

## Pénfigo

Javier Sánchez-Pérez y Amaro García-Díez

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

**Resumen.**—El pénfigo es una enfermedad ampollosa autoinmune órgano-específica, poco frecuente, que afecta a la piel, mucosas, y anejos, y caracterizada histopatológicamente por acantolisis. Clásicamente el pénfigo se ha dividido en dos grandes grupos, el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo, con sus variantes clínicas de pénfigo vegetante y pénfigo eritematoso, respectivamente. En los últimos años se han descrito nuevas variantes de pénfigo: el pénfigo paraneoplásico, el pénfigo IgA, y el pénfigo herpetiforme. En este artículo se revisa la epidemiología, la etiopatogenia, la sintomatología, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico del pénfigo. El avance de las técnicas de biología molecular ha permitido conocer con mayor precisión los diferentes antígenos frente a los cuales van dirigidos los autoanticuerpos, y poner a punto las técnicas de análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para el diagnóstico. El tratamiento del pénfigo vulgar y foliáceo con esteroides generales ha modificado su pronóstico, estimándose que la mortalidad en las últimas décadas es inferior al 10%. El tratamiento de las complicaciones clínicas que aparecen en la evolución del pénfigo ha contribuido a la reducción de la morbilidad y mortalidad.

**Palabras clave:** pénfigo, desmogleína 3, desmogleína 1, desmocolina 1, ELISA, inmunoblot, inmunoprecipitación, etiología, sintomatología, patogenia, diagnóstico.

## PEMPHIGUS

**Abstract.**—Pemphigus is an infrequent, organ-specific, autoimmune bullous disease, which affects the skin, mucous membranes and appendages. Histopathologically, it is characterized by acantholysis. Pemphigus has classically been divided into two major groups, pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, with their respective clinical variants pemphigus vegetans and pemphigus erythematosus. In recent years, new variants of pemphigus have been described: paraneoplastic pemphigus, IgA pemphigus and pemphigus herpetiformis. This article reviews the epidemiology, etiopathogenesis, clinical symptoms, diagnosis, treatment and prognosis of pemphigus. Advances in molecular biology techniques have made it possible to more precisely identify the different antigens against which antibodies are directed, and to fine-tune ELISA diagnostic techniques. Treating pemphigus vulgaris and foliaceus with general steroids has modified their prognosis; it is estimated that mortality in recent decades is less than 10%. Managing the clinical complications that appear during the evolution of the pemphigus has contributed to reducing morbidity and mortality.

**Key words:** pemphigus, desmoglein 3, desmoglein 1, desmocollin 1, ELISA, immunoblot, immunoprecipitation, etiology, clinical symptoms, pathogenesis, diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

El pénfigo es una enfermedad ampollosa autoinmune órgano-específica, poco frecuente, que afecta a la piel, mucosas y anejos, caracterizada histopatológicamente por acantolisis, inducida por la presencia de autoanticuerpos patogénicos frente a diversas proteínas desmosómicas. El pénfigo se ha dividido en dos grandes grupos, el pénfigo vulgar (PV) y el pénfigo foliáceo (PF), según la localización de la ampolla. Además, cada uno de ellos tiene su variante clínica de pénfigo vegetante y pénfigo eritematoso, respectivamente. En los últimos años se han descrito nuevas variantes de pénfigo: el pénfigo paraneoplásico (PPN), el pénfigo IgA (inmunoglobulina A) y el pénfigo herpetiforme (PH). El avance de las técnicas de biología molecular ha permitido conocer con precisión los diferentes antígenos frente a los cuales van dirigidos los

autoanticuerpos, y poner a punto las técnicas de análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para el diagnóstico.

## HISTORIA

Sauvages (1760) introdujo el término pénfigo en su clasificación de enfermedades ampollas, quizá refiriéndose al eritema exudativo multiforme. Posteriormente, Wichman (1791) fue el primero en describir el pénfigo como una enfermedad crónica ampollosa, pero Willan (1808) lo consideró como una erupción ampollosa de corta duración. Cazenave (1844) describió el PF. Sin embargo, fue Hebra (1869) el que ordena diversas entidades considerando el pénfigo como una enfermedad crónica ampollosa, desechando de tal denominación las formas agudas de la enfermedad, dividiendo al pénfigo en vulgar y foliáceo, similar al descrito por Cazenave. El pénfigo vegetante fue descrito por Isidor Neumann (1886). Al comienzo de la siguiente década Besnier (1891) y más tarde Brocq (1902) tratan de poner más orden en el entonces complejo capítulo de los pénfigos y realizan dos

### Correspondencia:

Javier Sánchez-Pérez. Servicio de Dermatología. Hospital de La Princesa. Diego de León, 62. 28006. Madrid. España.  
jsanchezperez@aedv.es

Recibido el 14 de marzo de 2005.

Aceptado el 10 de mayo de 2005.

**TABLA 1.** INCIDENCIA DEL PÉNFIGO (CASOS/100.000 HABITANTES)

<i>País</i>	<i>Incidencia</i>
Alemania	0,098
Bulgaria	0,47
Connecticut (EE.UU.)	0,42
Finlandia	0,076
Francia	0,17
Israel	1,6
Malasia	0,2
Túnez	0,67

aportaciones fundamentales: la histopatología del pénfigo y el signo de Nikolsky. Auspitz (1881) reconoce por primera vez que el pénfigo está caracterizado histológicamente por la desaparición de los llamados puentes intercelulares entre los queratinocitos, acuñando el término acantolisis para describir este fenómeno. No obstante, este hallazgo fue ignorado durante mucho tiempo hasta que Jean Darier y Achille Civatte (1943) demostraron su importancia diagnóstica. Los hallazgos histopatológicos de Lever (1953), que introducen el término penfigoide como una enfermedad ampollosa sin acantolisis, inician la era moderna de las enfermedades ampollosas<sup>1,2</sup>.

El PH fue descrito por Jablonska<sup>3</sup> en 1975 como dermatitis herpetiforme con acantolisis, pénfigo con ruesta a las sulfamidas o enfermedad mixta ampollosa. Desde entonces se han publicado numerosos casos, y es una entidad aceptada por todos los autores, aun cuando su posición nosológica con relación al pénfigo sigue siendo controvertida<sup>4</sup>. Algunos investigadores lo consideran diferente del pénfigo clásico basándose en sus peculiaridades clínicas y en su pronóstico benigno, pero otros los describen como variantes del PF o del PV.

El primer caso de pénfigo IgA fue descrito en 1982 con el nombre de dermatosis pustulosa subcórnea e IgA monoclonal<sup>5</sup>, aunque ya se había encontrado un depósito de IgA similar en la descripción de Sneedon y Wilkinson en 1979. Desde entonces se han descrito numerosos casos bajo diferentes nombres como dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica, dermatosis IgA intercelular, PF IgA, PH IgA y pustulosis intraepidérmica IgA, entre otros<sup>6</sup>.

El PPN fue descrito como tal en 1990<sup>7</sup>, aunque no es una enfermedad nueva, y casos semejantes habían sido reflejados previamente en la literatura médica bajo designaciones diversas como casos atípicos de PV, raros casos de eritema multiforme con anticuerpos tipo pénfigo, o enfermedad paraneoplásica ampollosa<sup>8</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos del pénfigo son limitados<sup>9-15</sup>. Es una enfermedad infrecuente cuya incidencia,

prevalencia y caracteres epidemiológicos son variables en función de factores geográficos y étnicos (tabla 1).

La incidencia del PV se ha estimado entre 0,1 y 0,5 por 100.000 personas y año. Afecta por igual a ambos sexos, con un pico de incidencia entre la cuarta y la sexta década. Es más frecuentes en determinadas razas, singularmente la raza judía de ascendencia ashkenazi en el área del Mediterráneo, donde la incidencia oscila entre 1,6 y 3,2 por 100.000 personas y año. En Israel, Estados Unidos y países de Europa predomina el PV sobre el PF, pero en algunos países del Norte de Europa la frecuencia del PF es algo mayor.

La incidencia del PF no endémico es de 0,5 por 100.000 personas y año en Francia, y afecta por igual a ambos sexos, habitualmente en la edad media de la vida<sup>16</sup>. La forma endémica del PF, también conocida como «*fogo selvagem*», se ha descrito en países en desarrollo, en particular Sudamérica, India, África<sup>17,18</sup>, y en la península arábiga. Los datos epidemiológicos, la distribución por edades, los casos familiares y la frecuencia de ciertos haplotipos de antígenos de histocompatibilidad (HLA) muestran características peculiares del *fogo selvagem* que los distingue del PF no endémico. En Brasil el *fogo selvagem* afecta a niños y adultos jóvenes de ambos sexos con un pico de incidencia en la segunda y tercera década, con muchos casos familiares. La mayoría de los pacientes se encuentran en áreas rurales, que viven en casas rústicas y expuestos a insectos hematófagos<sup>19</sup>. Recientemente se ha identificado un nuevo foco de PF endémico en Brasil en la región de Limão Verde donde la prevalencia de la enfermedad es de un 3,4 %<sup>20</sup>. Se ha descrito un cuadro clínico semejante en Colombia<sup>21</sup>, que afecta a varones entre 40 y 60 años y a mujeres posmenopáusicas. En Túnez las series de casos<sup>17,22</sup>, indican que es más frecuente en mujeres jóvenes, en áreas rurales, sin predominio familiar, habiéndose puesto en relación con la utilización de cosméticos tradicionales<sup>23</sup>.

## CLASIFICACIÓN

Clásicamente la clasificación se ha realizado atendiendo a criterios clínicos e histopatológicos, que muestra una concordancia marcada con el antígeno responsable, como se puede observar en la tabla 2<sup>24</sup>. Existen diversas variedades bien definidas clínica e histopatológicamente de pénfigo que reconocen el mismo sustrato antigénico, a pesar de mostrar diferentes manifestaciones clinicopatológicas. Por ejemplo, en el PH los antígenos aislados son los mismos que en el PV cutaneomucoso, a pesar de que las manifestaciones clinicopatológicas son diferentes. Quizás este hecho pudiera ser debido a una expresión diferente de citocinas liberadas por la reacción inmunológica frente a distintos epítomos de las desmogleínas.

**TABLA 2.** CORRELACIÓN ENTRE LA CLÍNICA, HISTOPATOLOGÍA, ANTÍGENO Y AUTOANTICUERPOS DE LAS DIFERENTES FORMAS DE PÉNFIGO

<i>Clasificación clínica</i>	<i>Histopatología</i>	<i>Antígenos</i>	<i>Anticuerpos</i>
Pénfigo vulgar			
Mucoso	Hendidura suprabasal	Desmogleína 3	IgG
Cutaneomucoso	Hendidura suprabasal-granulosa	Desmogleína 3 Desmogleína 1	IgG
Pénfigo vegetante	Hendidura suprabasal, acantosis Infiltración neutrófilos/eosinófilos	Desmogleína 3	IgG
Pénfigo foliáceo	Hendidura granulosa	Desmogleína 1	IgG
Pénfigo herpetiforme	Espongiosis eosinofílica	Desmogleína 1, desmogleína 3	IgG
Pénfigo paraneoplásico	Necrosis de queratinocitos, acantolisis suprabasal y dermatitis de interfase	Desmogleína 3, 1, plectina, BPAG1, desmoplaquina 1, 2; envoplaquina, periplaquina, péptido 170 kDa	IgG
Pénfigo IgA tipo dermatosis pustulosa subcórnea	Pústulas subcórneas, infiltración neutrofílica y acantolisis	Desmocolina 1	IgA
Pénfigo IgA tipo dermatosis intraepidérmica neutrofílica	Pústulas intraepidérmicas, infiltración neutrofílica y acantolisis		IgA

## ETIOLOGÍA

La sintomatología y los caracteres demográficos observados en el pénfigo en diversos países han implicado a factores genéticos y ambientales que contribuyen a la etiopatogenia del pénfigo. El comienzo y desarrollo del pénfigo depende de la interacción entre los factores genéticos predisponentes y los factores inductores del mismo, que condicionan una respuesta inmunológica del individuo contra los desmosomas epidérmicos. A continuación se exponen los factores genéticos y desencadenantes conocidos en la etiopatogenia del pénfigo.

### Factores genéticos

En la literatura especializada se han publicado casos de pénfigo familiar, casos de pénfigo en gemelos monozigotos y la presencia de anticuerpos contra la superficie de queratinocitos en el suero de los familiares de los pacientes<sup>25</sup>. Sin embargo, también se ha publicado la existencia de pénfigo en únicamente uno de los gemelos monozigotos, observación que junto a la escasa frecuencia del pénfigo familiar sugiere que la predisposición genética no es suficiente para la aparición de la enfermedad, y son también importantes los factores externos.

Se ha observado una asociación entre los antígenos de los complejos mayores de histocompatibilidad y el pénfigo. Se piensa que los genes del HLA de clase II tienen un papel importante en la inmunopatogenia del pénfigo. Se ha demostrado que en el PV predominan los alelos HLA-DR4 (*DRB1\*0402*, *DRB1\*0406*), HLA-DR14 (*DRB1\*1401*, *DRB1\*1405*) y HLA-DQ1 (*DQB1\*0503*) en grupos étnicos diferentes. En los ju-

díos ashkenazi con pénfigo predomina el antígeno HLA-DR4, de los cuales el 95 % portan el alelo *DRB1\*0402*. El polimorfismo alélico en el PV se traduce en alteraciones menores en las secuencias de aminoácidos de la cadena  $\beta_1$  del HLA-DR que aumenta la capacidad de presentar los autoantígenos, a diferencia de lo que ocurre en individuos sin PV<sup>26-28</sup>. Se encontró una fuerte asociación entre el PF no endémico y los alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, sobre todo con los alelos *DRB1\*0102* y *DRB1\*0404*. Estos resultados están en concordancia con aquéllos observados en el PF endémico, donde se ha observado una asociación con *DRB1\*0102*, *DRB1\*0404*, *DRB1\*1402* y *DRB1\*1406*<sup>29</sup>.

Sólo se han descrito referencias aisladas al papel de los alelos del MHC de clase I<sup>30</sup>, aunque últimamente se pretende darles mayor importancia<sup>31</sup>. Los estudios iniciales en el PV mostraron un aumento en la frecuencia del HLA-A10 (A26), y Bw38, pero posteriormente se han observado diferentes antígenos HLA de clase I en función de la raza. En experimentos recientes se ha demostrado una relación entre el HLA-G y el PV<sup>32</sup>. Hasta la actualidad no se ha descrito ningún alelo HLA de clase I asociado a PF.

### Factores desencadenantes

#### *Fármacos*<sup>33</sup>

El pénfigo inducido por fármacos es infrecuente y son diversos los fármacos que se han implicado como se observa en la tabla 3. La mayor parte de los medicamentos capaces de inducir pénfigo suelen tener un grupo tiol (-SH) en su molécula o contienen un enlace disulfuro que potencialmente es capaz de liberar

**TABLA 3.** ALGUNOS FÁRMACOS IMPLICADOS EN EL PÉNFIGO

Antibióticos	Cefalosporinas Penicilinas y derivados Rifampicina
Derivados de la pirazolona Inmunomoduladores	IL-2 INF- $\alpha$
Fármacos con grupo tiol	Captopril Pencilamina Piritinol Piroxicam Tiamazol Tiopronina
Miscelánea	Fenobarbital Levodopa Propranolol

IL: interleucina; INF- $\alpha$ : interferón alfa.

grupos tiol. Otros fármacos tienen en su composición azufre en cuyo metabolismo se pueden también liberar grupos tiol, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y piroxicam.

El tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la aparición de la enfermedad puede ser desde pocas semanas hasta varios meses, siendo el periodo mayor para los medicamentos del grupo tiol. Clásicamente se ha descrito una sintomatología semejante al PF o eritematoso, relacionada con medicamentos del grupo tiol. Los casos de PV son cada vez más frecuentes y se asocian con fármacos del grupo no-tiol. Algunas diferencias ayudan a diferenciarlo del pénfigo idiopático. El pénfigo inducido por fármacos generalmente se acompaña inicialmente de lesiones prodrómicas no ampollas y inespecíficas, como exantemas o eritemas anulares, entre otros, que recuerdan una reacción medicamentosa. Histopatológicamente incluye espongiosis eosinofílica, necrosis epitelial con infiltrado dérmico denso y no es infrecuente que en un mismo enfermo se encuentren ampollas subcórneas y suprabasales en lesiones diferentes e incluso en la misma lesión. Los anticuerpos contra los queratinocitos en piel, mucosa y suero no siempre están presentes y pueden tener anticuerpos frente a otras estructuras no epiteliales. La mayoría de los casos mejoran al suspender la medicación responsable, pero aproximadamente una tercera parte de los inducidos por d-penicilamina necesitan tratamiento esteroideo para controlar la enfermedad.

No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual se induce el pénfigo, pero algunos fármacos inducirían una verdadera acantolisis bioquímica, mientras que otros desencadenarían una acantolisis inmunológica. La acantolisis bioquímica se ha relacionado con fármacos del grupo tiol, que produciría una alte-

ración bioquímica directa de la superficie celular del queratinocito que impide la adhesión celular. En la acantolisis inmunológica el medicamento formaría un neoantígeno con la subsiguiente aparición de anticuerpos. Ambos mecanismos no tienen por qué ser mutuamente excluyentes.

