

Pénfigo vulgar familiar: estudio inmunogenético de los antígenos HLA clase II

M.^ª Teresa Bordel-Gómez, Juan Sánchez-Estella, Manuela Yuste-Chaves, Juan Carlos Santos-Durán y M.^ª Teresa Alonso-San Pablo

Servicio de Dermatología. Complejo Asistencial Virgen de la Concha. Zamora. España.

Resumen.—*Introducción.* El pénfigo vulgar (PV) es una rara enfermedad ampollosa autoinmune que afecta a la piel y a las mucosas, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra la desmogleína 3, causando acantolisis y formación de ampollas intraepidérmicas.

La observación de casos de PV en varios miembros de una familia sugiere la existencia de factores genéticos que contribuyen a una susceptibilidad a padecer la enfermedad; sin embargo, son muy pocos los casos descritos de PV familiar. Basándose en su naturaleza autoinmune, numerosos estudios han determinado una asociación entre el PV y los alelos antígenos de histocompatibilidad (HLA) clase II; en concreto con los haplotipos HLA-DRB1*0402 DQB1*0302 y HLA-DRB1*1401 DQB1*0503 que confieren un riesgo significativo de enfermedad.

Objetivos. Estudio de tres familias con PV.

Pacientes y métodos. En este estudio presentamos tres familias diagnosticadas de PV familiar, con 7 pacientes. Determinamos los antígenos HLA mediante la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en varios miembros de estas familias.

Resultados. Todos los individuos afectados fueron positivos para HLA DR4 y HLA DR14. Es de especial interés el hecho de que diferentes familias con PV se asocien con haplotipos idénticos y que hermanos sanos de los pacientes tengan el mismo haplotipo.

Conclusiones. Estos resultados apoyan el concepto de la predisposición genética en esta rara enfermedad.

Palabras clave: pénfigo vulgar, pénfigo vulgar familiar, alelos HLA clase II, HLA DR4, HLA DR14.

FAMILIAL PEMPHIGUS VULGARIS: IMMUNOGENETIC STUDY OF HLA CLASS II ANTIGENS

Abstract.—*Introduction.* Pemphigus vulgaris (PV) is a rare autoimmune bullous disease that affects the skin and mucosae, characterized by the presence of antibodies against desmoglein 3, that causes acantholysis and formation of intraepidermal blisters.

Observation of PV cases in several members of the same family suggests the existence of genetic factors that contribute to susceptibility to suffer the disease. However, very few cases of familial PV have been described. Based on its autoimmune nature, many studies have found an association between PV and the HLA class II allele, specifically with the HLA-DRB1*0402 DQB1*0302 and HLA-DRB1*1401 DQB1*0503 haplotypes that bestows a significant risk of disease.

Objectives. Study of three families with PV.

Patients and methods. In this study, we present three families, with a total of 7 patients, diagnosed of familial PV. HLA antigens were determined with the PCR (polymerase chain reaction) technique in several members of these families.

Results: All the subjects affected were positive for HLA DR4 and HLA DR14. The fact that different families with PV are associated with identical haplotypes and that healthy siblings of the patients have the same haplotype is of special interest.

Conclusion. These results support the concept of genetic predisposition in this rare disease.

Key words: pemphigus vulgaris, familial pemphigus vulgaris, HLA class II alleles, HLA DR4, HLA DR14.

INTRODUCCIÓN

Los pénfigos representan un grupo de enfermedades crónicas de la piel y las mucosas, de fisiopatología autoinmune, que se caracterizan clínicamente por la presencia de ampollas intraepidérmicas cuyo mecanismo de formación es una pérdida de cohesión entre los queratinocitos epidérmicos conocido como acantolisis. Inmunopatológicamente estos pacientes presentan autoanticuerpos intercelulares circulantes

(AcIC) de tipo inmunoglobulina (Ig) G en el suero, dirigidos contra un epítipo localizado en los desmosomas de los queratinocitos de los epitelios planos estratificados. Las formas más frecuentes de este grupo son el pénfigo vulgar, el pénfigo foliáceo y el pénfigo paraneoplásico.

