

Características epidemiológicas e inmunopatológicas de una cohorte de sujetos sanos positivos para anticuerpos anti desmogleína 1 procedentes de áreas endémicas de pénfigo foliáceo y vulgar del Perú.

Epidemiological and immunopathologic characteristics in a cohort of healthy subjects for desmoglein 1 autoantibodies from endemic areas for endemic pemphigus foliaceus and vulgaris of Peru

Willy Ramos⁽¹⁾, Carlos Galarza^(1,2), Ericson L. Gutierrez⁽¹⁾, Gerardo Jiménez⁽³⁾, Isabel Rojas⁽⁴⁾, Jorge Hanco⁽⁵⁾, Gerardo Ronceros^(1,2), Leopoldo Munive⁽⁶⁾, Mercedes Tello⁽¹⁾, María Vilcarromero^(1,2), Nancy Rojas⁽⁷⁾, Alex G. Ortega-Loayza^(1,8)

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar las características epidemiológicas e inmunopatológicas de una cohorte de sujetos clínicamente sanos positivos para anticuerpos anti desmogleína 1 de Pueblo Libre y Nueva Requena (Ucayali), áreas endémicas de pénfigo foliáceo y vulgar del Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, longitudinal y observacional. Los sujetos clínicamente sanos fueron evaluados por un dermatólogo para confirmarse la ausencia de enfermedades ampollares. Se obtuvo muestras de sangre para el estudio inmunopatológico mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), inmunoprecipitación (IP) y ELISA. Una vez detectados los sujetos positivos para anticuerpos anti desmogleína 1 se obtuvo datos epidemiológicos como edad, sexo, ocupación, exposición a insectos hematófagos, ingesta de alimentos con potencial acantolítico, exposición a mercurio, uso de cosméticos tradicionales y características de la vivienda; y fueron seguidos por un período de 4 años.

RESULTADOS: Se captó a 21 sujetos clínicamente sanos positivos para anticuerpos anti desmogleína 1, el 52.4% correspondió al sexo femenino. Luego del seguimiento no se documentó el viraje a la fase clínica de pénfigo foliáceo endémico en ninguno de ellos. Las viviendas de los sujetos condicionaban la exposición a insectos hematófagos. El 9.5% presentó en la IFI anticuerpos contra los espacios intercelulares de los queratinocitos. La IP anti desmogleína 1 fue levemente positiva en el 61.9% y francamente positiva en el 4.8%. El ELISA para anticuerpos IgG anti desmogleína 1 fue positivo en el 100% de los sujetos predominando las subclases IgG1 e IgG2 (71.4% cada una). El ELISA para anticuerpos IgM anti desmogleína 1 fue positivo en el 19.0%. Para los anticuerpos anti desmogleína 3, la IP fue negativa en todos los casos mientras que el ELISA fue positivo en el 81.0%.

CONCLUSIONES: Una fracción de sujetos de áreas endémicas de pénfigo foliáceo y vulgar del Perú desarrollan anticuerpos anti desmogleína 1 y 3 por exposición a factores ambientales sin evolucionar a la fase clínica de estas enfermedades ampollares.

PALABRAS CLAVE: Anticuerpos IgG e IgM anti desmogleína 1, pénfigo foliáceo endémico, factores ambientales.

Dermatol Perú 2009;19(1): 12-20

¹. Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú.

². Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima-Perú.

³. Hospital Regional de Pucallpa. Ucayali-Perú.

⁴. Puesto de Salud de Pueblo Libre. Ucayali-Perú.

⁵. Centro Médico San Juan. Red Asistencial EsSalud Pasco.

⁶. Dirección de Salud/Gerencia de Desarrollo Social. Municipalidad de San Isidro.

⁷. Instituto de Patología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

⁸. Department of Internal Medicine. Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA.

Recibido: 18-II-2009. Aceptado: 5-III-2009.

EPIDEMIOLOGICAL AND IMMUNOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS IN A COHORT OF HEALTHY SUBJECTS FOR DESMOGLEIN 1 AUTOANTIBODIES FROM ENDEMIC AREAS FOR ENDEMIC PEMPHIGUS FOLIACEUS AND VULGARIS OF PERU

AIM: To determine epidemiologic and immunopathologic characteristics in a cohort of healthy subjects who were positive for antidesmoglein 1 antibodies in Pueblo Libre and Nueva Requena (Ucayali), endemic areas for endemic pemphigus foliaceus and vulgaris of Peru.