#### *Factores hormonales*

Se ha especulado con la posibilidad de que factores hormonales modulen la aparición o el curso del pénfigo, basados en algunos casos que han sufrido exacerbación del mismo en el embarazo<sup>34</sup> o su aparición en el mismo<sup>35</sup>.

#### *Radiaciones ultravioleta*<sup>36</sup>

El efecto nocivo de la exposición al sol en el comienzo, curso y evolución del pénfigo se ha observado hace ya mucho tiempo. El nombre de *fogo selvagem* se introdujo para designar la sensación de quemazón de la piel en estos enfermos cuando se exponían al sol. Tanto el PF<sup>37</sup> como el PV<sup>38</sup> se han exacerbado después de la terapia con luz ultravioleta y psoralenos (PUVA)<sup>39</sup>, por radiación ultravioleta B (UVB), después de la exposición solar<sup>40</sup>, y tras la irradiación con luz ultravioleta<sup>41</sup>. Se ha demostrado que la exposición a la luz UVB de la piel sana en el *fogo selvagem* y PV promueve la acantolisis con el depósito de IgG y C3 en los espacios intercelulares y, como consecuencia de ello, se ha propugnado la abstención de la exposición solar prolongada y la utilización de filtros solares como parte del tratamiento.

Algunos autores<sup>42</sup> han revisado los tres posibles mecanismos propuestos para la inducción de acantolisis en las lesiones de pénfigo inducidas por el sol, que no tienen por qué ser mutuamente excluyentes. La exposición solar al dañar la membrana celular puede conducir a una mayor capacidad de unión de los anticuerpos a las superficies del queratinocito, de manera semejante a lo que ocurre en el lupus eritematoso. El segundo mecanismo propone que la luz UV puede modular señales intracelulares una vez que los anticuerpos patógenos se ligan a la desmogleína de los queratinocitos a través de la elaboración de factores todavía no descritos. Una tercera hipótesis considera que los mediadores inflamatorios liberados de los queratinocitos y/o mastocitos por la exposición a luz UVB, entre los que se encuentra interleucina 1 (IL-1), IL-8, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el factor estimulante de colonias macrocíticas y granulocíticas (GM-CSF), podrían ser los responsables de la aparición de las lesiones ampollas.

#### *Dermatitis de contacto*<sup>43</sup>

Existen algunas publicaciones de casos de pénfigo que se desarrollan después de una dermatitis de con-

tacto a diversos productos. Inicialmente fue descrita en relación con el contacto con el ajo, también se ha puesto en relación con otras sustancias como determinados pesticidas, fenoles y, recientemente, tiuranes e imiquimod<sup>44,45</sup>. El mecanismo patogénico propuesto es una acción directa de la sustancia desencadenante<sup>46</sup>, que es capaz de producir una alteración en la superficie cutánea, con la formación de neoantígenos.

#### *Radiaciones ionizantes*<sup>47-49</sup>

En la literatura médica se han descrito algunos casos de pénfigo inducidos por radioterapia. La mayoría de ellos presenta un cáncer subyacente planteando el problema del papel que podría desempeñar la neoplasia en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, en algún caso se utilizó la radioterapia para tratar un epiteloma basocelular, lo cual hace poco probable que la neoplasia tenga algo que ver con el pénfigo.

#### *Cicatrices quirúrgicas*<sup>50-52</sup>

Se han descrito algunos pénfigos secundarios a injertos, cirugía mamaria o rinoplastia. El intervalo entre la intervención quirúrgica es muy variable, entre 2 meses y 3 años, aun cuando existe un caso con la aparición de pénfigo 40 años después. Se ha sugerido que pudiera ser una forma de fenómeno isomórfico, que alteraría la capacidad antigénica de las estructuras cutáneas.

#### *Quemaduras*

Las quemaduras se han implicado también como factor desencadenante en algunos artículos publicados<sup>53</sup> tras la aparición transitoria de autoanticuerpos semejantes a los del pénfigo en el suero de algunos pacientes quemados.

#### *Dieta*<sup>54</sup>

Algunos autores han sugerido que los alimentos con una estructura molecular semejante al grupo tiol de los medicamentos como los derivados del ajo, cebolla o los puerros pueden desencadenar el pénfigo. Los alimentos con grupos isotiocianatos como la mostaza, los fenoles como el aspartamo usado como edulcorante natural o los taninos como la mandioca y el mango, se han implicado en el pénfigo. Se ha sugerido que la eliminación o reducción de estos alimentos pueden disminuir la morbilidad de la enfermedad, aunque se desconoce el mecanismo por el que actúan.

#### *Infecciones*<sup>55</sup>

Numerosos estudios han tratado de demostrar la relación entre las diversas infecciones y el pénfigo. Los

virus han sido los agentes más implicados y con las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha sugerido que el virus del herpes simple, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y últimamente el virus herpes humano tipo 8 pueden ser capaces de inducir o exacerbar el pénfigo en sujetos susceptibles<sup>56</sup>. A causa de las falsas positividades sin correlación clínica de la PCR, estos resultados deben ser interpretados con mucha cautela. Los virus podrían ser infecciones oportunistas en pacientes inmunosuprimidos, pero en algunos casos podrían tener una relevancia patogénica. Las infecciones por estafilococos, *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas* en relación con el PV parecen más bien una complicación del mismo. Recientemente se conoce que las toxinas exfoliativas del estafilococo dorado actúan sobre la desmogleína 1, que es la responsable de la ampolla en el pénfigo<sup>57</sup>.

## PATOGENIA

En las últimas décadas numerosos e importantes avances han permitido un conocimiento más detallado de la fisiopatología de los diferentes tipos de pénfigo<sup>58-61</sup>. Los hallazgos se agruparán en los apartados de antígenos, anticuerpos, inmunidad celular y mecanismos fisiopatológicos propuestos para la aparición de acantolisis.

#### **Antígenos del pénfigo**

La estructura epidérmica primariamente implicada en el pénfigo es el desmosoma<sup>62</sup>, una de cuyas funciones es el mantenimiento de las uniones intercelulares intraepidérmicas. Los desmosomas son estructuras muy organizadas con tres tipos de moléculas: cadherinas, proteínas de armadillo y plaquinas. Dentro de las cadherinas<sup>63,64</sup> se encuentran dos grupos distintos de proteínas transmembrana denominadas desmocollinas y desmogleínas, cada una de ellas constituidas por tres isoformas (1 a 3). Recientemente se ha descrito una cuarta isoforma<sup>65</sup>. La placoglobina y la placofilina son proteínas intracitoplásmicas derivadas de la familia de los supergenes del armadillo, que conectan con la desmogleína y desmocollina, regulando la actividad adhesiva de estas moléculas. La familia de las plaquinas son proteínas intracelulares que están formadas por la desmoplaquina, envoplaquina, periplaquina y plectina. La desmoplaquina es la más abundante y parece que es la proteína que liga directamente los filamentos intermedios de queratina (figs. 1A y B).

En 1987, el grupo de Stanley demostró que los autoanticuerpos en el PF reconocen a la desmogleína 1 de 160 kDa<sup>66</sup>, y en el PV a la desmogleína 3 de 130 kDa<sup>67</sup>. El PV con predominio de lesiones mucosas tiene anticuerpos contra la desmogleína 3 y cuando aparecen lesiones cutáneas, presenta también anticuerpos contra la desmogleína 1.

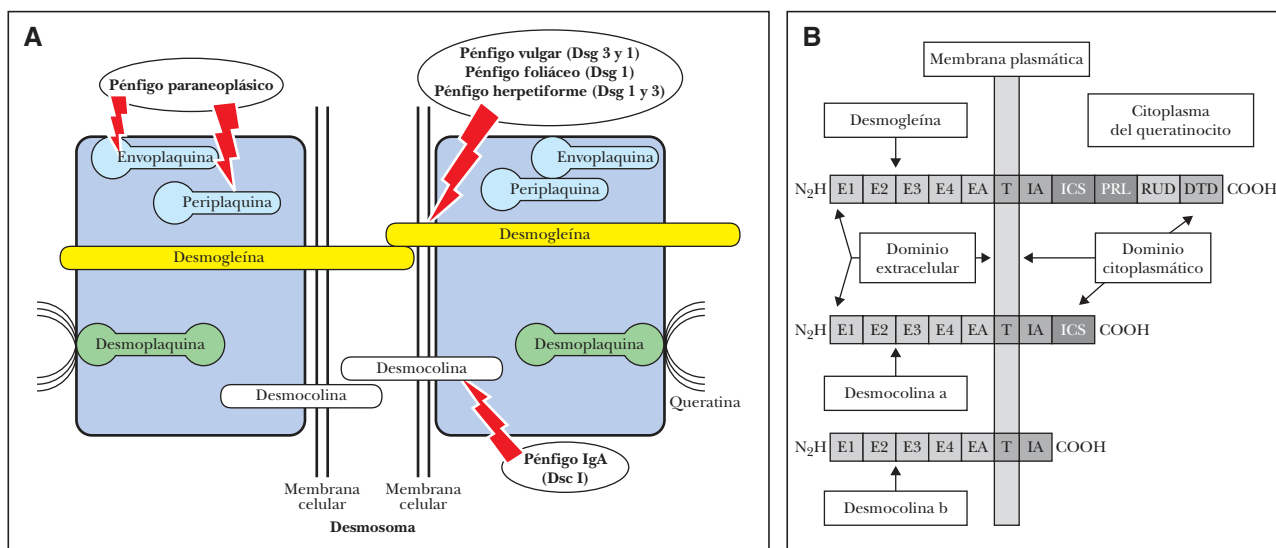


Fig. 1.—Esquema de la desmogleína y la desmocolina en el queratinocito. E1-E4: elementos repetidos extracelulares; EA: dominio de anclaje extracelular; IA: dominio de anclaje intracelular; ICS: segmento de unión de la placoglobina; PRL: segmento rico en prolina; RUD: dominio de unión repetido; DTD: dominio terminal de la desmogleína.

Posteriormente, mediante inmunoprecipitación se aislaron diversas proteínas en la epidermis humana de diferentes pesos moleculares utilizando anticuerpos de sueros de pacientes con PV y PF<sup>68</sup>. Los epítomos autoinmunes, tanto en el PV como el PF se encuentran en el extremo aminoterminal de las desmogleínas 1 y 3<sup>69,70</sup>, en el primer y segundo dominio extracelular. Aunque otras moléculas de la superficie de los queratinocitos, como los receptores de la acetilcolina, pueden modular la adhesión celular, su implicación directa en la fisiopatología del pénfigo es controvertida<sup>71,72</sup>.

Los estudios sobre la distribución en la piel normal de la desmogleína 1 y 3 han demostrado que la desmogleína 1 se expresa en la totalidad del espesor de la epidermis, siendo mínima su expresión en mucosas. La desmogleína 3 se expresa únicamente en las capas más profundas de la epidermis, mientras que en la mucosa se expresa en todo su espesor. Se ha propuesto la hipótesis compensatoria para explicar los hallazgos clínicos: en el PV mucoso los anticuerpos contra la desmogleína 3 condicionarían lesiones en mucosas debido a la ausencia de la compensación de la desmogleína 1 en la mucosas, y no presentarían lesiones en la piel por la compensación de la desmogleína 1. La presencia de anticuerpos contra la desmogleína 1 en PV hace que la compensación no sea posible, con aparición de lesiones cutáneas. En el PF los anticuerpos contra la desmogleína 1 no causan lesiones mucosas debido al efecto compensador de la desmogleína 3, pero al encontrarse sólo en la capa basal epidérmica no podría evitar la aparición de lesiones cutáneas<sup>73,74</sup>.

En 1997 se desarrolló un ratón genéticamente modificado que no sintetizaba desmogleína 3, con la piel

y mucosas normales en el nacimiento, pero en 15 o 20 días se producían erosiones con acantolisis de la mucosa oral y costras con acantolisis en la piel traumatizada<sup>75</sup>. Posteriormente se demostró que las proteínas recombinantes desmogleína 1 y 3 con su configuración original generadas en un sistema de expresión por baculovirus, eran capaces de adsorber todos los anticuerpos patógenos del suero del PV y PF<sup>76,77</sup>. Por lo tanto, los autoanticuerpos contra la desmogleína 1 y 3 tienen valor patogénico. Estas proteínas recombinantes han permitido poner a punto la técnica de ELISA para detectar autoanticuerpos circulantes en el suero del pénfigo. La técnica de ELISA ha demostrado ser muy sensible y específica, y ha contribuido al progreso en el diagnóstico, clasificación y fisiopatología del pénfigo<sup>78</sup>.

En el año 2000 investigadores japoneses del grupo de Amagay desarrollaron el primer modelo animal activo de la enfermedad en un ratón genéticamente deficiente en desmogleína 3, que era inmunizado con desmogleína 3 recombinante para producir IgG contra ella. Los esplenocitos del ratón sensibilizado eran transferidos a un ratón inmunodeficiente, y en él tenía lugar la producción de autoanticuerpos por la transferencia de las células inmunes con lesiones clínicas e histológicas de PV<sup>79</sup>.

### Anticuerpos del pénfigo

Los enfermos con PV poseen autoanticuerpos en la piel lesional y en el suero frente a estructuras epidérmicas. Utilizando técnicas de inmunofluorescencia indirecta, Beutner y Jordan demostraron autoanticuerpos circulantes frente a antígenos intercelulares de la piel en 1964<sup>80</sup>. Posteriormente demostraron<sup>81</sup> que es-

tos autoanticuerpos se unían a los espacios intercelulares de la epidermis utilizando la técnica de inmunofluorescencia directa. Más tarde se demostró que los anticuerpos tienen valor patogénico en todas las formas de pénfigo, al observarse una correlación entre el título de autoanticuerpos y la actividad de la enfermedad<sup>82</sup>. La plasmaféresis, al eliminar los autoanticuerpos circulantes consigue remisiones a corto plazo<sup>83</sup>. Los neonatos con PV nacidos de madres con PV muestran remisión espontánea de las ampollas y desaparición de los autoanticuerpos semanas después del parto<sup>84,85</sup>. Los estudios experimentales *in vitro* han demostrado que el suero de enfermos con pénfigo era capaz de inducir acantolisis<sup>86</sup> en la piel humana cultivada. El autoanticuerpo responsable era de clase IgG<sup>87</sup>. Estos autoanticuerpos, mediante transferencia pasiva, son capaces de inducir acantolisis con ampollas cuando son inyectados intraperitonealmente a ratones neonatales reproduciendo clínica, histopatológica, ultraestructural e inmunológicamente una enfermedad semejante a la de los seres humanos, demostrándose así el papel patogénico *in vivo*<sup>88</sup>.

Los anticuerpos policlonales del PV son principalmente del tipo IgG<sub>4</sub> aunque pueden observarse otros subtipos de inmunoglobulinas, en contraste con los familiares en los que apenas se detecta IgG<sub>4</sub><sup>89</sup>. En el PV mucoso los anticuerpos IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>4</sub> reaccionan con un epítipo conformacional de la desmogleína 3. En el PV cutáneo y mucoso –aproximadamente el 50 % de los enfermos– se observan anticuerpos IgG contra la desmogleína 1, además de los anticuerpos antidesmogleína 3. En el PV generalizado los anticuerpos IgG<sub>1</sub> parecen reconocer un epítipo lineal en el ectodominio de la desmogleína 3. En contraste, la IgG<sub>4</sub> reconoce tanto epítopos conformacionales como lineales en la desmogleína 3<sup>90</sup>. Además de los autoanticuerpos IgG, los autoanticuerpos IgA y ocasionalmente los IgE reactivos frente a la desmogleína 3 están presentes en las fases aguda y crónica del PV<sup>91</sup>.

En el PF el análisis de anticuerpos revela que los autoanticuerpos IgG<sub>4</sub> e IgG<sub>1</sub> son los isotipos más frecuentes frente a la antidesmogleína 1<sup>92,93</sup> mientras que sólo el 7 % de los pacientes muestra actividad frente a la desmogleína 3<sup>94</sup>. Los epítopos reconocidos por los anticuerpos del PF son conformacionalmente sensibles<sup>95</sup> y dependientes del calcio<sup>66</sup>. En el PF los autoanticuerpos IgG<sub>4</sub> reaccionan con un epítipo conformacional mientras los anticuerpos IgG<sub>1</sub> reaccionan con un epítipo lineal del ectodominio de la desmogleína 1<sup>90</sup>. El valor de IgG<sub>4</sub> está estrechamente relacionado con la actividad de la enfermedad, mientras que la concentración de IgG<sub>1</sub> se mantiene constante a lo largo de la misma. En la zona de Limão Verde (Brasil) se han detectado anticuerpos IgG antidesmogleína 1 en el 97 % de los enfermos, pero también en el 55 % de los sujetos normales de zonas endémicas, porcentaje que progresivamente disminuye en las áreas más periféricas. En los sujetos normales se produce

una respuesta IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>4</sub>, mientras que los pacientes tienen niveles similares de IgG<sub>1</sub> pero mucho más aumentados de IgG<sub>4</sub>. Los pacientes en remisión presentan una débil respuesta IgG<sub>4</sub> y la enfermedad activa cursa con concentraciones muy aumentadas<sup>20</sup>. En un subgrupo de pacientes con PF sólo se detectaron autoanticuerpos IgG<sub>1</sub> que reaccionaron con epítopos lineales antidesmogleína 1 en todo el curso de su enfermedad, sin que se observasen hallazgos clínicos diferenciales con respecto a los que tienen autoanticuerpos IgG<sub>4</sub><sup>96</sup>. Se han detectado autoanticuerpos contra el extremo carboxiterminal del dominio denominado «EC5» de la desmogleína 1 en individuos sin enfermedad cutánea. Esta respuesta autoinmune en individuos genéticamente predispuestos puede dirigirse al extremo aminoterminal de los dominios EC1 y EC2 de la misma molécula, condicionando el inicio de la enfermedad. Los niveles de los autoanticuerpos contra EC1 y EC2 se correlacionan bien con la actividad clínica de la enfermedad<sup>97</sup>.