El pénfigo vulgar (PV) es la forma más frecuente y severa de pénfigo en los países desarrollados, representando el 80 % de todos los casos¹. Se trata de una enfermedad cuya característica principal es el depósito de autoanticuerpos de tipo IgG y ocasionalmente de tipo IgA, contra la desmogleína 3 (Dgs 3), la cual es una glucoproteína desmosomal perteneciente a la familia de las cadherinas². Estas son moléculas de adhesión celular que forman parte de los desmosomas y que proporcionan las conexiones físicas entre los queratinocitos^{3,4}. Los desmosomas epidérmicos contienen

Correspondencia:

M.^ª Teresa Bordel Gómez. Servicio de Dermatología. Complejo Asistencial Virgen de la Concha. Martínez Villergas, 6, 1.ºB. 49003. Zamora. España.
matebordel@yahoo.es, maitebordel@aedv.es

Recibido el 27 de enero de 2006.

Aceptado el 17 de Julio de 2006.

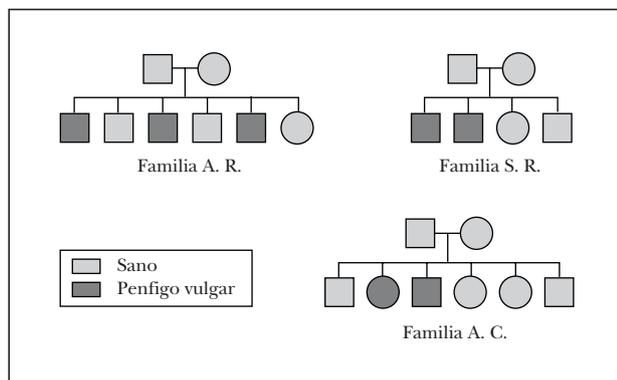


Fig. 1.—Árbol genealógico de las familias afectadas de pénfigo vulgar familiar.

fundamentalmente Dgs 1 y Dgs 3, esta última es el antígeno reconocido por todos los sueros de pacientes con PV. Estos autoanticuerpos frente a la desmogleína 3 están implicados en la patogenia de esta enfermedad y sus niveles se correlacionan con el grado de actividad de la misma⁵.

Dentro de los factores genéticos que influyen en la patogénesis del PV, uno de los más relevantes es el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), que es una región de genes polimórficos, localizados en el brazo corto del cromosoma 6, cuyos productos se expresan en la superficie de una gran variedad de células.

Se ha descrito una predisposición genética a padecer pénfigo^{6,7} ligada al sistema de antígenos de histocompatibilidad (HLA), destacándose dos haplotipos: DRB1*0402 (HLA DR4) DQB1*0302 (HLA DQ8) y DRB1*1401 (HLA DR14) DQB1*0503 (HLA DQ5)⁸⁻¹⁰.

A pesar de que puede observarse en todos los grupos étnicos y raciales, existe una mayor incidencia de PV en los judíos^{11,12}. En los judíos Ashkenazi los tipos del haplotipo HLA DRB1*0402 y DRB1*1402 son mucho más frecuentes que en otras razas (92,3%)^{8,13-17}.

Basándonos en que existe una susceptibilidad genética a padecer pénfigo ligada al HLA, decidimos realizar un estudio en tres familias zamoranas diagnosticadas de PV familiar, con el objetivo de determinar la frecuencia de los antígenos HLA de clase II junto con el riesgo relativo (RR) que confieren dichos antígenos a padecer la enfermedad y posteriormente describir las variantes alélicas de clase II DR y DQ más frecuentes en dichas familias.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron de forma retrospectiva tres familias, no emparentadas entre sí, con historia de varios miembros afectados de PV atendidas en el Servicio de Dermatología de Zamora entre el período 1989-2002. Encontramos 7 pacientes que cumplían crite-

rios diagnósticos de PV familiar tanto clínicos (presencia de ampollas a nivel cutáneo y/o mucoso) como histopatológicos (ampollas supra-basales con acantolisis). Diagnóstico que se corroboró mediante estudios de inmunofluorescencia directa y/o indirecta, poniendo de manifiesto la presencia de depósitos de IgG en los espacios intercelulares de la epidermis afecta y de AcIC en suero respectivamente.