MATERIAL AND METHODS: Descriptive, longitudinal and observational study. The healthy subjects were examined by a dermatologist to confirm that there were no blistering diseases. A blood sample was drawn for immunopathologic studies: indirect immunofluorescence (IFI), immunoprecipitation (IP) and ELISA. In patients who had positive results, epidemiologic data was obtained: age, sex, occupation, exposure to haematophagous insects, ingestion of food with achantolytic properties, mercury exposure, use of traditional cosmetics and house characteristics. Subjects were followed for a 4 year period.

RESULTS: We enrolled 21 healthy subjects positive for desmoglein 1 autoantibodies who were after the 4 years follow-up period, none of the subjects went into the clinical active phase of pemphigus. The houses of these subjects conditioned the presence of haematophagous insects. 9.5% was positive by IFI, 61.9% was slightly positive by IP and 4.8% strongly positive. 100% of subjects were positive for anti desmoglein 1 antibodies, being 71.4% positive for IgG1 and IgG2 as well. ELISA for IgM antidesmoglein 1 antibodies was positive in 19% of the subjects. Regarding antidesmoglein 3 antibodies none by IP and 81% was positive by ELISA.

CONCLUSIONS: A healthy subset of patients from endemic areas for endemic pemphigus foliaceus and vulgaris had anti desmoglein 1 and 3 antibodies, most likely due to environmental factors but none of them went into the clinical active phase of pemphigus in a 4 year follow-up period

KEY WORDS: Desmoglein 1 and 3, antibodies IgG and IgM, endemic pemphigus, environmental factors.

INTRODUCCIÓN

Uno de los descubrimientos más importantes en

el estudio del pénfigo foliáceo endémico (PFE) fue el hallazgo de anticuerpos anti desmogleína 1 en sujetos clínicamente sanos de áreas endémicas⁽¹⁾. Estudios longitudinales realizados en la reservación amerindia de Terena (Lima Verde- Brasil) han mostrado que una fracción de estos sujetos con susceptibilidad inmunogenética para PFE desarrollan una fase pre clínica caracterizada por un pico en la producción anticuerpos de la subclase IgG4 que luego evoluciona a la fase clínica de la enfermedad en la que aparecen las lesiones ampollares⁽¹⁻⁷⁾. Posteriormente, se ha descrito la presencia de anticuerpos anti desmogleína 3 en sujetos clínicamente sanos de Lima Verde así como la existencia del pénfigo vulgar endémico (PVE) que comparte características epidemiológicas con el PFE⁽⁸⁻¹⁰⁾. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis que vincula a ambas enfermedades con exposición a factores ambientales presentes en las áreas endémicas⁽¹⁰⁻¹³⁾.

En Perú, los estudios realizados por Heimgartner⁽¹⁴⁾, Castillo⁽¹⁵⁾, Galarza⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, De Amat y Díaz⁽¹⁹⁾ han contribuido al mapeo de las áreas de la amazonía donde el PFE es endémico. Nuestro grupo de investigación reportó por primera vez en un estudio de casos y controles⁽²⁰⁾ realizado el año 2003 la presencia de anticuerpos anti desmogleína 1 en el 31.7% de los sujetos clínicamente sanos muestreados en Pueblo Libre (Ucayali-Perú). Un estudio posterior⁽²¹⁾ que realizó el seguimiento al mismo grupo de sujetos, mostró que luego de 3 años, la prevalencia de anticuerpos se había incrementado a 46.3%; además, se encontró que la prevalencia de anticuerpos anti desmogleína 3 en sujetos clínicamente sanos fue del 31.7%.

El objetivo del presente estudio fue determinar las características epidemiológicas e inmunopatológicas de una cohorte de sujetos sanos positivos para anticuerpos anti desmogleína 1 procedentes de Pueblo Libre y Nueva Requena (Ucayali), áreas endémicas de pénfigo foliáceo y vulgar.

MATERIAL Y MÉTODO:

Estudio descriptivo, longitudinal y observacional. Inicialmente, los sujetos clínicamente sanos de

Pueblo Libre y Nueva Requena fueron evaluados por un especialista en Dermatología para confirmar la ausencia de enfermedades ampollares. Luego se obtuvo muestras de sangre para la realización del estudio inmunopatológico mediante:

- Inmunofluorescencia indirecta (IFI).
- Inmunoprecipitación (IP).
- ELISA para anticuerpos IgM anti desmogleína 1, IgG anti desmogleína 1 y anti desmogleína 3 de acuerdo a la técnica descrita por Ishi y Amagai^(22,23).