### Inmunidad celular

Los linfocitos T tienen un papel importante en la inducción y regulación de los niveles plasmáticos de anticuerpos en el pénfigo<sup>98</sup>. Los estudios realizados *in vitro* y en animales han demostrado la necesaria colaboración entre los linfocitos T CD4 estimulados por la desmogleína 3 y las células B para inducir la producción de anticuerpos<sup>99</sup>. En pacientes con PV se han detectado tanto linfocitos Th1 como Th2 específicos contra la desmogleína 3, con niveles constantes aumentados de Th2 en las distintas fases y predominio de los Th1 en la fase activa crónica. La proporción de células Th1/Th2 condiciona una respuesta inmunológica policlonal de anticuerpos IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>4</sub> frente a tres fragmentos antigénicos del ectodominio de la desmogleína 3, posiblemente un péptido compuesto por 15 aminoácidos<sup>100</sup>. Las células CD4  $\alpha/\beta$  segregan citocinas con un patrón del tipo Th2 al contactar con la desmogleína 3 con restricción para los alelos del HLA *DRB1\*0402* o *DRB1\*1401*<sup>101</sup> activando a los linfocitos B para sintetizar IgG<sub>4</sub>. Se han detectado niveles aumentados de IL-10, IL-6 y TNF- $\alpha$  en el suero de pacientes con PV en comparación con los sueros de controles normales<sup>102,103</sup>. Los portadores sanos de los alelos HLA-II *DRB1\*0402* y *DQB1\*0503* asociados al PV presentan linfocitos Th1 que son estimulados por la desmogleína 3, lo que condiciona la aparición de autoanticuerpos IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>3</sub>. Los linfocitos CD8 también responden a la desmogleína 3 del PV secretando *in vitro* IL-2 e interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), pero su función es desconocida<sup>104</sup>.

### Mecanismos implicados en la acantolisis

Se están investigando los acontecimientos que tienen lugar en el pénfigo después de la unión del anti-

Fig. 2.—Ampolla transparente sobre piel sana.



Fig. 3.—Ampollas flácidas, erosiones y costras.



Fig. 4.—Extensión periférica de la ampolla.



Fig. 5.—Ampollas agrupadas sobre un fondo eritematoso.



Fig. 6.—Erosiones en mucosa yugal en pénfigo vulgar.



cuerpo con la desmogleína 1 y 3 para provocar acantolisis. Se especula que la rotura final de las uniones intercelulares pueda ser debida a la acción directa de los anticuerpos sobre las desmogleínas del queratinocito que puede condicionar el deterioro estérico de la desmogleína 3 y, como consecuencia, interferir en la función de adhesión intercelular o con su papel de ensamblaje de los desmosomas. La acantolisis se puede producir también de forma indirecta por diversos mecanismos como la activación de las señales transmembranosas tras la fosforilización de esas proteínas, una alteración del balance entre la desmogleína 1 y 3 en los desmosomas epidérmicos, la activación del complemento y el sistema plasminógeno-plasmina.

El inicio de la acantolisis puede estar condicionado directamente por la unión de los anticuerpos del PV al ectodominio de la desmogleína 3, con agrupamiento posterior e internalización del complejo IgG-antígeno<sup>105</sup>. La unión de los anticuerpos a epítomos específicos de la desmogleína 3 condicionaría el deterioro estérico de la desmogleína 3 con pérdida de su función de adhesión intercelular<sup>106</sup>. El sitio de unión de los anticuerpos patogénicos es el dominio extracelular aminoterminal de la desmogleína<sup>107</sup>. Recientemente en ratones se ha observado que la unión de la IgG a la desmogleína 3 produce directamente una hendidura en la superficie apical del queratinocito basal sin retracción de la queratina<sup>108</sup>.

En los estudios realizados, ni el complemento<sup>109,110</sup> ni las enzimas proteolíticas<sup>111</sup> son esenciales para el desarrollo de la acantolisis intraepidérmica, aunque no puede descartarse su participación en la formación de ampollas. En un sistema de cultivo celular se ha observado que la IgG del PV condiciona la activación del inositol trifosfato intracelular, aumento del calcio intracelular, el incremento de la actividad de la proteína C cinasa y la fosforilación de la desmogleína 3<sup>112</sup>. La inhibición de las proteínas involucradas en la transmisión de señales intracelulares tras la unión de IgG a la desmogleína previene la acantolisis en un modelo murino<sup>113</sup>. La placoglobina, una proteína de la placa del desmosoma, tiene un papel importante en la acantolisis inducida por IgG en el PV<sup>114</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Pénfigo vulgar

La ampolla es el elemento eruptivo primordial y habitualmente exclusivo<sup>115-118</sup>. Tiene un tamaño variable entre el de un guisante y el de una nuez, de color transparente, amarillento o hemorrágico (fig. 2). En ocasiones el contenido de la misma puede ser seroso y purulento. La ampolla habitualmente es de consistencia flácida (fig. 3), aunque en ocasiones se encuentra a tensión. Estas lesiones pueden confluir con ampollas vecinas para adquirir mayor tamaño, o pueden au-



mentar periféricamente de tamaño dejando en el centro una placa erosivo-costrosa (fig. 4). Clásicamente se ha establecido como característico el hecho de que la ampolla aparezca sobre la piel sana. Aunque ello ocurre en la mayoría de las veces, este hecho no es constante y en ocasiones sólo se pone de manifiesto en las primeras horas de evolución de la ampolla. En otras la ampolla se rodea de un halo inflamatorio que puede ser más ostensible cuando el contenido de la ampolla se hace purulento (fig. 5).

La forma de comienzo del cuadro ocurre en un porcentaje elevado de los casos, alrededor del 50-70 % de los mismos, con lesiones mucosas. La afectación mucosa es muy característica y frecuente, siendo un hecho casi constante que aparece en la evolución del PV. De ellas, la mucosa oral es la más frecuentemente interesada y, como ya hemos referido, en ocasiones marca el comienzo de la enfermedad. Estas lesiones suelen ser dolorosas y son resistentes al tratamiento. En la mucosa yugal las lesiones son muy evocadoras en forma de erosiones irregulares, grandes y extensas, que dejan al descubierto una mucosa hiperémica, o a veces cubiertas de lesiones blanquecinas (fig. 6). En los labios pueden existir erosiones y costras con un collarate descamativo o con restos epidérmicos (fig. 7). Cuando afecta a la mucosa gingival va a dar origen a erosiones alrededor de la implantación dentaria. No infrecuentemente se afecta el paladar tanto duro como blando en forma de erosiones aisladas o coalescentes, así como la lengua, en donde las lesiones erosivas pueden ser dolorosas (fig. 8). Otras mucosas, como la conjuntiva, la mucosa de la nariz u otras, pueden estar afectadas, ocurriendo en ocasiones la afectación de dos o más mucosas simultáneamente. En los casos en los que la enfermedad tiende a ser más grave se pueden encontrar lesiones en la faringe, laringe, esófago, mucosa anal y genital acompañados de dolor<sup>119</sup>.

En el 10 o 15 % de los casos el PV puede iniciarse como manifestaciones cutáneas, bien como una ampolla única, que puede persistir un cierto tiempo, o como brote de lesiones múltiples más o menos diseminadas (fig. 9). Más frecuente es que las lesiones cutáneas aparezcan meses o años después de las lesiones mucosas y a veces de forma simultánea. Las ampollas pueden aparecer en cualquier parte de la superficie cutánea y muchas veces se disponen irregularmente sobre la piel y aparecen en brotes sucesivos, afectando con mayor frecuencia el cuero cabelludo, cara y axilas (fig. 10). Las ampollas, dada la fragilidad epidérmica suprayacente se desecan, pero más habitualmente se rompen, vertiendo el contenido líquido al exterior, siendo reemplazadas luego por erosiones, costras y eventualmente ulceraciones. Algunas al regresar pueden dejar una pigmentación residual. Esta mezcla de ampollas, costras, erosiones, láminas de epidermis despegada y lesiones pigmentadas configura el llamado falso polimorfismo de la lesión del pénfigo (fig. 11), debido a



Fig. 7.—Queilitis erosiva y costrosa en pénfigo vulgar.



Fig. 8.—Lesiones erosivas y costrosas en lengua.



Fig. 9.—Ampollas en espalda de pénfigo vulgar.



Fig. 10.—Lesiones erosivas en cuero cabelludo.

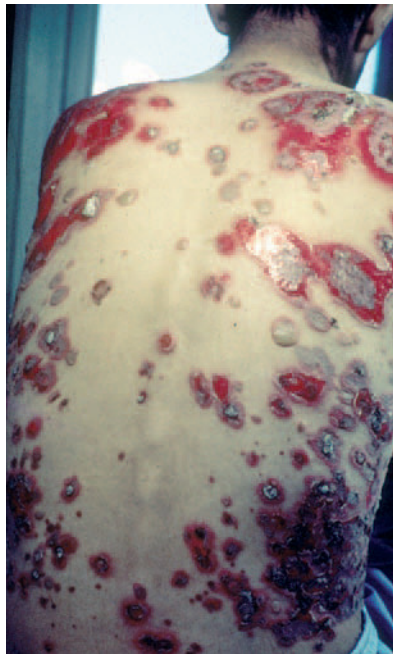


Fig. 11.—Falso polimorfismo del pénfigo vulgar.



Fig. 12.—Hemorragia subungueal.



Fig. 13.—Pénfigo vegetante.

que de manera típica la única lesión elemental del pénfigo es la ampolla, siendo el resto de las lesiones el resultado de la evolución de ésta. Como hemos indicado, en el pénfigo existe una fragilidad epidérmica que desde el punto de vista clínico se pone de manifiesto con el signo de Nikolsky y el signo de Asboe-Hansen. El signo de Nikolsky consiste en la demostración del despegamiento epidérmico al hacer una presión tangencial con el dedo sobre la superficie de la piel. El signo de Asboe-Hansen consiste en el aumento periférico del tamaño de la ampolla al presionar verticalmente sobre la superficie de la misma. A pesar de la intensidad del cuadro clínico, existe característicamente en la piel una ausencia de manifestaciones subjetivas, singularmente del prurito. En ocasiones existe una sensación dolorosa de la piel no constante y, en algunos casos, las lesiones, si son erosivas o si asientan en el fondo de los pliegues, pueden ser dolorosas. Asimismo el estado general se encuentra conservado, por lo menos en las etapas precoces de la enfermedad.

Las uñas pueden encontrarse afectadas junto con otras manifestaciones clínicas de pénfigo e incluso puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Es un hallazgo clínico que aparece en el 22 % de los pacientes en una serie, con diversa morfología clínica como paroniquia, onicosquicia, onicomadesis, hemorragias subungueales (fig. 12), alteraciones de la coloración o aparición de líneas de Beau, que afectan sobre todo al 1.<sup>er</sup> y 2.<sup>o</sup> dedos de la mano, sin relación con la duración o gravedad de la enfermedad<sup>120</sup>.

Los pénfigos vegetantes tipo Neumann y tipo Hallopeau son variantes clínicas del PV. Clínicamente presentan lesiones ampollosas que evolucionan a placas erosivas sobre las cuales aparecen lesiones vegetantes, con mal olor, de tamaño variable que, al evolucionar, por coalescencia, forman grandes placas vegetantes que en su periferia presentan ampollas o lesiones erosivas, localizados sobre todo en pliegues, cara y cuero cabelludo (figs. 13 y 14) Hoy se tiende a considerar que ambos subtipos de pénfigo, vegetante y vulgar, representan un espectro clínico que va desde la forma más grave, que es el PV, una forma intermedia que es el pénfigo vegetante de Neumann y la



Fig. 14.—Pénfigo vegetante.

forma más benigna que es el pénfigo vegetante de Hallopeau con remisiones espontáneas en ocasiones<sup>121</sup>.

De forma excepcional, pacientes con hallazgos clínicos típicos, histopatológicos e inmunológicos de PV evolucionan a PF con síntomas, histopatología e inmunología característica<sup>122-125</sup>, debido al fenómeno de difusión del epítipo. Se ha descrito la asociación de miastenia grave y/o timoma con pénfigo en la literatura médica, aunque es poco frecuente<sup>126</sup>.

### Pénfigo foliáceo

El cuadro de PF no endémico se caracteriza inicialmente por la presencia de ampollas localizadas superficialmente sobre una base discretamente eritematosa, y por lo tanto desde el punto de vista clínico son frágiles y fugaces, por lo que rara vez se observan, siendo reemplazadas por erosiones exudativas y costrosas, rodeadas de eritema. La fragilidad epidérmica puede ponerse de manifiesto con el signo de Nikolsky.

Las lesiones inicialmente se localizan en cuero cabelludo, cara, cuello, tórax y espalda, aunque puede aparecer en cualquier región de la superficie corporal (fig. 15). Las lesiones pueden estar limitadas a estas zonas, pero en la mayoría de los casos se diseminan en semanas o meses, por la confluencia de lesiones previas y aparición de nuevas lesiones. Las erosiones pueden diseminarse dando lugar a una eritrodermia (fig. 16). Es característico que la mucosa oral esté respetada. El cuadro clínico habitualmente es crónico.

El pénfigo eritematoso es una variante clínica localizada de PF con placas eritematosas descamativas y costrosas, habitualmente en la región centrofacial y otras veces en la región submamaria o preesternal que recuerdan a las lesiones de lupus eritematoso (fig. 17). En un porcentaje que oscila entre el 30 y el 80 % se observan en el suero anticuerpos antinucleares. El PF o eritematoso es la forma de presentación clínica más frecuente en el pénfigo inducido por medicamentos del grupo tiol, como la D-penicilamina (fig. 18).

El *fogo selvagem* es el PF endémico, clínica, histológica e inmunológicamente indistinguible del PF no endémico. Es frecuente en Brasil, en áreas rurales, y afecta a jóvenes, sospechándose como factor desencadenante un factor ambiental hasta ahora desconocido. El cuadro clínico más frecuente consiste en placas eritematosas descamativas diseminadas sobre todo en áreas sebóreas y en zonas expuestas a la luz UV, simulando el aspecto de una quemadura. Pueden observarse otros patrones clínicos como la forma ampollosa-exfoliativa, la eritrodermia, placas queratósicas o verrugosas, forma semejante a la dermatitis herpetiforme y formas hiperpigmentadas, asociadas estas últimas a una remisión de la enfermedad<sup>127</sup>.

En ocasiones pacientes con hallazgos clínicos típicos, histopatológicos e inmunológicos de PF evolucionan a PV con sintomatología, histopatología e inmunología característica<sup>124</sup>.

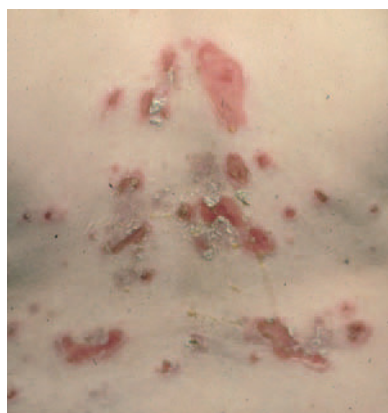


Fig. 15.—Placas erosivodescamativas en pénfigo foliáceo.



Fig. 16.—Pénfigo foliáceo.



Fig. 17.—Pénfigo eritematoso.



Fig. 18.—Pénfigo foliáceo inducido por D-penicilamina.

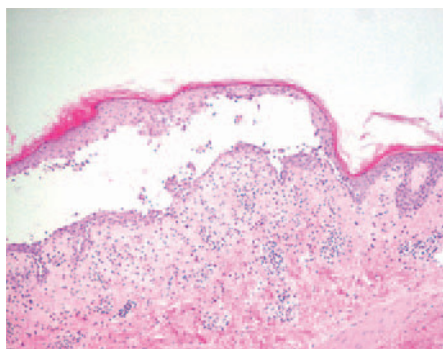


Fig. 19.—Ampolla suprabasal de pénfigo vulgar.

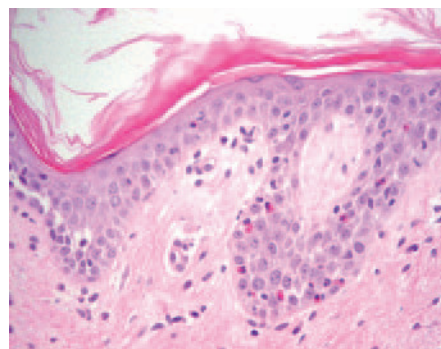


Fig. 20.—Espongiosis eosinofílica.

## HISTOPATOLOGÍA

Es muy importante que la ampolla de la piel seleccionada para la biopsia sea de reciente aparición y, si es posible, se realizará una biopsia escisional. En mucosas puede ser difícil encontrar una ampolla intacta; en estos casos es mejor realizar la biopsia de una zona aparentemente sana de mucosa contigua a un área erosionada.