Las familias que formaron parte del estudio fueron: la familia A.R., formada por 6 hermanos, de los cuales tres de ellos padecían PV, la familia S.R., con 4 familiares directos dos de ellos diagnosticados de PV y la familia A.C., compuesta por 6 familiares directos de los cuales dos de ellos habían sido diagnosticados de PV. El árbol genealógico de las tres familias del estudio se muestra en la figura 1.

Los datos clínicos de los pacientes afectados de PV familiar referentes al cuadro clínico, año de diagnóstico y evolución se resumen en la tabla 1.

Se realizó un estudio observacional y transversal de las tres familias diagnosticadas de PV familiar, con el objetivo de determinar los genes presentes en los *loci* DQB1 y DRB1 de todos los sujetos vivos de ambas familias, tanto de los pacientes con PV como de los sanos. Para ello se tomó una muestra de sangre periférica para extracción del ADN genómico de los leucocitos mediante la técnica de fenol. Posteriormente se realizó una determinación genética de los alelos de los *locus* de HLA-DR y HLA-DQ amplificando las regiones HLA-DRB1 y HLA-DQB1, mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con tipificación mediante iniciadores o *primers* específicos (PCR-SSP, *kit* de alta resolución para DQB1 y de baja resolución para DRB1).

RESULTADOS

Las 3 familias diagnosticadas de PV familiar estaban compuestas de 16 miembros, de los cuales 7 de ellos habían sido diagnosticados de PV, y los 9 restantes no habían presentado en ningún momento clínica compatible con dicha enfermedad ampollosa. Todos ellos carecían de historia familiar y/o personal de otras enfermedades autoinmunes.

Se incluyeron en el estudio 9 personas, de las cuales 6 padecían PV familiar, uno de los pacientes afectados no pudo introducirse en el estudio por fallecimiento como consecuencia de una sepsis. Las 7 personas restantes no pudieron ser estudiadas por no residir en nuestra provincia o por fallecimiento.

Posteriormente realizamos el estudio genético a todas las personas incluidas en el estudio. Los genes presentes en los *locus* DQB1 y DRB1 de todos ellos se muestran en las tablas 2-4.

Todos nuestros enfermos de PV tenían alelos que codifican antígenos HLA DR 4 y DR 14.

TABLA 1. RESUMEN DE LOS DATOS CLÍNICOS CORRESPONDIENTES A LOS PACIENTES AFECTADOS DE PÉNFIGO VULGAR FAMILIAR

Familias	Paciente	Sexo	Edad años	Año diagnóstico	Cuadro clínico	AP	IFD	IFI (AcIC)	Estado actual	Años evolución
A.R.	1	Varón	33	1989	Cuadro ampollosos cutáneo-mucoso Muy extenso	Ampolla suprabasal por acantolisis	+ Ig G	-	Remisión hace 2 años	14 años
	2	Varón	40	2000	Lesiones ampollosas en axila izquierda	Ampolla suprabasal por acantolisis	-	+ 1/160	Remisión hace 3 años	1 año y medio
	3	Varón	37	2002	Cuadro ampollosos cutáneo-mucoso Extensión moderada	Ampolla suprabasal por acantolisis	+ Ig G + Ig A	-	Remisión hace 1 años	1 año y medio
A.C.	1	Mujer	72	1994	Cuadro ampollosos cutáneo-mucoso Extensión moderada	Ampolla suprabasal por acantolisis	+ Ig G + C3	-	Fallecida por sepsis	4 años y medio
	2	Varón	70	1996	Cuadro ampollosos localizado exclusivamente en la mucosa bucal	Ampolla suprabasal por acantolisis	-	+ 1/80	Activo	9 años
S.R.	1	Varón	43	1990	Cuadro ampollosos cutáneo-mucoso Extenso	Ampolla suprabasal por acantolisis	+ Ig G	+ 1/160	Activo	15 años
	2	Varón	40	1991	Cuadro ampollosos cutáneo exclusivamente	Ampolla suprabasal por acantolisis	+ Ig G + C4	+ 1/160	Activo	14 años

Ig: inmunoglobulina; AP: anatomía patológica; IFD: inmunofluorescencia directa; IFI: inmunofluorescencia indirecta.

TABLA 2. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LOS ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA) EN LOS MIEMBROS DE LA FAMILIA A.R.