Una vez detectados los sujetos positivos para anticuerpos anti desmogleína 1 se obtuvieron datos epidemiológicos como edad, sexo, ocupación, exposición a insectos hematófagos, ingesta de alimentos con potencial acantolítico (taninos, tioles, isotiocianatos), exposición a mercurio, uso de cosméticos tradicionales y características de la vivienda; luego los sujetos fueron seguidos por un período de 4 años mediante una evaluación dermatológica semestral con la finalidad de documentar el viraje a la fase clínica de pénfigo foliáceo o vulgar endémico. La información obtenida fue registrada en un instrumento de recolección de datos validado en un estudio previo⁽²¹⁾.

RECOLECCIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE

Las muestras fueron conservadas a -20°C siendo almacenadas inicialmente en el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Lima-Perú), luego fueron transportadas, según protocolo, a los Laboratorios de Investigación Dermatológica de la Universidad de Carolina del Norte de Chapel Hill (U.S.A) donde se realizó su procesamiento y lectura.

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

Fue realizada de acuerdo a protocolo usando dos sustratos para aumentar la sensibilidad de la prueba: piel humana normal (NHS) y esófago de mono (ME).

ESTUDIOS CON DETECCIÓN DE DESMOGLEÍNA 1 Y 3

Tanto para los estudios de ELISA como inmunoprecipitación se generó formas recombinantes de desmogleína 1 y desmogleína 3 conteniendo la totalidad del dominio extracelular y un C-terminal His-tag los cuales fueron generados en un sistema baculovirus y purificados mediante cromatografía de afinidad a níquel (Ishi, 1999)⁽²²⁾.

INMUNOPRECIPITACIÓN (IP)

La IP se realizó de acuerdo al protocolo empleado en estudios previos (Li; 2003) siendo pareada con Immunoblot.

INMUNOABSORCIÓN LIGADA A ENZIMAS (ELISA)

Se realizaron los siguientes procedimientos:

- Dilución e incubación a 4°C de sueros problema y control.
- Añadido de anticuerpo secundario anti IgG humana de origen animal (ratón) conjugada con peroxidasa (Zymed, CA, USA).
- Cuantificación de la reacción antígeno anticuerpo luego de lavado con o-fenilendiamina (Sigma, MO, USA) disuelta en buffer fosfato/citrato con perborato de sodio hasta que el control positivo en cada test marcó 0.30 unidades de densidad óptica o en caso contrario durante 30 minutos.
- Detención de la reacción con 4M de H_2SO_4 .

Para fijar los valores de corte se realizó la estandarización de la prueba con muestras de sangre de sujetos sanos y pacientes con pénfigo foliáceo endémico de Brasil y Perú usando el análisis de características operativas del receptor (ROC). Los resultados fueron expresados como valores índice de acuerdo a lo reportado por Amagai en el año 1999⁽²³⁾:

Como control positivo para anticuerpos anti desmogleína 1 se empleó suero de pacientes con PFE mientras que para anticuerpos anti desmogleína 3 se empleó suero de pacientes con

CÁLCULO DEL VALOR ÍNDICE PARA ELISA

Cálculo del valor índice para ELISA:

$$\text{Valor índice} = \frac{(\text{D.O muestra evaluada}) - (\text{D.O control negativo})}{(\text{D.O control positivo}) - (\text{D.O control negativo})} \times 100$$

D.O = Densidad óptica.

PVE. Para la IgM anti desmogleína 1 se consideró (+) cuando el valor índice fue mayor de 50. Para la IgG total anti desmogleína 1 y anti desmogleína 3 se consideró (+) cuando el valor índice se situó entre 20 y 59, (++) cuando se situó entre 60 y 99, (+++) cuando fue mayor de 100 y negativo (-) cuando el valor índice fue menor de 20. Para la IgG1 se consideró (+) cuando el valor índice fue superior 12, para la IgG2 cuando el valor índice fue mayor de 13, para IgG3 cuando el valor índice fue superior a 6 y para IgG4 cuando fue superior a 10. Dichos valores han sido estandarizados en un estudio previo⁽²¹⁾.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se realizó con el programa estadístico Statistical Package for Social Sciences SPSS versión 15.0 para Windows. Se usó estadística descriptiva basada en la obtención de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión.

ASPECTOS ÉTICOS

Los sujetos aceptaron enrolarse voluntariamente en el estudio y firmaron un consentimiento informado. Se respetó los derechos de los investigados de acuerdo a lo estipulado en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

RESULTADOS

Se captó 21 sujetos clínicamente sanos positivos para anticuerpos anti desmogleína 1 procedentes de Pueblo Libre (16/21) y de Nueva Requena (5/21) los cuales fueron seguidos por un período de 4 años. Luego del seguimiento no se documentó el viraje de los sujetos a la fase clínica de pénfigo foliáceo endémico.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

El 47.6% correspondió al sexo masculino y el 52.4% al sexo femenino; la edad promedio fue de 33.5 ± 19.4 años variando entre 7 y 72; mientras que los grupos etarios que con mayor frecuencia fueron positivos para anticuerpos anti desmogleína 1 se situaron entre los 0-19 y 30-49 años (Tabla 1).