La primera alteración que se observa en la histopatología del PV es un edema intercelular que se localiza en las capas más inferiores de la epidermis, con desaparición de los puentes intercelulares, conduciendo así al fenómeno de acantolisis. Cuando la acantolisis progresa da lugar a la ampolla intraepidérmica suprabasal cuyo suelo está formado por una hilera de células basales, que se ha dicho que se disponen como una «hilera de lápidas sepulcrales», y cuyo techo se encuentra constituido por el resto de la capa espinosa, las capas granulosas y la córnea (fig. 19). En el interior de la ampolla se suelen encontrar queratinocitos acantolíticos, bien de manera aislada o en grupos, con una apariencia característica, cuya morfología es redondeada en lugar de poligonal, con un núcleo pequeño e hiper cromático, con frecuencia rodeado de un halo y citoplasma homogéneo.

Más infrecuentes el hallazgo histopatológico inicial es una espongiosis eosinofílica (fig. 20) y neutrofílica, a veces en la misma biopsia. La hendidura puede afectar no sólo a la epidermis, sino también a los anejos, de manera que se puede observar en la totalidad del folículo terminal. También pueden encontrarse implicadas la glándula sudorípara y la glándula sebácea.

El proceso inflamatorio en la dermis es escaso en las fases precoces y queda limitado a un infiltrado linfocítico perivascular, acompañado de edema dérmico. En ocasiones el número de eosinófilos en dermis es elevado, acompañando a la espongiosis eosinofílica. Más tarde el infiltrado inflamatorio dérmico es mixto con neutrófilos, linfocitos, macrófagos y eosinófilos.

El pénfigo vegetante presenta acantolisis suprabasal, hiperqueratosis con costras escamosas, papiloma-

tosis y abscesos intraepidérmicos en el que predominan los eosinófilos.

El PF y el eritematoso pueden mostrar un patrón de espongiosis eosinofílica, una ampolla subcórnea con escasos queratinocitos acantolíticos que evolucionan a queratinocitos granulares disqueratósicos característicos de esta enfermedad (fig. 21). El infiltrado inflamatorio observado es variable, dependiendo de la antigüedad de la lesión, el tipo de lesión biopsiada y de la existencia de impetiginización<sup>128</sup>.

## INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA

La demostración del depósito intercelular de IgG alrededor de los queratinocitos por inmunofluorescencia directa en piel perilesional es una prueba sensible y específica que confirma el diagnóstico de pénfigo (fig. 22). En el PV el depósito de anticuerpos es suprabasal. En el PF los depósitos se observan en el estrato granuloso y en la porción superior de la capa espinosa, y en otras ocasiones se demuestran en toda la epidermis. Con frecuencia la fracción C3 del complemento se encuentra en estas localizaciones. La inmunofluorescencia directa se puede utilizar como un marcador muy fiable de la remisión del pénfigo<sup>129,130</sup>.

El pénfigo eritematoso combina el patrón anterior con depósito lineal-granular de inmunoglobulinas y/o fracciones del complemento en la unión dermoepidérmica, que sugiere la participación de mecanismos inmunopatológicos adicionales<sup>131</sup>.

## INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

La inmunofluorescencia indirecta confirma la existencia de anticuerpos circulantes, habitualmente IgG en el suero de la mayoría de los enfermos en piel humana o mucosa animal. En el PV el sustrato con mayor porcentaje de sensibilidad es el esófago de mono, mientras que en el PF es el esófago del cerdo de guinea<sup>132</sup>.

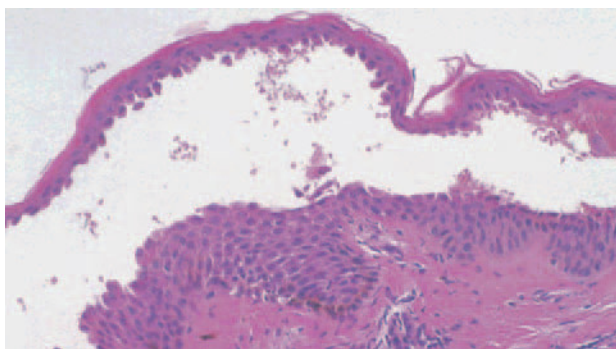


Fig. 21.—Ampolla intraepidérmica superficial en pénfigo foliáceo.

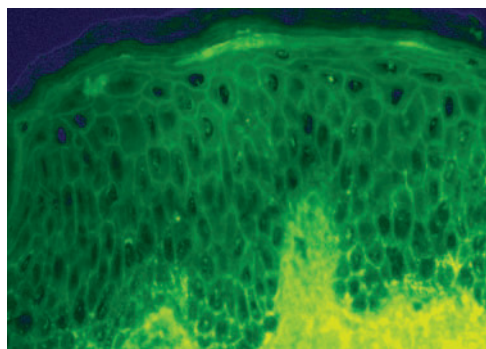


Fig. 22.—Depósito de IgG intercelular en pénfigo vulgar.

El título de anticuerpos IgG circulantes del suero de la mayoría de los enfermos está en relación con la extensión y con la actividad de la enfermedad, y es un marcador evolutivo que, junto con la remisión clínica, se utiliza para valorar la eficacia del tratamiento<sup>133</sup>.

#### TÉCNICA ELISA

La síntesis de desmogleínas 1 y 3 recombinantes en su estado conformacional ha permitido el desarrollo de una técnica de ELISA para la detección de anticuerpos antidesmogleína con una sensibilidad y especificidad al menos similar a la inmunofluorescencia indirecta. Es una técnica que detecta los antígenos frente a los que van dirigidos los autoanticuerpos, siendo útil posiblemente para monitorizar la actividad de la enfermedad<sup>134-137</sup>. Tiene las ventajas sobre la inmunofluorescencia indirecta de ser una técnica sencilla, objetiva y que a veces ofrece resultados positivos cuando la IFI es negativa<sup>138</sup>. Sin embargo, la técnica de ELISA no es útil para cuantificar los anticuerpos en sueros con niveles elevados de éstos<sup>139</sup>, por lo que se ha propuesto realizar una dilución previa del suero antes de aplicar la técnica<sup>78</sup>.

#### INMUNOBLOT E INMUNOPRECIPITACIÓN

Las dos técnicas detectan antígenos epidérmicos a los que se unen los anticuerpos circulantes de pacientes con pénfigo. La fuente del antígeno en la inmunoprecipitación es el queratinocito cultivado, que se incuba con el suero previamente a la electroforesis en gel. Al no desnaturalizar las proteínas, permite la detección de anticuerpos contra epítomos conformacionales en el pénfigo. La inmunoprecipitación es más sensible que el inmunoblot, pero tiene las desventajas de que requiere trabajar con radiactividad, y es complicada de realizar y cara.

El inmunoblot utiliza extractos de epidermis o dermis para conseguir los antígenos utilizando do-

decil sulfato sódico y la electroforesis en gel de poliacrilamida, a los que se añade posteriormente el suero con los autoanticuerpos circulantes. Al producirse una desnaturalización de los antígenos durante el proceso de análisis sólo se detectan anticuerpos que reaccionan contra epítomos secuenciales.

Recientemente se han utilizado ambas técnicas para la detección de la fracción extracelular de las desmogleínas obtenidas de forma recombinante<sup>140</sup>.

#### TRATAMIENTO DEL PÉNFIGO

La tendencia actual en el manejo del pénfigo es individualizar el tratamiento, siendo el objetivo final la supresión total<sup>141-144</sup>. Según un estudio la remisión completa se consigue en el 38, 50 y 75 % de los pacientes a los 3, 5 y 10 años, respectivamente, después del diagnóstico<sup>145</sup>. Los pacientes con un cuadro clínico moderado o leve y con una respuesta rápida al tratamiento tienen más probabilidades de conseguir una remisión completa. La decisión de suspender el tratamiento se basa en una remisión clínica prolongada y en los hallazgos de la inmunofluorescencia directa (IFD) o indirecta (IFI)<sup>143</sup>.

Existe una clara evidencia científica de la efectividad de los corticoides en el tratamiento del pénfigo. Sin embargo, la pauta de administración óptima o la introducción de la terapia adyuvante no está estandarizada. Los estudios controlados del tratamiento del pénfigo son escasos, a menudo se utilizan varios medicamentos, la respuesta al tratamiento no es inmediata, el seguimiento de los pacientes es corto y los tratamientos en muchos casos se establecen sobre la base de las interpretaciones individuales de la literatura médica junto con la experiencia personal de cada autor. La eliminación de los posibles factores desencadenantes, la ingesta de una dieta hipercalórica rica en proteínas y el abordaje de las complicaciones clínicas que aparezcan en la evolución son aspectos importantes que deben tenerse en cuenta.

## ESTEROIDES

**Corticoides orales**

Los esteroides generales han modificado el pronóstico del pénfigo<sup>146</sup>. Antes de su utilización, la mortalidad del pénfigo era del 75 %. Cuando se inició el tratamiento con esteroides en la década de 1950 la mortalidad descendió hasta el 30 %. La mortalidad continuó descendiendo en las décadas siguientes hasta un porcentaje del 5,9 % coincidiendo con la introducción de la terapia adyuvante con inmunosupresores. Es dudoso que los inmunosupresores sean los verdaderamente responsables de este descenso, porque la mortalidad disminuyó también de manera drástica en los pacientes tratados únicamente con esteroides. La mejora del pronóstico pudiera ser debida a un diagnóstico y una terapia más temprana de la enfermedad y/o a una mejor utilización de los esteroides orales. En las últimas décadas la mortalidad estimada del pénfigo es inferior al 10 %, la frecuencia se mantiene estacionaria y muchas de estas muertes son de naturaleza iatrogénica<sup>147,148</sup>.

El tratamiento más efectivo para el tratamiento del pénfigo son los esteroides orales. Su administración viene condicionada por sus efectos secundarios. Una de las complicaciones más frecuentes a largo plazo del tratamiento prolongado con corticoides es la osteoporosis, que debe manejarse adecuadamente<sup>149</sup>. Ello ha impulsado a la búsqueda de un tratamiento adyuvante que permitan disminuir la dosis y el tiempo de administración de esteroides, pero se carece de estudios que demuestren su eficacia con ensayos aleatorizados. El 75 % de los expertos inicia tratamiento con prednisona y, de ellos, el 26 % añade inmunosupresores inmediatamente. El otro 25 % de los expertos inicia el tratamiento con oro, tetraciclina, sulfonas o intenta eliminar los posibles factores desencadenantes como medicamentos, infección concurrente o estrés emocional<sup>150</sup>.

Se han diseñado tres estrategias globales para el tratamiento del pénfigo con corticoides orales. La primera fue propuesta por Lever y Schaumburg-Lever, que trataban todos los enfermos con dosis altas y fijas de prednisona<sup>151</sup> (200-400 mg/día durante 6 u 8 se-

manas), seguido por un rápido descenso a una dosis de mantenimiento de 15 mg/día. La segunda estrategia fue una modificación que realizaron los mismos autores en 1984<sup>152</sup>, considerando que podrían existir dos escenarios según la extensión y el curso. Ante un pénfigo que no fuera muy extenso o progresivo se utilizarían dosis intermedias de prednisona en días alternos (40 mg), junto con la administración de un inmunosupresor (azatioprina) al menos durante un año. Ante una enfermedad extensa y progresiva se utilizaría la prednisona a una dosis de 200/400 mg/día durante 5 a 10 semanas para inducir la remisión, y luego la dosis era reducida a 40 mg/día la primera semana, a 30 mg la segunda semana y a 25 mg la tercera semana para continuar luego como las formas no muy extensas. La tercera estrategia fue diseñada por Bystryn<sup>153,154</sup> quien reconoce que dado que la gravedad del pénfigo es variable el esquema debería individualizarse, confiriéndole una flexibilidad acorde con el estado del enfermo, según se muestra en la tabla 4. La finalidad del tratamiento en el pénfigo es inducir una remisión completa que permita suspender el tratamiento y reducir los efectos secundarios a los mínimos posibles. Ello se consigue en tres fases<sup>155</sup>:

La primera fase, denominada fase de control, en la cual la intensidad del tratamiento se incrementa rápidamente hasta conseguir suprimir la actividad de la enfermedad. Se debe conseguir una marcada reducción o completa supresión de la aparición de nuevas lesiones, la ausencia de picor y el comienzo de la curación de las lesiones ya existentes. Este periodo debe tener una duración de semanas y no de meses. El pénfigo responde rápidamente a los tratamientos –en días– en la mayor parte de los casos si la dosis de tratamiento es correcta, y si continúa teniendo actividad clínica es una indicación de tratamiento incorrecto.

La segunda fase es la llamada fase de consolidación, durante la cual la dosis necesaria para el control de la actividad del pénfigo es mantenida hasta que la mayor parte de las lesiones han desaparecido. La longitud de este periodo se mide en semanas, no en meses. Si las lesiones curan lentamente indica que la intensidad del tratamiento es inadecuada y deberá ser aumentada. Las dosis de tratamiento deben ser mantenidas hasta que la mayor parte de las lesiones hayan desaparecido.

La tercera fase, de mantenimiento, ocurre cuando las dosis de tratamiento se descienden paulatinamente hasta conseguir el nivel más bajo de tratamiento que suprime la aparición de nuevas lesiones, con el objetivo de suspender el tratamiento que puede conseguirse en la mayor parte de los enfermos.

**Corticoides en terapia pulsátil**<sup>156,157</sup>

En casos de pénfigo graves o recalcitrantes que no responden a elevadas dosis de esteroides, se utiliza la terapia pulsátil. Su finalidad es conseguir una remisión rápida, minimizando los efectos secundarios de los es-

**TABLA 4. PÉNFIGO. TRATAMIENTO CON CORTICOIDES ORALES (PAUTA DE BYSTRYN, 1984)**

La gravedad del pénfigo es variable: esquema flexible	
A. Formas leves:	Prednisona, 20 mg/día, 2 semanas
	Si no hay respuesta, pasar a B
B. Formas graves:	Prednisona 80-90 mg/día
	Si no hay respuesta:
	50% aumento cada 4-7 días
Mantenimiento (80-90% limpio)	
Descenso del 50%/2 semanas	

teroides, aunque son necesarios más estudios para demostrar la eficacia y la escasez de efectos secundarios. Habitualmente la pauta consiste en la administración intravenosa de dosis muy altas de esteroides durante un corto periodo de tiempo. Se utiliza la metilprednisona de manera habitual a la dosis de 1 g diario, o bien dexametasona 300 mg, durante 5 días en infusión de 2 o 3 h. Aunque sus resultados son difíciles de evaluar parece inducir remisión en el 50 % de los pacientes en algunos estudios. No obstante, los diversos esquemas utilizados varían ampliamente e incluyen la administración oral del pulso de esteroides, su administración con ciclofosfamida o la administración simultánea de dosis más bajas de esteroides.

Generalmente es bien tolerada en pacientes jóvenes y sanos siendo los efectos secundarios menores. Los más importantes son eritema, trastornos del sueño, cambios de humor y ganancia de peso. No obstante, en enfermos mayores o con enfermedad previa pueden aparecer complicaciones graves, aunque son muy raras. Entre ellos están las convulsiones, hipertensión, trastornos en el balance electrolítico, cardiopatía y pancreatitis.

### Corticoides tópicos o intralesionales

El pénfigo puede manifestarse con escasas lesiones o estar localizado durante varios años en una misma zona, y a veces los corticoides tópicos pueden ser suficientes para controlar el cuadro clínico sin los efectos secundarios de los esteroides sistémicos<sup>158,159</sup>. En otras ocasiones los corticoides tópicos pueden ayudar a reducir la dosis de esteroides sistémicos<sup>160</sup>.

Los corticoides intralesionales<sup>146</sup> pueden ser útiles para tratar un pénfigo de gravedad intermedia que se manifiesta únicamente por escasas lesiones, en lesiones recalcitrantes como aquellas de la mucosa oral y en las nuevas lesiones que aparecen al disminuir la dosis de esteroides. No existe ningún estudio controlado acerca de su eficacia. Y, si después de dos o tres inyecciones en el mismo lugar, la lesión no ha remitido, deberían suspenderse.

## TERAPIA ADYUVANTE

Empíricamente con la terapia adyuvante se disminuiría la dosis total de esteroides, pero no existe ningún estudio controlado y prospectivo que compare la dosis acumulativa de esteroides con y sin terapia adyuvante. Bystrin recomienda la terapia adyuvante únicamente si existe contraindicación relativa al uso de esteroides, si aparecen efectos secundarios y si la dosis de esteroides no puede ser reducida por brote de la actividad de la enfermedad. La efectividad de estos agentes no está demostrada en ensayos controlados por lo que la elección de uno u otro estará basada en la experiencia del clínico y el estado del enfermo.

### Plasmaféresis<sup>161</sup>

Su fundamento es eliminar los autoanticuerpos responsables de la enfermedad, pero muchas veces la plasmaféresis es seguida de un fenómeno de rebote que se explica por la redistribución de los anticuerpos desde el espacio extravascular y/o una síntesis mayor de éstos. Ésta podría ser la razón por la que en estudios controlados y aleatorizados de enfermos tratados con dosis bajas de prednisona y plasmaféresis los resultados no son mejores que con prednisona únicamente<sup>162</sup>. Por ello, hoy tiende a utilizarse junto con la administración de inmunosupresores<sup>163,164</sup> con lo que los resultados parecen ser más prometedores. No está claro cuál es el inmunosupresor de elección, aunque algunos se decantan a favor de la ciclofosfamida y otros por el mofetil micofenolato y la azatioprina. Las indicaciones serían en aquellos enfermos que sólo se controlan con dosis inaceptablemente elevadas de esteroides, aquellos que no se controlan o aquellos enfermos en los cuales no es posible descender la dosis de esteroides. Sin embargo, este tratamiento, además de eliminar los autoanticuerpos causa también pérdida de otras inmunoglobulinas, albúmina y factores de la coagulación, hechos que limitan su utilización. Las complicaciones más frecuentes son escalofríos, reacciones alérgicas, fiebre e hipotensión. Muy rara vez aparece edema pulmonar, y diátesis hemorrágica por déficit de plaquetas y de factores de coagulación e infecciones.