Familia A.R.	DQB1		DRB1	
B.A.R. (+)	*0302/11	*0503	*04	*14
S.A.R. (-)	*0301/13	*0503	*11	*14
A.A.R. (+)	*0302/11	*0503	*04	*14
JM.A.R. (-)	*0302/11	*0503	*04	*14
F.A.R. (+)	*0302/11	*0503	*04	*14
MA.A.R. (-)	*0302/11	*0602	*04	*15

-: paciente no afectado de pénfigo vulgar; + : paciente afectado de pénfigo vulgar.

TABLA 3. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LOS ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA) EN LOS MIEMBROS DE LA FAMILIA S.R.

Familia S.R.	DQB1		DRB1	
B.S.R. (+)	*0302/11	*0302/11	*04	*14
MA.S.R. (+)	*0301/11	*0302/11	*04	*14

+ : paciente afectado de pénfigo vulgar.

DISCUSIÓN

El PV familiar es excepcional, y solamente se ha descrito en la literatura médica afectación de familiares de primer grado^{18,19}. La observación de estos casos familiares, en los que se ven afectados varios miembros de una misma familia, demuestra una vez más la importancia que los factores genéticos tienen en la patogenia de dicha enfermedad.

En una exhaustiva revisión bibliográfica realizada hemos encontrado 34 familias con 71 miembros afectados. En 1991 Feinstein et al²⁰ publicaron una revisión con 25 familias y 53 miembros afectados de PV.

TABLA 4. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LOS ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA) EN LOS MIEMBROS DE LA FAMILIA A.C.

Familia A.C.	DQB1		DRB1	
P.A.C. (+)	*0302/11	*0503	*04	*14
T.A.C. (+)	Fallecida		Fallecida	

+ : paciente afectado de pénfigo vulgar.

La asociación con un alelo de HLA específico implica que el estímulo inmunogenético para la autoinmunidad sería un péptido específico, y que al menos esta autoinmunidad dependería inicialmente de la activación de uno o varios clones de células T potencialmente autoagresivas. La asociación entre genes de HLA clase II y el PV ha sido muy bien documentada y las técnicas de análisis moleculares de la región HLA DP, DQ y DR han revelado que esta asociación se correlaciona con alelos muy específicos. En concreto, los alelos DRB1*0402 y/o DQB1*0503 son los más frecuentemente asociados en los diversos grupos étnicos^{9,16,21}.

Los antígenos que se han propuesto como más importantes en esta predisposición genética son DR4 y/o DR14. El gen DR4 es el que comúnmente se ha asociado en la población judía (está presente en el 90 % de los judíos y especialmente en los Ashkenazi)^{13,22}. En los pacientes caucásicos no judíos se ha visto un incremento de la frecuencia de HLA DR4, DR14, DQ8, DR6 Y DQ5^{23,24}.

El inicio y desarrollo del PV puede resultar de la interacción de factores externos y factores genéticos, especialmente alelos del CMH. Como hoy sabemos, estos alelos desempeñan un papel importante en la susceptibilidad para padecer la enfermedad. Hay estudios que indican que determinadas posiciones de aminoácidos en las moléculas DR4 y DR14 aumentan su capacidad para fijar selectivamente porciones de desmogleína, originando linfocitos autorreactivos. Por todo ello es trascendente identificar aquellos que se asocian con mayor frecuencia y que confieren una mayor predisposición a padecer PV con el fin de diseñar en un futuro estrategias inmunoterapéuticas.

En el presente estudio se demuestra una asociación significativa entre el PV familiar y los antígenos de clase II del CMH, especialmente con DR 4 y DR 14. En cuanto a los genes que codifican estos antígenos los más positivamente asociados con PV forman parte de dos haplotipos diferentes: DRB1*04 DQB1*0302/11 y DRB1*14 DQB1*0503, que confieren un mayor RR para padecer dicha enfermedad (RR 14,4 %).