Mediante el procedimiento de la inmunoadsorción extracorpórea<sup>165</sup> se extraen distintos componentes del plasma con menores complicaciones que la plasmaféresis. Las ventajas que supondría este procedimiento frente a la plasmaféresis serían una mayor selectividad en la eliminación de los autoanticuerpos patógenos y una reducción en la pérdida de componentes esenciales del plasma y que no precisa reemplazamiento proteico. Se han señalado buenos resultados en el tratamiento del pénfigo, pero es necesario realizar más estudios para confirmar la eficacia y la pauta de tratamiento.

### Inmunoglobulinas intravenosas<sup>166-168</sup>

A pesar de que no hay estudios controlados su utilización está de actualidad por su eficacia y la relativa ausencia de efectos secundarios. Su eficacia parece confirmarse a medida que se publican nuevos trabajos tanto en el PV<sup>169</sup> como en el PF<sup>170</sup>. Se utiliza generalmente a dosis de 2 g/kg/mes dividido en 5 dosis de 0,4 g/kg con la que se obtienen respuestas en el transcurso de semanas permitiendo la reducción de otros tratamientos. La remisión clínica puede ser mantenida con la administración periódica de gammaglobulinas. Su modo de actuación no está aclarado todavía, pero los títulos de autoanticuerpos descienden rápidamente con el tratamiento. Presumiblemente el organismo detecta un exceso de inmunoglobulinas e inicia un proceso catabólico e indiscriminado de éstas, haciendo de-

saparecer también los autoanticuerpos patogénicos, aunque se han propuesto múltiples mecanismos de acción. Las gammaglobulinas pueden tener otras acciones como bloquear los receptores Fc de las células llamadas reticuloendoteliales. En enfermos cardíacos pueden desencadenar una insuficiencia cardíaca e hipertensión y se han descrito casos de insuficiencia renal. Otros riesgos incluyen la potencial transmisión de otras enfermedades y el coste del tratamiento.

#### **Azatioprina**<sup>146,171,172</sup>

Es uno de los medicamentos más ampliamente utilizados con terapia adyuvante con la que se han obtenido remisiones entre el 28 y el 45 % de los pacientes. En algún caso se ha utilizado como monoterapia, pero se necesita un periodo de al menos 6 semanas para manifestar su efecto. La dosis utilizadas son alrededor de 1-3 mg/kg/día, aunque hay autores que abogan por dosis mayores, si bien hoy debe individualizarse de acuerdo con los niveles de tiopurina-metil transferasa para evitar la pancitopenia. La azatioprina se debe evitar cuando los niveles son muy bajos, y deberá utilizarse en dosis inferiores (0,5 mg/kg) en aquellos pacientes con niveles enzimáticos muy reducidos. Los efectos secundarios más frecuentes son la pancitopenia, la hepatitis colestática, la toxicidad gonadal y el posible riesgo de neoplasia a largo plazo.

#### **Ciclofosfamida**<sup>173-176</sup>

La ciclofosfamida puede utilizarse por vía oral o en forma de pulsos, asociada o no a esteroides orales, o como tratamiento adyuvante clásico. La ciclofosfamida oral a dosis de 50-200 mg/día (2-2,5 mg/kg/día) es uno de los inmunosupresores más efectivos para el tratamiento del pénfigo. Tiene el inconveniente de los efectos secundarios agudos como pancitopenias, cistitis hemorrágica, o infecciones por *Pneumocystis jiroveci*, y también a largo plazo como pueden aparecer enfermedades linfoproliferativas, cáncer de vejiga y esterilidad, por lo que precisa estrecha monitorización. La administración de ciclofosfamida en pulsos<sup>177</sup>, con corticoides orales (dexametasona 100-136 mg en 3 días consecutivos) seguida de ciclofosfamida oral 50 mg y esteroides en dosis variables es una pauta muy utilizada en la India. La utilización en pulsos tiene la ventaja teórica sobre el tratamiento adyuvante clásico que puede disminuir el riesgo de efectos secundarios y el potencial oncogénico asociado con el uso diario de ciclofosfamida. Es una terapia efectiva con la que se consiguen remisiones duraderas, pero no está exento de complicaciones<sup>178</sup> entre las que destacan eritema, palpitaciones, debilidad generalizada y malestar. Los efectos secundarios son más limitados cuando se utiliza en forma de dosis inmuoablitas<sup>179,180</sup>, aunque los resultados de este procedimiento necesitan reevaluación.

#### **Micofenolato**<sup>181-183</sup>

Utilizado a dosis variables entre 750 mg y 3,5 g/día parece seguro y efectivo como terapia tanto en el PV como en el PF a una dosis estándar entre 35-45 mg/kg/día. Sus efectos secundarios son dependientes de la dosis incluyendo afectación gastrointestinal y mielosupresión. En el estudio más numeroso de 42 enfermos se obtuvo remisión clínica en el 71 % de pacientes con PV y en el 45 % con PF, definida como ausencia de lesiones durante un mínimo de 4 semanas y una dosis de prednisona menor o igual a 0,15 mg/kg/día. El 77 % de los mismos no tuvo efectos secundarios, y las alteraciones gastrointestinales aparecieron en el 19 %. El coste del tratamiento fue de aproximadamente cuatro veces el de la azatioprina.

#### **Ciclosporina**

Aunque inicialmente en algunos casos fue efectiva, un reciente estudio secuencial aleatorizado y controlado que evalúa la eficacia de la prednisolona frente a prednisolona y ciclosporina a la dosis de 5 mg/kg de peso y día concluye que la ciclosporina no añade ventaja al uso de esteroides<sup>184</sup>, aun cuando en algún caso puede ser útil<sup>185</sup>.

#### **Clorambucilo**<sup>186</sup>

Es un agente alquilante similar a la ciclofosfamida que afecta preferencialmente a las células B y que tiene mayor poder inmunosupresor que la azatioprina. El clorambucilo carece de la toxicidad vesical de la ciclofosfamida, pero la supresión de la médula ósea y la inducción de leucemia mieloblástica aguda son dos efectos secundarios importantes. En pacientes en los que ha fallado otra terapia inmunosupresora puede ser eficaz.

#### **Metotrexato**<sup>187</sup>

Inicialmente se ha considerado efectivo, pero su utilización se ha abandonado a causa de sus efectos tóxicos, que ocurren con dosis altas. Se aconseja la utilización del metotrexato en las mismas dosis que se utilizan para el tratamiento de la psoriasis, a las que es efectivo y seguro. No debe utilizarse en aquellos individuos con dosis de esteroides mayores de 60 mg/día por el riesgo de aumentar las infecciones.

#### **Antiinflamatorios**

##### *Sales de oro*<sup>188</sup>

Su interés ha declinado en los últimos años y son pocos los trabajos publicados. En muy pocos casos se ha utilizado como terapia única. Se pauta habitualmente como ahorrador de esteroides de manera semejante a como se utiliza en la artritis reumatoide,



con resultados discretos. Se considera ineficaz en el 15-28 % de los casos y efectos colaterales suficientes para interrumpir el tratamiento se observan en el 17-35 % de los enfermos.

#### *Tetraciclinas*<sup>189,190</sup>

El uso de tetraciclinas con o sin nicotinamida se han utilizado en algunos pacientes, y es eficaz en alguno de ellos, pero los resultados son controvertidos, ya que los estudios no son controlados y el grado de afectación de los pacientes no se especifica. En un estudio la asociación de corticoides y tetraciclina se asoció a una respuesta más rápida, pero los pacientes en el grupo control tenían una respuesta más prolongada<sup>190</sup>. Esta terapia adyuvante podría considerarse quizás en casos de pénfigo leves con escasos efectos secundarios.

#### *Sulfona*<sup>153</sup>

La limitación en el número de casos tratados hace que sea difícil saber si realmente tiene algún papel en el tratamiento del pénfigo. Aunque su administración se asocia a efectos secundarios como pancitopenia, hepatitis, nefrotoxicidad y neuropatía, éstos no son muy frecuentes.

#### Otros tratamientos

##### *Rituximab (Anti-CD20)*<sup>191-195</sup>

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino humano obtenido por ingeniería genética, que se une al receptor de superficie CD20 de los linfocitos B, induciendo una lisis de los mismos probablemente mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y citotoxicidad dependiente de complemento. Los escasos pacientes con PV y PF tratados sugieren que puede ser una terapia adyuvante válida para los enfermos refractarios a inmunosupresores a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada semana durante 4 semanas. En ocasiones se produce una mejoría clínica sin disminución de la concentración plasmática de anticuerpos. Los efectos secundarios han sido escasos, pero son necesarios estudios prospectivos que evalúen la eficacia y tolerancia del rituximab.

## PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO

Clásicamente se ha definido como una entidad clínica con erosiones mucosas dolorosas y lesiones cutáneas polimorfas localizadas en tronco, extremidades, palmas y plantas asociadas a una neoplasia subyacente, cuyo sustrato histopatológico muestra una degeneración vacuolar junto con necrosis del queratinocito y acantolisis intraepidérmica. La IFD demuestra depósito de IgG y C3 en la superficie de la célula epi-

dérmica y de manera variable a lo largo de la membrana basal. Se demuestran autoanticuerpos circulantes frente a la superficie celular del esófago de mono y sobre el epitelio de la vejiga urinaria de rata y los antígenos responsables son diversos con pesos moleculares que oscilan entre 170 y 250 kDa<sup>8</sup>.

Su incidencia es desconocida, pero es menos frecuente que el PV y el PF. En una serie de pacientes con neoplasias la frecuencia fue del 5 %, porcentaje mayor que en los controles, con una edad media al diagnóstico de 64,7 años<sup>196</sup>. En el 84 % de los casos el PPN se asociaba con neoplasias hematológicas, las más frecuentes el linfoma no hodgkiniano y leucemia crónica linfocítica, seguidos por el tumor de Castleman –asociación frecuente en niños con PPN<sup>197</sup>– y el timoma. En el 16 % restante se diagnosticaba una neoplasia no hematológica, de las que más de la mitad eran carcinomas, con frecuencia de páncreas o sarcomas<sup>198</sup>.

#### Manifestaciones clínicas<sup>199-202</sup>

La sintomatología es muy polimorfa, siendo el hallazgo más precoz, constante, y a veces único, el desarrollo de lesiones mucosas orales dolorosas que son muy persistentes, incluso después del tratamiento. Estas lesiones consisten en erosiones o ulceraciones mucosas que se entremezclan con necrosis y lesiones liquenoides (fig. 23). Las lesiones son muy extensas y afectan preferencialmente los bordes de la lengua y los labios, mucosa de la boca, y también en algunos pacientes la faringe, laringe, esófago, la conjuntiva y la mucosa genital. Aproximadamente el 30 o 40 % de los pacientes tiene afectación pulmonar, que se manifiesta con disnea progresiva por una bronquiolitis obliterante. El riñón, la vejiga y el músculo estriado y liso pueden estar afectados, y se considera el PPN como un síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico<sup>203</sup>.



Fig. 23.—Pénfigo paraneoplásico. Cortesía del Dr. L. Requena. Servicio de Dermatología. Fundación Jiménez Díaz.

Las lesiones cutáneas son muy polimorfas y pueden recordar varios cuadros clínicos como el pénfigo, el penfigoide, el eritema exudativo multiforme, el liquen plano y la enfermedad injerto contra huésped (fig. 24). Los diferentes cuadros clínicos pueden coexistir en un mismo paciente o evolucionar de un



Fig. 24.—Pénfigo paraneoplásico. Cortesía del Dr. L. Requena. Servicio de Dermatología. Fundación Jiménez Díaz.

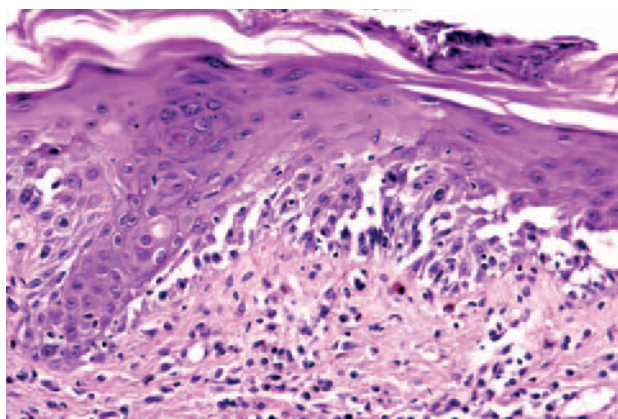


Fig. 25.—Pénfigo paraneoplásico. Cortesía del Dr. L. Requena. Servicio de Dermatología. Fundación Jiménez Díaz.

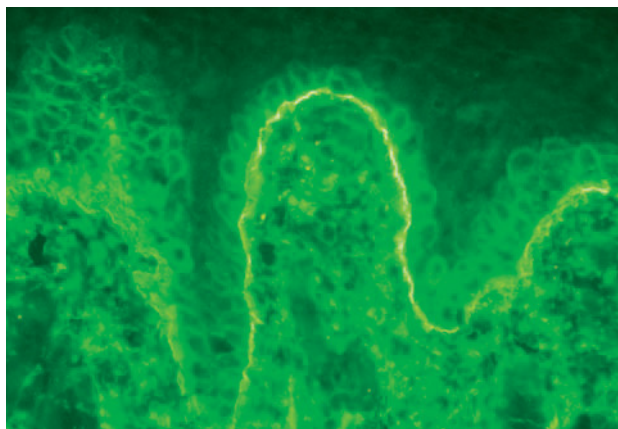


Fig. 26.—Pénfigo paraneoplásico. Cortesía del Dr. L. Requena. Servicio de Dermatología. Fundación Jiménez Díaz.

patrón a otro. Las ampollas aparecen en forma de brotes, y a menudo se rompen y dejan lesiones erosivas en tercio superior de tronco, cabeza y cuello y la parte proximal de las extremidades. En la fase crónica del PPN las lesiones liquenoides pueden predominar sobre las ampollas en la superficie cutánea. En los niños es característico una mucositis oral intensa y lesiones liquenoides cutáneas<sup>197</sup>. Las flexuras son uno de los sitios de predilección del PPN. Las lesiones ocasionalmente pueden afectar las palmas y plantas o la región periungueal.

En contraste con el PV y el PF, en el PPN no se ha observado una buena correlación entre el patrón clínico de enfermedad y el perfil de autoanticuerpos antidesmogleínas<sup>204</sup>. La variedad de autoantígenos y la combinación entre ellos condiciona la naturaleza clínica tan polimorfa del PPN.

### Histopatología<sup>7,205,206</sup>

Los hallazgos histopatológicos son muy variables, en función del tipo de lesión clínica examinada. Las biopsias de las lesiones orales muchas veces muestran una inflamación inespecífica y puede observarse acantolisis suprabasal en el epitelio perilesional. En la piel se puede encontrar desde una ampolla suprabasal con acantolisis hasta una inflamación liquenoide intensa (fig. 25). En la revisión realizada por Horn y Anhalt<sup>205</sup>, se encuentran como datos más importantes la acantolisis epidérmica con formación de hendiduras suprabasales, queratinocitos disqueratósicos junto con degeneración vacuolar de los queratinocitos basales y exocitosis epidérmica de células inflamatorias. De acuerdo con ellos la asociación de acantolisis suprabasal y de la necrosis de queratinocitos y/o vacuolización de la capa basal es muy característica del PPN. La asociación de ampollas y acantolisis no tiene nada de peculiar con respecto al PV y es la asociación de la necrosis de los queratinocitos y la ausencia de espongiosis eosinofílica la que sugeriría el cuadro. Las lesiones liquenoides presentan áreas en las que se reconoce un infiltrado linfocitario en dermis superficial con linfocitos individuales infiltrando el epitelio con ocasionales necrosis celulares aisladas.

### Inmunopatología

Aunque en algunos casos la IFD muestra falsos negativos, en piel y/o mucosas revela un depósito de IgG con o sin complemento en la superficie celular del queratinocito y/o un depósito lineal granular de IgG con o sin complemento en la membrana basal (fig. 26).

La IFI demuestra fenómenos más complejos que los observados en el PV o en el PF, poniéndose de manifiesto la presencia de autoanticuerpos circulantes IgG policlonales, con más frecuencia IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>2</sub> que reaccionan con el epitelio del esófago de mono, la vejiga

de rata y con otros epitelios como el respiratorio e intestinal. No obstante, el valor de la IFI sobre vejiga de rata ha sido limitado<sup>207</sup>. La sensibilidad de la vejiga murda como sustrato era del 75 %, con una especificidad del 83 %. La IFI en el hígado era específica (96,5 %), pero poco sensible (43 %). La IFI negativa no excluye el diagnóstico de PPN.