Los tres hermanos de la familia A.R. afectados de PV presentan idénticos haplotipos (DRB1*04; DQB1*0302/11 y DRB1*14; DQB1*0503). Este haplotipo también es compartido por uno de los hermanos que no padece PV, teniendo una posibilidad muy alta de desarrollarlo, aunque no ha presentado hasta la actualidad clínica compatible con dicha enfermedad y la determinación de los autoanticuerpos ha sido negativa. Otro de los hermanos, que no presenta la enfermedad, comparte el DRB1*14 y DQB1*0503 con los hermanos afectados, de manera que la probabilidad de desarrollarla es alta, y por último la hermana no afectada de pénfigo comparte HLA DRB1*04; DQB1*0302/11 con los afectados por ello también su probabilidad de desarrollarla es alta.

En la familia S.R, los dos hermanos varones afectados de PV tenían un haplotipo HLA DRB1*04; DQB1*0302/11 y HLA DRB1*14; DQB1*0302/11. Son homocigotos para el *locus* DQB1 y tienen la mitad del haplotipo igual a los pacientes afectados de la familia A.R.

El único enfermo estudiado de la familia A.C tenía un haplotipo HLA DRB1*04; DQB1*0302/11 y HLA DRB1*14; DQB1*0503, exactamente igual a los pacientes con PV de la familia A.R.

Después de este análisis molecular queda claro que el RR conferido por la presencia de HLA DR4 y/o DR14 en el desarrollo de PV es muy elevado, como se demuestra en nuestros pacientes. La mayoría de los pacientes descritos en la literatura tienen alguno de estos dos alelos, en la población italiana y japonesa aproximadamente la relación es de 2:3 para los que tienen HLA DR14 y 1:3 para HLA DR4, proporción que se invierte en los judíos Ashkenazi y en los españoles¹⁹.

El porcentaje de pacientes que presentan los dos alelos HLA DR14 y DR4 es inferior, oscilando entre un 11,5 %¹⁵ y un 22,6 %¹, contrastando con el elevado porcentaje observado en nuestra serie (100 %). La presencia de ambos alelos en algunas familias como las aquí estudiadas, justificaría el aumento de la predisposición a padecer PV, pudiéndose observar varios miembros con dicha enfermedad, como sucede en la familia A.R que presenta una elevada incidencia de la enfermedad (el 50 % de sus miembros están afectados).

Los 6 pacientes con PV que hemos estudiado presentaban el alelo DQB1*0302 y 4 de ellos el alelo DQB1*0503, esto se sabe que es por un desequilibrio de unión con DRB1*04 y 14 respectivamente, es decir, se heredan juntos no siendo significativos por sí mismos.

No todos los pacientes portadores de HLA DR4 o DR14 padecen PV, aunque el RR de padecer la enfermedad teniendo alguna de estas dos moléculas sea elevado (14,4 %). Esto nos hace pensar que los factores inmunogenéticos, a pesar de tener una importancia básica en la patogenia de la enfermedad, no se consideran suficientes por sí mismos para su desarrollo. Se necesita además una serie de factores adicionales que actúen sobre el complejo mecanismo de regulación de la expresión de las moléculas HLA de clase II en la superficie de las células, para que los individuos con una determinada predisposición genética a desarrollar pénfigo manifiesten clínicamente la enfermedad²⁵. Algunos de estos factores son conocidos clásicamente como ciertos medicamentos, alimentos ricos en grupos thiol, exposición solar, quemaduras, etc., pero otros muchos están aún por descubrir.

Contrastando nuestros datos con el estudio de González-Escribano et al¹⁰, podemos concluir que, en la población española afectada de PV el HLA DR4 y el HLA DR14 están involucrados en la patogénesis de esta enfermedad. En nuestro estudio, nos llamó la

atención que pese a ser un número pequeño de pacientes, se observó una fuerte asociación con los alelos DQB1*0302 y DQB1*0503, presentes en el 83,3 % y en el 66,67 % de los pacientes respectivamente. Con relación al alelo DQB1*0302 el porcentaje es superponible al estudio español de González-Escribano et al que es de un 88,5 %, pero sin embargo el porcentaje asociado a DQB1*0503 es ligeramente inferior al de nuestro estudio, un 30,8 %. El genotipo DRB1*0302 DRB1*0503 fue hallado en varios pacientes con PV, lo que sugiere un sinergismo entre ambos haplotipos para conferir susceptibilidad. Estas variantes alélicas también se han asociado en los judíos Askenazi¹³, japoneses⁸, indios¹⁶ e italianos⁹. Sin embargo, creemos necesario el estudio de otros factores, principalmente de tipo ambiental, para comprender la forma en que interactúan para matizar la expresión clínica de la enfermedad en pacientes genéticamente predisuestos.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.
- Amagai M, Koch PJ, Nishikawa T, Stanley JR. Pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) is localized in the lower epidermis, the site of blister formation in patients. *J Invest Dermatol*. 1996;106:351-5.
- Amagai M, Ishii K, Takayanagui A, Shimizu J. Transport to endoplasmic reticulum by signal peptide, but not proteolytic processing, is required for formation of conformational epitopes of Pemphigus vulgaris antigen (desmoglein). *J Invest Dermatol*. 1996;107:539-42.
- Turner MS, Sutton D, Sander DN. The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:1053-64.
- Nousari HC, Anhalt GJ. Pemphigus and bullous pemphigoid. *Lancet*. 1999;354:667-72.
- Udey MC, Stanley JR. Pemphigus-diseases of antidesmosomal autoimmunity. *JAMA*. 1999;282:572-6.
- Miyagawa S, Higashimine I, Iida T, Yamashina Y, Fukumoto T, Shirai T. HLA-DRB1*04 and DRB1*14 alleles are associated with susceptibility to pemphigus among Japanese. *J Invest Dermatol*. 1997;109:615-8.
- Carcasi C, Cottoni F, Floris L, Vacca A, Mulargia M, Arras M, et al. HLA haplotypes and class II molecular alleles in sardinian and italian patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens*. 1996;48:662-7.
- González-Escribano MF, Jiménez G, Walter K, Montes M, Pérez-Bernal AM, Rodríguez MR, et al. Distribution of HLA class II alleles among Spanish patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens*. 1998;52:275-8.
- Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LM. 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.
- Becker BA, Gaspari AA. Pemphigus vulgaris and vegetans. *Dermatol Clin*. 1993;11:429-52.
- Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K, Wagner R, Notani G, Awdeh Z, et al. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:7658-62.
- Wucherpennig KW, Yu B, Bhol K, Monos DS, Argyris E, Karr RW, 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 USA*. 1995;92:11935-9.
- Lombardi ML, Mercurio O, Ruocco V, Lo Schiavo A, Lombardi V, Guerrera V, et al. Common human leukocyte antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Italian patients. *J Invest Dermatol*. 1999;113:107-10.
- Delgado JC, Yunis DE, Bozon M, Salazar R, Deulofeut D, Turbay NK, et al. MHC class II alleles and haplotypes in patients with pemphigus vulgaris from India. *Tissue Antigens*. 1996;48:668-72.
- Hertl M, Amagai M, Sundaram H, Stanley J, Ishii K, Katz SI. Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol*. 1998;110:62-6.
- Starzycki Z, Chorzelski TP, Jablonska S. Familial pemphigus vulgaris in mother and daughter. *Int J Dermatol*. 1998;37:211-4.
- Kricheli D, Frusic-Zlotkin M, Goldsmith D, Rabinov M, Sulkes J, Milner Y. 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.
- Feinstein A, Yorav S, Movshovitz M, Schewach-Millet M. Pemphigus in families. *Int J Dermatol*. 1991;30:347-51.
- Matzner Y, Erlich HA, Brautbar C, Sanilevitch A, Landau M, Brenner S, et al. Identical HLA class II alleles predispose to drug triggered and idiopathic pemphigus vulgaris. *Acta Derm Venerol*. 1995;75:12-4.
- Ahmed AR, Park MS, Tiwari JL, Terasaki PI. Association of DR4 with pemphigus. *Exp Clin Immunogenet*. 1987;4:8-16.
- Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, Notani G, Awdeh Z, Alper CA, et al. Major histocompatibility complex haplotype and class II genes in non jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci*. 1991;88:5056-60.
- Ahmed AR, Mohimen A, Yunis EJ, Mirza NM, Kumar V, Beutner EH, et al. Linkage of pemphigus vulgaris antibody to the Major Histocompatibility Complex in healthy relatives of patients. *J Exp Med*. 1993;177:419-24.
- Tur E, Brenner S. Diet and pemphigus. In pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem. *Arch Dermatol*. 1998;134:1406-10.