Los procedimientos de inmunoblot con extractos celulares epidérmicos, e inmunoprecipitación mediante el uso de extractos de los queratinocitos marcados son más específicos y sensibles para detectar anticuerpos frente a alguna de las proteínas de la familia de las plaquinas. Los autoantígenos indentificados incluyen la desmogleína 3 (130 kDa) y 1 (160 kDa), la envoplaquina (210 kDa), la periplaquina (190 kDa), la desmoplaquina I (250 kDa) y desmoplaquina II (210 kDa), el antígeno 1 del penfigoide (230 kDa), la plectina (400 kDa) y la placoglobina (83 kDa). La frecuencia y la identidad de una banda antigénica de 170 kDa no están bien definidas<sup>200</sup>.

### Patogenia

La inmunopatología del PPN es más compleja que la del PV y PF. La mayoría de los pacientes con PPN tienen anticuerpos patogénicos contra la desmogleína 3 y 1<sup>135</sup>. Es probable que los autoanticuerpos frente a la desmogleína 3 presentes en estos enfermos inicien el proceso de acantolisis y dañen la membrana celular. Una vez dañada se inducirían anticuerpos contra la familia de las plaquinas que están localizadas en el citoplasma de los queratinocitos por un fenómeno de difusión del epítipo<sup>208</sup>. Se ha demostrado que la respuesta autoinmune contra la desmogleína 3 en PPN es más amplia que en el PV, ya que se produce frente al dominio amino y carboxiterminal de la proteína, siendo los autoanticuerpos IgG<sub>1</sub> y IgG<sub>2</sub> las subclases predominantes<sup>209</sup>. Las plaquinas son un grupo de proteínas relacionadas secuencialmente que se encuentran en la placa intracelular del desmosoma y hemidesmosoma, siendo una de sus funciones la unión de los filamentos del citoesqueleto a las glucoproteínas de unión transmembranas. La inmunidad celular parece que está implicada en la citotoxicidad<sup>203</sup>, lo que podría explicar el aspecto clínico e histológico de dermatitis liquenoide.

Otra hipótesis sería que proteínas epiteliales tumorales se expresasen constitutivamente o de forma anómala en el tumor, comportándose como antígenos que serían capaces de estimular la respuesta inmunitaria frente a las estructuras epidérmicas. Sin embargo, no existe confirmación de la expresión de proteínas epiteliales en el tumor<sup>200</sup>. En algunos casos la producción disregulada de citocinas inducida por las células del tumor estaría implicada en la patogenia, dado que el tratamiento con citocinas puede inducir el PPN<sup>210</sup>. La IL-6 se ha encontrado elevada en el PPN, y la IL-6 es capaz de inducir la diferenciación de célu-

las B y la producción de inmunoglobulinas<sup>211</sup>. Recientemente<sup>212</sup> se ha sugerido que al menos en el PPN asociado a la enfermedad de Castleman, la producción de autoanticuerpos frente a proteínas desmosómicas y hemidesmosómicas es importante en la patogenia de la enfermedad.

### Diagnóstico

El diagnóstico del PPN se realiza sobre la base de la presencia de una estomatitis progresiva, dolorosa, con afectación de la lengua con o sin afectación cutánea, una biopsia con acantolisis suprabasal con necrosis de los queratinocitos o dermatitis de interfase o liquenoide, el depósito de autoanticuerpos IgG y complemento en el espacio intercelular epidérmico con o sin depósito en la membrana basal en diversos sustratos, la presencia de inmunoprecipitados contra diferentes proteínas de la familia de las plaquinas y la existencia de una enfermedad linfoproliferativa asociada. Un hallazgo clínico, la asociación con una enfermedad linfoproliferativa y dos hechos biológicos, el marcaje de la vejiga de rata mediante inmunofluorescencia indirecta y el reconocimiento de la banda de envoplaquina y/o periplaquina en el inmunoblot tienen elevada sensibilidad (82-86 %) y especificidad (83-100 %) en el diagnóstico de PPN<sup>213</sup>.

### Pronóstico

El pronóstico del PPN es malo; el 90 % de los casos fallecen en 2 años. El pronóstico se relaciona con la enfermedad subyacente, la terapia inmunosupresora (sepsis, hemorragia gastrointestinal, fallo multiorgánico) y la insuficiencia respiratoria. El PPN mejora o desaparece en la mayor parte de los individuos con tímoma o tumores de Castleman que son tratados quirúrgicamente. Este hecho puede ocurrir 1 o 2 años después de la cirugía. En el caso de tumor de Castleman las lesiones cutáneas mejoraban en 6-11 semanas, las lesiones mucosas mejoraban más tardíamente, y los autoanticuerpos descendían rápidamente 3 semanas después de la extirpación y desaparecían en 5-9 semanas<sup>212</sup>.

No hay evidencia de que los regímenes terapéuticos utilizados sean efectivos. Se han utilizado los esteroides en dosis de 0,5-1 mg/kg/día con una respuesta mejor en las lesiones cutáneas que en las orales, habiéndose utilizado la ciclofosfamida, azatioprina, oro, sulfona, plasmáfesis, fotoféresis e inmunoglobulina IV. Algunos pacientes con linfoma no hodgkiniano folicular han mejorado con rituximab<sup>214</sup>. La afectación respiratoria parece ser una importante causa de muerte con una enfermedad obstructiva que desemboca en una bronquiolitis obliterante, quizá debida a los autoanticuerpos antidesmoplaquinas presentes en el epitelio respiratorio<sup>215,200</sup>.

## PÉNFIGO HERPETIFORME

El PH es una entidad que se caracteriza por unas manifestaciones clínicas que recuerdan a la dermatitis herpetiforme, incluyendo la morfología clínica, el prurito y la respuesta terapéutica a sulfonas, y por hechos histopatológicos e inmunopatológicos del pénfigo. Epidemiológicamente es una enfermedad poco frecuente. Se observa en alrededor del 7% de todos los pénfigos en la serie de Jablonska<sup>216</sup>. La edad de aparición es variable, siendo más frecuente entre los 30 y 80 años y afecta a ambos sexos por igual. Clínicamente se manifiesta como una erupción de lesiones



Fig. 27.—Ampollas y erosiones en la espalda delimitadas por pápulas, vesículas y pústulas. Cortesía de Arranz D. et al. Pénfigo herpetiforme asociado a carcinoma del esófago. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:119-121.

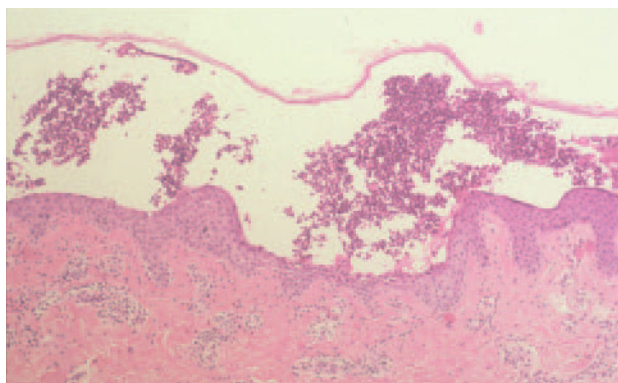


Fig. 28.—Pústula intraepidérmica con eosinófilos y acantosis. (Hematoxilina-eosina,  $\times 20$ .) Cortesía de Arranz D. et al. Pénfigo herpetiforme asociado a carcinoma del esófago. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:119-121.

cutáneas eritematosas, urticarianas, eritematovesiculosas, papulosas o ampollosas, con lesiones coalescentes de morfología anular, con frecuencia con una distribución herpetiforme, y habitualmente pruriginosas. La afectación mucosa puede ocurrir en alrededor de un tercio de los casos. Clínicamente el cuadro es atípico y puede remedar muchas enfermedades ampollosas incluyendo penfigoide, dermatitis herpetiforme, dermatosis IgA lineal y en ocasiones PF o *fogo selvagem*<sup>217</sup> (fig. 27). Se han descrito casos aislados asociados a tumores<sup>218,219</sup>, lupus eritematoso<sup>220</sup>, psoriasis<sup>221</sup> o tras la radiación UV<sup>222</sup>.

La histopatología es muy polimorfa, con hallazgos que varían en función del tipo de lesión cutánea y de la evolución del cuadro clínico<sup>3</sup>. La presencia de vesículas intraepidérmicas, o ampollas subcórneas<sup>222</sup> que están llenas de neutrófilos y eosinófilos en proporción variable es un hallazgo característico (fig. 28). En algunas ocasiones se precisan varias biopsias para llegar a un diagnóstico correcto<sup>6,220</sup>, con discreta acantolisis en las capas superiores de la epidermis y espongiosis eosinofílica.

La inmunopatología es importante para confirmar el diagnóstico. La IFD de la piel perilesional muestra la presencia de depósitos IgG y C3 en la superficie del queratinocito en la epidermis superior o en toda la epidermis. La IFI demuestra la presencia de IgG, singularmente IgG<sub>4</sub> circulante frente a la superficie celular del queratinocito. Exhibe algunas características clínicas e histopatológicas comunes con el pénfigo IgA del que puede ser diferenciado porque los autoanticuerpos son de la clase IgG. No obstante, se ha descrito recientemente un caso de un PH con anticuerpos IgA e IgG frente a la desmogleína 1 e IgG frente a la desmocolina<sup>223</sup>.

Los antígenos diana del PH han sido motivo de discusión, pero hoy se considera que los anticuerpos más frecuentemente se dirigen contra la desmogleína 1. Al encontrarse localizada fundamentalmente en la epidermis superior explicaría la patología preferencial en las capas superiores de la epidermis, y los hallazgos tanto clínicos como patológicos son semejantes al PF<sup>223</sup>. No obstante, se han descrito casos en los cuales la reactividad es únicamente frente a la desmogleína 3<sup>224</sup>. En otros casos los antígenos pueden ser múltiples<sup>225</sup>. El estudio de series de pacientes muestran que el antígeno más frecuente es la desmogleína 1 y en algunos casos puede encontrarse la desmogleína 3<sup>4</sup>.

La presentación clínica del PH tan diferente a la del PV, así como la escasez de la acantolisis a pesar de que el sustrato antigénico es el del PV, se han tratado de explicar porque los autoanticuerpos reconocen diferentes epítopos en las moléculas antigénicas. Se ha demostrado por inmunohistoquímica una intensa expresión de IL-8, colocalizada con la IgG en la epidermis superior, precisamente donde ocurre la acantolisis. Los queratinocitos son capaces de segregar mucha mayor cantidad de IL-8 que los controles, de manera

que los autoanticuerpos IgG se ligarían a la desmogleína 1 del queratinocito al que inducirían a producir IL-8. Esta citocina sería quimioattractiva para los neutrófilos, que una vez en el foco inflamatorio liberarían proteasas y darían lugar a la formación de ampollas<sup>226</sup>.

El tratamiento con sulfona y pequeñas dosis de esteroides ofrece buenos resultados, aun cuando en algunos casos es necesario utilizar inmunosupresores. La sulfona es el medicamento de primera elección en dosis de 100 a 300 mg/día, a la que responden mejor aquellos con bajas concentraciones de autoanticuerpos o los que tienen espongiosis eosinofílica. En la serie de Maciejowska<sup>216</sup> sólo un caso de 15 respondía al tratamiento único con sulfona. Los esteroides sistémicos se requieren muchas veces para conseguir la remisión clínica, que se alcanza aproximadamente a la mitad en la serie citada. En el resto de los pacientes se han utilizado también inmunosupresores como la azatioprina y la ciclofosfamida, y plasmaféresis en algún caso.

### PÉNFIGO IgA

Recientemente se ha descrito un grupo poco frecuente de enfermedades autoinmunes ampollosas caracterizadas clínicamente por una erupción vesiculopustulosa, con una histología que muestra infiltración neutrofílica con acantolisis, una IFD con depósito IgA intercelular intraepidérmica y una IFI con presencia de autoanticuerpos circulantes IgA frente a componentes celulares de la epidermis.

La sintomatología e histopatología del pénfigo IgA se ha agrupado en dos patrones: el patrón tipo dermatosis pustulosa subcórnea (DPS) y el tipo dermatosis neutrofílica intraepidérmica (DNI)<sup>227-232</sup>. La morfología clínica del tipo DPS, el más frecuente, puede ser indistinguible de la dermatosis pustulosa subcórnea clásica, que consiste en una erupción vesiculopustulosa superficial sobre piel de aspecto normal o eritematosa, con predilección en áreas intertriginosas<sup>233</sup>. El signo de Nikolsky es negativo, y las mucosas no están afectadas por lo general. En estos pacientes es conveniente descartar un mieloma IgA o una gammapatía monoclonal IgA que se asocia en el 20 % de los casos a la variante tipo DPS. Las lesiones tipo DNI consisten en lesiones pustulosas que confluyen en placas que adoptan un patrón anular o circinado centradas por costras y pruriginosas. Las lesiones predominan en las axilas e ingles, tronco y en la región proximal de las extremidades<sup>234</sup>, y es muy rara la afectación de las mucosas (figs. 29 y 30). Aparece a una edad media o avanzada, con discreto predominio en mujeres. Sin embargo, hay casos en los que la descripción clínica no permite encuadrarlos en cualquiera de los tipos anteriores<sup>235</sup>.

Histológicamente el tipo DPS muestra vesículas y/o pústulas subcórneas, infiltración neutrofílica con o sin

eosinófilos y escasa acantolisis. El tipo DNI se caracteriza por vesículas y/o pústulas suprabasales, infiltración neutrofílica y escasa acantolisis. En la dermis se observa en los dos patrones clínicos un infiltrado perivascular de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos.

En la inmunofluorescencia directa en piel perilesional se observa depósito de IgA intercelular con un patrón similar al PV siendo la prueba diagnóstica



Fig. 29.—Pénfigo IgA tipo dermatosis neutrofílica intraepidérmica.



Fig. 30.—Pénfigo IgA tipo dermatosis neutrofílica intraepidérmica.

en estos pacientes. Se observan depósitos subcórneos en el tipo DPS, y suprabasales o en toda la epidermis en el tipo DNI. La IFI en piel humana normal, esófago de mono y cerdo de guinea es positiva en alrededor del 50 % de los casos con autoanticuerpos circulantes del subtipo IgA<sub>1</sub><sup>229,236</sup>, a concentraciones bajas frente a la superficie celular de la epidermis<sup>237</sup>.

Mediante la transfección de la desmocolina a las células COS7 derivadas del riñón de mono se ha demostrado que la desmocolina 1 es el antígeno frente al cual van dirigidos los anticuerpos en el tipo DPS<sup>235</sup>. Sin embargo, aún no es posible la detección de autoanticuerpos IgA mediante la técnica de ELISA utilizando como antígeno la desmocolina 1, ni por inmunoblot ni por inmunoprecipitación<sup>238</sup>. El antígeno diana de la DNI es desconocido, habiéndose propuesto una proteína transmembrana no desmosómica<sup>239</sup>. Se desconoce el mecanismo de formación de las lesiones en el pénfigo IgA, pero se cree que la unión del anticuerpo con la desmocolina u otro autoantígeno activaría una respuesta inflamatoria, con un intenso infiltrado neutrofílico, que condicionaría la aparición de lesiones pustulosas.

La sulfona es el tratamiento de primera elección, habitualmente a dosis de 100 mg/día asociado o no a corticoides orales y tópicos<sup>5,6</sup>. Si el tratamiento no es eficaz o no se tolera se puede utilizar acitretino<sup>240</sup> a dosis de 20-30 mg/día con o sin PUVA. La combinación de sulfona y acitretino puede ser eficaz en algún caso, y otras veces la colchicina<sup>6,241</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- King F, Holubar K. History of pemphigus. *Clin Dermatol*. 1983;1:6-12.
- Holubar K. Historical background. En: Wojnarowska F, Briggaman RA, editors. *Management of blistering diseases*. Londres: Chapman and Hall Medical; 1990. p. 1-12.
- Jablonska S, Chorzelski T, Beutner E, Chorzelska J. Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol*. 1975;14:353-9.
- Ishii K, Amagai M, Komai A, et al. Desmoglein 1 and desmoglein 3 are the target autoantigens in herpetiform pemphigus. *Arch Dermatol*. 1999;135:943-7.
- Wallach D, Foldes C, Cottenot F. Subcorneal pustulosis, superficial acantholysis and monoclonal IgA. *Ann Dermatol Venereol*. 1982;109:959-63.
- Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40: 649-71.
- Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med*. 1990;323:1729-35.
- Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol*. 1997;12:77-96.
- Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M, Brocker EB, Zillikens D. Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *JEADV*. 2002;16:68-71.
- Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjieva J, Kuzeva V. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995). *Int J Dermatol*. 2000;39:104-8.
- Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol*. 1995;104:302-5.
- Adam BA. Bullous diseases in Malaysia: epidemiology and natural history. *Int J Dermatol*. 1992;31:42-5.
- Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol*. 1982;62:491-6.
- Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol*. 1980;116:1035-7.
- Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974;38:382-7.
- Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol*. 1995;104:302-5.
- Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France. Incidence of foliaceus pemphigus in young Tunisian women. *Ann Dermatol Venereol*. 1996;123:337-42.
- Aboobaker J, Morar N, Ramdial PK, Hammond MG. Pemphigus in South Africa. *Int J Dermatol*. 2001;40:115-9.
- Aoki V, Millikan RC, Rivitti EA, et al. Cooperative Group for Fogo Selvagem Research. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9:34-40.
- Arteaga LA, Rivitti EA, Aoki V, et al. The role of subclass switching in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol*. 2003;120:104-8.
- Abreu-Velez AM, Hashimoto T, Bollag WB, et al. A unique form of endemic pemphigus in northern Colombia. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:599-608.
- Morini JP, Jomaa B, Gorgi Y, et al. Pemphigus foliaceus in young women. An endemic focus in the Sousse area of Tunisia. *Arch Dermatol*. 1993;129:69-73.
- Bastuji-Garin S, Turki H, Mokhtar I, et al. Possible relation of Tunisian pemphigus with traditional cosmetics: a multicenter case-control study. *Am J Epidemiol*. 2002;155: 249-56.
- Kitajima Y. Current and prospective understanding of clinical classification, pathomechanisms and therapy in pemphigus. *Arch Dermatol Res*. 2003;295 (Suppl 1):17-23.
- Ahmed AR, Mohimen A, Yunis EJ, et al. Linkage of pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients. *J Exp Med*. 1993;177:419-24.
- Sinha AA, Brautbar C, Szafer F, et al. A newly characterized HLA DQ beta allele associated with pemphigus vulgaris. *Science*. 1988;239:1026-9.
- Scharf SJ, Freidmann A, Steinman L, Brautbar C, Erlich HA. Specific HLA-DQB and HLA-DRB1 alleles confer susceptibility to pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:6215-9.

28. Wucherpfennig KW, Yu B, Bhol K, et al. Structural basis for major histocompatibility complex (MHC)-linked susceptibility to autoimmunity: charged residues of a single MHC binding pocket confer selective presentation of self-peptides in pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:11935-9.
29. Loiseau P, Lecleach L, Prost C, et al. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Autoimmun*. 2000;15:67-73.
30. Miyagawa S, Niizeki H, Yamashina Y, Kaneshige T. Genotyping for HLA-A, B and C alleles in Japanese patients with pemphigus: prevalence of Asian alleles of the HLA-B15 family. *Br J Dermatol*. 2002;146:52-8.
31. Slomov E, Loewenthal R, Goldberg I, Korostishevsky M, Brenner S, Gazit E. Pemphigus vulgaris in Jewish patients is associated with HLA-A region genes. mapping by microsatellite markers. *Hum Immunol*. 2003;64:771-9.
32. Gazit E, Loewenthal R. The immunogenetics of pemphigus vulgaris. *Autoimmun Rev*. 2005;4:16-20.
33. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*. 1998; 16:393-7.
34. Piontek JO, Borberg H, Sollberg S, Krieg T, Hunzelmann N. Severe exacerbation of pemphigus vulgaris in pregnancy: successful treatment with plasma exchange. *Br J Dermatol*. 2000;143:455-6.
35. Kalayciyan A, Engin B, Serdaroglu S, Mat C, Aydemir EH, Kotogyan A. A retrospective analysis of patients with pemphigus vulgaris associated with pregnancy. *Br J Dermatol*. 2002;147:396-7.
36. Reis VM, Toledo RP, López A, Díaz LA, Martins JE. UVB-induced acantholysis in endemic Pemphigus foliaceus (Fogo selvagem) and Pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:571-6.
37. Cram DL, Winkelmann RK. Ultraviolet-induced acantholysis in pemphigus. *Arch Dermatol*. 1965;92:7-13
38. Muramatsu T, Iida T, Ko T, Shirai T. Pemphigus vulgaris exacerbated by exposure to sunlight. *J Dermatol*. 1996;23: 559-63.
39. Aghassi D, Dover JS. Pemphigus foliaceus induced by psoralen-UV-A. *Arch Dermatol*. 1998;134:1300-1.
40. Hymes SR, Jordon RE. Pemphigus foliaceus. Use of antimarial agents as adjuvant therapy. *Arch Dermatol*. 1992; 128:1462-4.
41. Cram DL, Fukuyama K. Immunohistochemistry of ultraviolet-induced pemphigus and pemphigoid lesions. *Arch Dermatol*. 1972;106:819-24.
42. Kano Y, Shimosegawa M, Mizukawa Y, Shiohara T. Pemphigus foliaceus induced by exposure to sunlight. Report of a case and analysis of photochallenge-induced lesions. *Dermatology*. 2000;201:132-8.
43. Vozza A, Ruocco V, Brenner S, Wolf R. Contact pemphigus. *Int J Dermatol*. 1996;35:199-201.
44. Gallo R, Massone C, Parodi A, Guarrera M. Allergic contact dermatitis from thiurams with pemphigus-like autoantibodies. *Contact Dermatitis*. 2002;46:364-5.
45. Lin R, Ladd DJ Jr, Powell DJ, Way BV. Localized pemphigus foliaceus induced by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol*. 2004;140:889-90.
46. Goldberg I, Sasson O, Brenner S. A case of phenol-related contact pemphigus. *Dermatology*. 2001;203:355-6.
47. Krauze E, Wygledowska-Kania M, Kaminska-Budzinska G, Lis A, Brzezinska-Wcislo L. Radiotherapy induced pemphigus vulgaris. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130:549-50.
48. Delaporte E, Piette F, Bergoend H. Pemphigus vulgaris induced by radiotherapy. *Ann Dermatol Venereol*. 1991; 118:447-51.
49. Low GJ, Keeling JH. Ionizing radiation-induced pemphigus. Case presentations and literature review. *Arch Dermatol*. 1990;126:1319-23.
50. Cerottini JP, Burren R, Panizzon RG. Pemphigus vulgaris occurring simultaneously on a recent and an old surgical scar due to a Koebner's phenomenon. *Eur J Dermatol*. 2000;10:546-7.
51. Reichert-Penetrat S, Barbaud A, Martin S, Omhover L, Weber M, Schmutz JL. Pemphigus vulgaris on an old surgical scar: Koebner's phenomenon? *Eur J Dermatol*. 1998;8:60-2.
52. Hasson A, Requena L, Arias D, Martin L, De Castro A. Linear pemphigus vulgaris along a surgical scar. *Dermatologica*. 1991;182:191-2.
53. Hogan P. Pemphigus vulgaris following a cutaneous thermal burn. *Int J Dermatol*. 1992;31:46-9.
54. Tur E, Brenner S. Diet and pemphigus. In pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem. *Arch Dermatol*. 1998;134:1406-10.
55. Brenner S, Sasson A, Sharon O. Pemphigus and infections. *Clin Dermatol*. 2002;20:114-8.
56. Tufano MA, Baroni A, Buommino E, et al. Detection of herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells and skin lesions of patients with pemphigus by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 1999;141:1033-9.
57. Amagai M, Yamaguchi T, Hanakawa Y, Nishifuji K, Sugai M, Stanley JR. Staphylococcal exfoliative toxin B specifically cleaves desmoglein 1. *J Invest Dermatol*. 2002;118: 845-50.
58. Nousari HC, Anhalt GJ. Pemphigus and bullous pemphigoid. *Lancet*. 1999;354:667-72.
59. Anhalt GJ, Díaz LA. Prospects for autoimmune disease: Research advances in pemphigus. *JAMA*. 2001;285:652-4.
60. Martel P, Joly P. Pemphigus: autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules. *Clin Dermatol*. 2001;19: 662-74.
61. Devries DT, Warren SJ. Recent advances in intraepidermal blistering diseases. *Adv Dermatol*. 2002;18:203-45.
62. Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res*. 2003;295 Suppl 1:2-11.
63. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell*. 1991;67:869-77.
64. Buxton RS, Cowin P, Franke WW, et al. Nomenclature of the desmosomal cadherins. *J Cell Biol*. 1993;121:481-3.
65. Whittock NV. Genomic sequence analysis of the mouse desmoglein cluster reveals evidence for six distinct genes: characterization of mouse DSG4, DSG5, and DSG6. *J Invest Dermatol*. 2003;120:970-80.
66. Eyre RW, Stanley JR. Human autoantibodies against a desmosomal protein complex with a calcium-sensitive epitope are characteristic of pemphigus foliaceus patients. *J Exp Med*. 1987;165:1719-24.
67. Eyre RW, Stanley JR. Identification of pemphigus vulgaris antigen extracted from normal human epidermis and

- comparison with pemphigus foliaceus antigen. *J Clin Invest.* 1988;81:807-12.
68. Korman NJ, Eyre RW, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Demonstration of an adhering-junction molecule (plakoglobin) in the autoantigens of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris. *N Engl J Med.* 1989;7,321:631-5.
  69. Sekiguchi M, Futei Y, Fujii Y, Iwasaki T, Nishikawa T, Amagai M. Dominant autoimmune epitopes recognized by pemphigus antibodies map to the N-terminal adhesive region of desmogleins. *J Immunol.* 2001;1,167:5439-48.
  70. Futei Y, Amagai M, Sekiguchi M, Nishifuji K, Fujii Y, Nishikawa T. Use of domain-swapped molecules for conformational epitope mapping of desmoglein 3 in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2000;115:829-34.
  71. Stanley JR, Nishikawa T, Díaz LA, Amagai M. Pemphigus: is there another half of the story? *J Invest Dermatol.* 2001; 116:489-90.
  72. Grando SA, Pittelkow MR, Shultz LD, Dmochowski M, Nguyen VT. Pemphigus: an unfolding story. *J Invest Dermatol.* 2001;117:990-5.
  73. Udey MC, Stanley JR. Pemphigus—diseases of antidesmosomal autoimmunity. *JAMA.* 1999;282:572-6.
  74. Stanley JR. The pathophysiology of pemphigus. *J Dermatol Sci.* 2000;24:155-7.
  75. Koch PJ, Mahoney MG, Ishikawa H, et al. Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris. *J Cell Biol.* 1997;137:1091-102.
  76. Amagai M, Hashimoto T, Shimizu N, Nishikawa T. Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by baculovirus. *J Clin Invest.* 1994;94:59-67.
  77. Amagai M, Hashimoto T, Green KJ, Shimizu N, Nishikawa T. Antigen-specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol.* 1995;104:895-901.
  78. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, Tanikawa A, Amagai M, Nishikawa T. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol.* 2002;147:261-5.
  79. Amagai M, Tsunoda K, Suzuki H, Nishifuji K, Koyasu S, Nishikawa T. Use of autoantigen-knockout mice in developing an active autoimmune disease model for pemphigus. *J Clin Invest.* 2000;105:625-31.
  80. Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1964;117: 505-10.
  81. Beutner EH, Lever WF, Witebsky E, Jordon R, Chertock B. Autoantibodies in pemphigus vulgaris: Response to an intercellular substance in epidermis. *JAMA.* 1965;92:682-8.
  82. Fitzpatrick RE, Newcomer VD. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol.* 1980;116:285-90.
  83. Bystryn JC. Plasmapheresis therapy of pemphigus. *Arch Dermatol.* 1988;124:1702-4.
  84. Hup JM, Bruinsma RA, Boersma ER, De Jong MC. Neonatal pemphigus vulgaris: transplacental transmission of antibodies. *Pediatr Dermatol.* 1986;3:468-72.
  85. Storer JS, Galen WK, Nesbitt LT Jr, DeLeo VA. Neonatal pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6:929-32.
  86. Michel B, Ko CS. An organ culture model for the study of pemphigus acantholysis. *Br J Dermatol.* 1977;96:295-302.
  87. Schiltz JR. Pemphigus acantholysis: a unique immunological injury. *J Invest Dermatol.* 1980;74:359-62.
  88. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Díaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med.* 1982; 306:1189-96.
  89. Kricheli D, David M, Frusic-Zlotkin M, et al. The distribution of pemphigus vulgaris-IgG subclasses and their reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and their first-degree relatives. *Br J Dermatol.* 2000;143:337-42.
  90. Hacker MK, Janson M, Fairley JA, Lin MS. Isotypes and antigenic profiles of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris autoantibodies. *Clin Immunol.* 2002;105:64-74.
  91. Spaeth S, Riechers R, Borradori L, Zillikens D, Budinger L, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of desmoglein 3 in active pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2001;144:1183-8.
  92. Jones CC, Hamilton RG, Jordon RE. Subclass distribution of human IgG autoantibodies in pemphigus. *J Clin Immunol.* 1988;8:43-9.
  93. Futei Y, Amagai M, Ishii K, Kuroda-Kinoshita K, Ohya K, Nishikawa T. Predominant IgG<sub>4</sub> subclass in autoantibodies of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Dermatol Sci.* 2001; 26:55-61.
  94. Arteaga LA, Prisanh PS, Warren SJ, Liu Z, Díaz LA, Lin MS; Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. A subset of pemphigus foliaceus patients exhibits pathogenic autoantibodies against both desmoglein-1 and desmoglein-3. *J Invest Dermatol.* 2002;118:806-11.
  95. Kowalczyk AP, Anderson JE, Borgwardt JE, Hashimoto T, Stanley JR, Green KJ. Pemphigus sera recognize conformationally sensitive epitopes in the amino-terminal region of desmoglein-1. *J Invest Dermatol.* 1995;105:147-52.
  96. Hacker-Foegen MK, Janson M, Amagai M, Fairley JA, Lin MS. Pathogenicity and epitope characteristics of anti-desmoglein-1 from pemphigus foliaceus patients expressing only IgG<sub>1</sub> autoantibodies. *J Invest Dermatol.* 2003;121: 1373-8.
  97. Li N, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti EA, Díaz LA. The role of intramolecular epitope spreading in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Exp Med.* 2003;197:1501-10.
  98. Nishifuji K, Amagai M, Kuwana M, Iwasaki T, Nishikawa T. Detection of antigen-specific B cells in patients with pemphigus vulgaris by enzyme-linked immunospot assay: requirement of T cell collaboration for autoantibody production. *J Invest Dermatol.* 2000;114:88-94.
  99. Tsunoda K, Ota T, Suzuki H, et al. Pathogenic autoantibody production requires loss of tolerance against desmoglein 3 in both T and B cells in experimental pemphigus vulgaris. *Eur J Immunol.* 2002;32:627-33.
  100. Veldman C, Stauber A, Wassmuth R, Uter W, Schuler G, Hertl M. Dichotomy of autoreactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles. *J Immunol.* 2003;170:635-42.
  101. Hacker-Foegen MK, Fairley JA, Lin MS. T cell receptor gene usage in desmoglein-3-specific T lymphocytes from



- patients with pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2003; 121:1365-72.
102. Bhol KC, Rojas AI, Khan IU, Ahmed AR. Presence of interleukin 10 in the serum and blister fluid of patients with pemphigus vulgaris and pemphigoid. *Cytokine.* 2000;12: 1076-83.
  103. D'Auria L, Bonifati C, Mussi A, et al. Cytokines in the sera of patients with pemphigus vulgaris: interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha levels are significantly increased as compared to healthy subjects and correlate with disease activity. *Eur Cytokine Netw.* 1997;8:383-7.
  104. Hertl M, Veldman C. T-cellular autoimmunity against desmogleins in pemphigus, an autoantibody-mediated bullous disorder of the skin. *Autoimmun Rev.* 2003;2:278-83.
  105. Patel HP, Díaz LA, Anhalt GJ, Labib RS, Takahashi Y. Demonstration of pemphigus antibodies on the cell surface of murine epidermal cell monolayers and their internalization. *J Invest Dermatol.* 1984;83:409-15.
  106. Diaz LA, Marcelo CL. Pemphigoid and pemphigus antigens in cultured epidermal cells. *Br J Dermatol.* 1978;98:631-7.
  107. Sekiguchi M, Futei Y, Fujii Y, Iwasaki T, Nishikawa T, Amagai M. Dominant autoimmune epitopes recognized by pemphigus antibodies map to the N-terminal adhesive region of desmogleins. *J Immunol.* 2001;1,167:5439-48.
  108. Shimizu A, Ishiko A, Ota T, Tsunoda K, Amagai M, Nishikawa T. IgG binds to desmoglein 3 in desmosomes and causes a desmosomal split without keratin retraction in a pemphigus mouse model. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1145-53.
  109. Mascaro JM Jr, España A, Liu Z, et al. Mechanisms of acantholysis in pemphigus vulgaris: role of IgG valence. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;85:90-6.
  110. España A, Díaz LA, Mascaró JM Jr, et al. Mechanisms of acantholysis in pemphigus foliaceus. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;85:83-9.
  111. Mahoney MG, Wang ZH, Stanley JR. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antibodies are pathogenic in plasminogen activator knockout mice. *J Invest Dermatol.* 1999;113:22-5.
  112. Kitajima Y. Mechanisms of desmosome assembly and disassembly. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:684-90.
  113. Sánchez-Carpintero I, España A, Pelacho B, et al. *In vivo* blockade of pemphigus vulgaris acantholysis by inhibition of intracellular signal transduction cascades. *Br J Dermatol.* 2004;151:565-70.
  114. Caldelari R, De Bruin A, Baumann D, et al. A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris. *J Cell Biol.* 2001;153:823-34.
  115. Becker BA, Gaspari AA. Pemphigus vulgaris and vegetans. *Dermatol Clin.* 1993;11:429-52.
  116. Martel P, Joly P. Pemphigus. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) Dermatologie.* 2000;98-250-A-10.
  117. España A, Sánchez-Carpintero I, Díaz LA. Pénfigo vulgar. En: España A, Mascaró JM, editores. *Enfermedades ampollasas.* Madrid: Grupo Aula Médica; 2004. p. 105-28.
  118. Stanley JR. Pemphigus. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* New York: McGraw-Hill; 2003. p. 558-67.
  119. Ahmed AR, Sami N. Uncommon manifestations of pemphigus vulgaris. *J EADV.* 2002;16:313-5.
  120. Schlesinger N, Katz M, Ingber A. Nail involvement in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2002;146:836-9.
  121. Ahmed AR, Blose DA. Pemphigus vegetans. Neumann type and Hallopeau type. *Int J Dermatol.* 1984;23:135-41.
  122. Kawana S, Hashimoto T, Nishikawa T, Nishiyama S. Changes in clinical features, histologic findings, and antigen profiles with development of pemphigus foliaceus from pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 1994;130:1534-8.
  123. Chang SN, Kim SC, Lee IJ, Seo SJ, Hong CK, Park WH. Transition from pemphigus vulgaris to pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol.* 1997;137:303-5.
  124. Komai A, Amagai M, Ishii K, et al. The clinical transition between pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris correlates well with the changes in autoantibody profile assessed by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Dermatol.* 2001;144:1177-82.
  125. Harman KE, Gratian MJ, Shirlaw PJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The transition of pemphigus vulgaris into pemphigus foliaceus: a reflection of changing desmoglein 1 and 3 autoantibody levels in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2002;146:684-7.
  126. Patten SF, Dijkstra JW. Associations of pemphigus and autoimmune disease with malignancy or thymoma. *Int J Dermatol.* 1994;33:836-42.
  127. España A, Díaz LA. Pénfigo foliáceo. En: España A, Mascaró JM, editores. *Enfermedades ampollasas.* Madrid: Grupo Aula Médica; 2004. p. 85-104.
  128. Megahed M. Histopathology of blistering diseases with clinical, electron microscopic, immunological and molecular biologic correlations. Berlin: Springer-Verlag; 2004. p. 49-118.
  129. David M, Weissman-Katzenelson V, Ben-Chetrit A, Hazaz B, Ingber A, Sandbank M. The usefulness of immunofluorescent tests in pemphigus patients in clinical remission. *Br J Dermatol.* 1989;120:391-5.
  130. Ratnam KV, Pang BK. Pemphigus in remission: value of negative direct immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:547-50.
  131. Karlhofer FM, Hashimoto T, Slupetzky K, et al. 230-kDa and 190-kDa proteins in addition to desmoglein 1 as immunological targets in a subset of pemphigus foliaceus with a combined cell-surface and basement membrane zone immune staining pattern. *Exp Dermatol.* 2003;12:646-54.
  132. Sabolinski ML, Beutner EH, Krasny S, et al. Substrate specificity of anti-epithelial antibodies of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera in immunofluorescence tests on monkey and guinea pig esophagus sections. *J Invest Dermatol.* 1987;88:545-9.
  133. Bhol K, Natarajan K, Nagarwalla N, Mohimen A, Aoki V, Ahmed AR. Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: a model for autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:5239-43.
  134. Ishii K, Amagai M, Hall RP, et al. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol.* 1997;159:2010-7.
  135. Amagai M, Nishikawa T, Nousari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis *in vivo* in neonatal mice. *J Clin Invest.* 1998;102:775-82.

136. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(2 Pt 1):167-70.
137. Ding X, Aoki V, Mascaró JM Jr, López-Swidorski A, Díaz LA, Fairley JA. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol.* 1997;109:592-6.
138. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The use of two substrates to improve the sensitivity of indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol.* 2000;142:1135-9.
139. Bystryń JC, Akman A, Jiao D. Limitations in enzyme-linked immunosorbent assays for antibodies against desmogleins 1 and 3 in patients with pemphigus. *Arch Dermatol.* 2002;138:1252-3.
140. Ding X, Díaz LA, Fairley JA, Giudice GJ, Liu Z. The anti-desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris sera are pathogenic. *J Invest Dermatol.* 1999;112:739-43.
141. Ljubojevic S, Lipozencic J, Brenner S, Budimcic D. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *JEADV.* 2002;16:599-603.
142. Stanley JR. Therapy of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 1999;135:76-8.
143. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2003;149:926-37.
144. Mimouni D, Anhalt GJ. Pemphigus. *Dermatol Ther.* 2002;15:362-8.
145. Herbst A, Bystryń JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:422-7.
146. Bystryń JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol.* 1996;132:203-12.
147. Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:645-52.
148. Fellner MJ, Sapadin AN. Current therapy of pemphigus vulgaris. *Mt Sinai J Med.* 2001;68:268-78.
149. Yosipovitch G, Hoon TS, Leok GC. Suggested rationale for prevention and treatment of glucocorticoid-induced bone loss in dermatologic patients. *Arch Dermatol.* 2001;137:477-81.
150. Mimouni D, Nousari CH, Cummins DL, Kouba DJ, David M, Anhalt GJ. Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:1059-62.
151. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Immunosuppressants and prednisone in pemphigus vulgaris: therapeutic results obtained in 63 patients between 1961 and 1975. *Arch Dermatol.* 1977;113:1236-41.
152. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. *Arch Dermatol.* 1984;120:44-7.
153. Bystryń JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol.* 1984;120:941-51.
154. Bystryń JC. Therapy of pemphigus. *Semin Dermatol.* 1988;7:186-94.
155. Bystryń JC. How should pemphigus be treated? *JEADV.* 2002;16:562-3.
156. Sabir S, Werth VP. Pulse glucocorticoids. *Dermatol Clin.* 2000;18:437-46.
157. Toth GG, Van de Meer JB, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy in pemphigus. *JEADV.* 2002;16:607-11.
158. Perry HO, Brunsting LA. Pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol.* 1965;91:10-23.
159. Dumas V, Roujeau JC, Wolkenstein P, Revuz J, Cosnes A. The treatment of mild pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with a topical corticosteroid. *Br J Dermatol.* 1999;140:1127-9.
160. Huilgol SC, Black MM. Management of the immunobullous disorders. II. Pemphigus. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20:283-93.
161. Turner MS, Sutton D, Sauder DN. The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1058-64.
162. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol.* 1988;124:1659-63.
163. Tan-Lim R, Bystryń JC. Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:35-40.
164. Turner MS, Sutton D, Sauder DN. The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1058-64.
165. Luftl M, Stauber A, Mainka A, Klingel R, Schuler G, Hertl M. Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoabsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber. *Br J Dermatol.* 2003;149:598-605.
166. Dahl MV, Bridges AG. Intravenous immune globulin: fighting antibodies with antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:775-83.
167. Jolles S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of the autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:127-31.
168. Bystryń JC, Jiao D, Natow S. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:358-63.
169. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:679-90.
170. Ahmed AR, Sami N. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with pemphigus foliaceus unresponsive to conventional therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:42-9.
171. Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:527-33.
172. Gupta MT, Jerajani HR. Control of childhood pemphigus erythematosus with steroids and azathioprine. *Br J Dermatol.* 2004;150:163-4.
173. Fleischli ME, Valek RH, Pandya AG. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy in pemphigus. *Arch Dermatol.* 1999;135:57-61.
174. Cummins DL, Mimouni D, Anhalt GJ, Nousari CH. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:276-80.
175. Pasricha JS, Thanzama J, Khan UK. Intermittent high-dose dexamethasone-cyclophosphamide therapy for pemphigus. *Br J Dermatol.* 1988;119:73-7.
176. Kaur S, Kanwar AJ. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. *Int J Dermatol.* 1990;29:371-4.

177. Kanwar AJ, Kaur S, Thami GP. Long-term efficacy of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. *Dermatology*. 2002;204:228-31.
178. Jain R, Kumar B. Immediate and delayed complications of dexamethasone cyclophosphamide pulse (DCP) therapy. *J Dermatol*. 2003;30:713-8.
179. Hayag MV, Cohen JA, Kerdel FA. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in a patient with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:1065-9.
180. Nousari CH, Brodsky R, Anhalt GJ. Evaluating the role of immunoablative high-dose cyclophosphamide therapy in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:148-50.
181. Powell AM, Albert S, Al Fares S, et al. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol*. 2003;149:138-45.
182. Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, Kouba DJ, Thorne JE, Nousari HC. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol*. 2003;139:739-42.
183. Nousari HC, Anhalt GJ. The role of mycophenolate mofetil in the management of pemphigus. *Arch Dermatol*. 1999;135:853-4.
184. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol*. 2000;136:868-72.
185. Vardy DA, Cohen AD. Cyclosporine therapy should be considered for maintenance of remission in patients with pemphigus. *Arch Dermatol*. 2001;137:505-6.
186. Shah N, Green AR, Elgart GW, Kerdel F. The use of chlorambucil with prednisone in the treatment of pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:85-8.
187. Smith TJ, Bystryn JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 1999;135:1275-6.
188. Pandya AG, Dyke C. Treatment of pemphigus with gold. *Arch Dermatol*. 1998;134:1104-7.
189. Chen S, Lu X, Zhou G. Mild pemphigus foliaceus responding to combination therapy with niacinamide and tetracycline. *Int J Dermatol*. 2003;42:981-2.
190. Calebotta A, Saenz AM, González F, Carvalho M, Castillo R. Pemphigus vulgaris: benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series of thirteen patients. *Int J Dermatol*. 1999;38:217-21.
191. Herrmann G, Hunzelmann N, Engert A. Treatment of pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Br J Dermatol*. 2003;148:602-3.
192. Cooper HL, Healy E, Theaker JM, Friedmann PS. Treatment of resistant pemphigus vulgaris with an anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab). *Clin Exp Dermatol*. 2003;28:366-8.
193. Dupuy A, Viguier M, Bedane C, et al. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Arch Dermatol*. 2004;140:91-6.
194. Goebeler M, Herzog S, Brocker EB, Zillikens D. Rapid response of treatment-resistant pemphigus foliaceus to the anti-CD20 antibody rituximab. *Br J Dermatol*. 2003;149:899-901.
195. España A, Fernández-Galar M, Lloret P, Sánchez-Ibarrola A, Panizo C. Long-term complete remission of severe pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody therapy and immunophenotype correlations. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:974-6.
196. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci*. 1995;9:136-41.
197. Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol*. 2002;147:725-32.
198. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, Anhalt GJ, Calderon S. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol*. 2004;40:553-62.
199. Caneppele-Carel S, Mazereeuw-Hautier J, Bazex J. Actualités du pemphigus paranéoplasique. *Ann Dermatol Venerol*. 2001;128:561-6.
200. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9:29-33.
201. Wade MS, Black MM. Paraneoplastic pemphigus: a brief update. *Australas J Dermatol*. 2005;46:1-8; quiz 9-10.
202. Herrero González JE, Iranzo Fernández P, Mascaró Galy JM. Pénfigo paranéoplásico. En: España A, Mascaró JM, editores. *Enfermedades ampollasas*. Madrid: Grupo Aula Médica; 2004. p. 129-40.
203. Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol*. 2001;137:193-206.
204. Ohyama M, Amagai M, Hashimoto T, Nousari HC, Anhalt GJ, Nishikawa T. Clinical phenotype and anti-desmoglein autoantibody profile in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:593-8.
205. Horn TD, Anhalt GJ. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol*. 1992;128:1091-5.
206. Mehregan DR, Oursler JR, Leiferman KM, Muller SA, Anhalt GJ, Peters MS. Paraneoplastic pemphigus: a subset of patients with pemphigus and neoplasia. *J Cutan Pathol*. 1993;20:203-10.
207. Helou J, Allbritton J, Anhalt GJ. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:441-7.
208. Hashimoto T. Immunopathology of paraneoplastic pemphigus. *Clin Dermatol*. 2001;19:675-82.
209. Futei Y, Amagai M, Hashimoto T, Nishikawa T. Conformational epitope mapping and IgG subclass distribution of desmoglein 3 in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:1023-8.
210. Kirsner RS, Anhalt GJ, Kerdel FA. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*. 1995;132:474-8.
211. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Anhalt GJ. Elevated levels of interleukin-6 in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol*. 1999;112:396-8.
212. Wang L, Bu D, Yang Y, Chen X, Zhu X. Castleman's tumours and production of autoantibody in paraneoplastic pemphigus. *Lancet*. 2004;363:525-31.
213. Joly P, Richard C, Gilbert D, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:619-26.

214. Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi MJ. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol.* 2001;66:142-4.
215. Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med.* 1999;6,340:1406-10.
216. Maciejowska E, Jablonska S, Chorzelski T. Is pemphigus herpetiformis an entity? *Int J Dermatol.* 1987;26:571-7.
217. Santí CG, Maruta CW, Aoki V, Sotto MN, Rivitti EA, Díaz LA. Pemphigus herpetiformis is a rare clinical expression of nonendemic pemphigus foliaceus, fogo selvagem, and pemphigus vulgaris. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:40-6.
218. Kubota Y, Yoshino Y, Mizoguchi M. A case of herpetiform pemphigus associated with lung cancer. *J Dermatol.* 1994; 21:609-11.
219. Palleschi GM, Giomi B. Herpetiformis pemphigus and lung carcinoma: a case of paraneoplastic pemphigus. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:304-5.
220. Marinovic B, Basta-Juzbasic A, Bukvic-Mokos Z, Leovic R, Loncaric D. Coexistence of pemphigus herpetiformis and systemic lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:316-9.
221. Morita E, Amagai M, Tanaka T, Horiuchi K, Yamamoto S. A case of herpetiform pemphigus coexisting with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 1999;141:754-5.
222. Sánchez-Palacios C, Chan LS. Development of pemphigus herpetiformis in a patient with psoriasis receiving UV-light treatment. *J Cutan Pathol.* 2004;31:346-9.
223. Kozłowska A, Hashimoto T, Jarzabek-Chorzelska M, et al. Pemphigus herpetiformis with IgA and IgG antibodies to desmoglein 1 and IgG antibodies to desmocollin 3. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:117-22.
224. Kubo A, Amagai M, Hashimoto T, et al. Herpetiform pemphigus showing reactivity with pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3). *Br J Dermatol.* 1997;137:109-13.
225. Shimizu K, Hashimoto T, Wang N, et al. A case of herpetiform pemphigus associated with autoimmune hemolytic anemia: detection of autoantibodies against multiple epidermal antigens. *Dermatology.* 1996;192:179-82.
226. O'Toole EA, Mak LL, Guitart J, et al. Induction of keratinocyte IL-8 expression and secretion by IgG autoantibodies as a novel mechanism of epidermal neutrophil recruitment in a pemphigus variant. *Clin Exp Immunol.* 2000;119:217-24.
227. Beutner EH, Chorzelski TP, Wilson RM, et al. IgA pemphigus foliaceus. Report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:89-97.
228. Huff JC, Golitz LE, Kunke KS. Intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *N Engl J Med.* 1985;26,313:1643-5.
229. Teraki Y, Amagai N, Hashimoto T, Kusunoki T, Nishikawa T. Intercellular IgA dermatosis of childhood. Selective deposition of monomer IgA1 in the intercellular space of the epidermis. *Arch Dermatol.* 1991;127:221-4.
230. Yasuda H, Kobayashi H, Hashimoto T, Itoh K, Yamane M, Nakamura J. Subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus: demonstration of autoantibodies to desmocollin-1 and clinical review. *Br J Dermatol.* 2000;143: 144-8.
231. Tagami H, Iwatsuki K, Iwase Y, Yamada M. Subcorneal pustular dermatosis with vesiculo-bullous eruption. Demonstration of subcorneal IgA deposits and a leukocyte chemotactic factor. *Br J Dermatol.* 1983;109:581-7.
232. Hashimoto T, Inamoto N, Nakamura K, Nishikawa T. Intercellular IgA dermatosis with clinical features of subcorneal pustular dermatosis. *Arch Dermatol.* 1987;123: 1062-5.
233. Hashimoto T. Immunopathology of IgA pemphigus. *Clin Dermatol.* 2001;19:683-9.
234. Maciejowska E, Jablonska S, Chorzelski T. Is pemphigus herpetiformis an entity? *Int J Dermatol.* 1987;26:571-7.
235. Hashimoto T, Kiyokawa C, Mori O, et al. Human desmocollin 1 (Dsc1) is an autoantigen for the subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus. *J Invest Dermatol.* 1997;109:127-31.
236. Wang J, Kwon J, Ding X, Fairley JA, Woodley DT, Chan LS. Nonsecretory IgA1 autoantibodies targeting desmosomal component desmoglein 3 in intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *Am J Pathol.* 1997;150:1901-7.
237. Ebihara T, Hashimoto T, Iwatsuki K, et al. Autoantigens for IgA anti-intercellular antibodies of intercellular IgA vesiculopustular dermatosis. *J Invest Dermatol.* 1991;97:742-5.
238. Hisamatsu Y, Amagai M, Garrod DR, Kanzaki T, Hashimoto T. The detection of IgG and IgA autoantibodies to desmocolins 1-3 by enzyme-linked immunosorbent assays using baculovirus-expressed proteins, in atypical pemphigus but not in typical pemphigus. *Br J Dermatol.* 2004; 151:73-83.
239. Ishii N, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T. Immunolocalization of target autoantigens in IgA pemphigus. *Clin Exp Dermatol.* 2004;1:62-6.
240. Ruiz-Genao DP, Hernández-Núñez A, Hashimoto T, Amagai M, Fernández-Herrera J, García-Díez A. A case of IgA pemphigus successfully treated with acitretin. *Br J Dermatol.* 2002;147:1040-2.
241. Hodak E, Lapidoth M, David M. Effect of colchicine in the subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:91-4.