El nivel de instrucción correspondió a primaria incompleta o completa en la mayoría de casos (85.7%) mientras que las ocupaciones más frecuentes fueron agricultor (47.6%), estudiante (28.6%) y ama de casa (19.6%). El 61.9% refirió presentar exposición ocupacional al sol (agricultores y madereros). No se documentó exposición ocupacional a metales pesados; por otro lado, ninguna de las mujeres entrevistada usaba cosméticos tradicionales a base de plantas o químicos disponibles en la zona.

TABLA 1: Distribución por grupo etario y sexo de la cohorte de sujetos positivos para anticuerpos anti desmogleína 1 de áreas de pénfigo foliáceo y vulgar endémico.

GRUPO ETARIO	SEXO MASCULINO	SEXO FEMENINO	TOTAL	%
0 – 9 años	0	3	3	14.3
10 – 19 años	3	1	4	19.0
20 – 29 años	0	2	2	9.5
30 – 39 años	2	2	4	19.0
40 – 49 años	2	2	4	19.0
50 – 59 años	1	0	1	4.8
60 – 69 años	1	1	2	9.6
70 – 79 años	1	0	1	4.8
TOTAL	10	11	21	100.0

Con relación a las características de la vivienda (Figura 1), el 100% tenía paredes de madera. Predominó el techo de paja (57.1%) siendo frecuente también el uso de calamina (38.1%) y en menor medida hojas de palmera (4.1%). El piso con mayor frecuencia era de tierra (81.0%), usándose también madera o entablado (14.3%) y cemento (4.8%). Respecto de los servicios básicos el 100% usaba agua no potable obtenida de pozo en Pueblo Libre (Figura 2) y de río-acequia en Nueva Requena; asimismo, sólo el 4.8% contaba con electricidad (conexión insegura y en mal estado de conservación). Para la disposición de excretas el 52.4% usaba letrina, 28.6% usaba silo y el 19.0% lo hacía a la intemperie. En el 100% de las familias el ingreso familiar era inferior al salario mínimo vital. El acceso a la comunidad de Pueblo Libre es por vía terrestre mientras que el acceso a Nueva Requena puede hacerse por vía terrestre (Nueva Requena propiamente dicha) o por vía fluvial (Sheshea y Tres Islas) lo cual se muestra en la figura 3.

Con relación a los hábitos alimentarios, el 81% se alimentaba tres veces al día mientras que el 19% restante una sola vez al día; el 95.2% ingería con frecuencia alimentos ricos en taninos, tioles e isotiocianatos (mango, yuca, cebolla, ajo). El 90.5% refirió estar expuesto con frecuencia a picadura de insectos hematófagos (sin diferenciar entre flebótomos, simúlidos o triatominos) y 9.5% tenía antecedente de haber sido diagnosticado de leishmaniasis.

CARACTERÍSTICAS INMUNOPATOLÓGICAS

De los 21 sujetos evaluados, ninguno fue positivo para inmunofluorescencia indirecta cuando se usó como sustrato NHS; al usarse como sustrato ME el 9.5% presentó anticuerpos dirigidos contra los espacios intercelulares de los queratinocitos. La IP para anticuerpos anti desmogleína 1 tuvo resultado positivo leve en el 61.9% y positivo en el 4.8%. El ELISA para anticuerpos IgG anti desmogleína 1 fue positivo en el 100% de los sujetos, el análisis de las subclases de IgG mostró la predominancia de IgG1 e IgG2 (71.4% cada una) siendo raras IgG3 e IgG4. El ELISA para anticuerpos IgM anti desmogleína 1 fue positivo en el 19.0%



FIGURA 1: Vivienda de sujeto sano positivo para anticuerpos anti desmogleína 1 procedente de la comunidad de Sheshea en Nueva Requena.



FIGURA 2: Suministro de agua de pozo en la comunidad de Pueblo Libre.



FIGURA 3: Acceso por vía fluvial a la comunidad de Sheshea.

TABLA 2: ANTICUERPOS ANTI DESMOGLEÍNA 1 Y ANTI DESMOGLEÍNA 3 DE UNA COHORTE DE SUJETOS CLÍNICAMENTE SANOS DE ÁREAS DE PFE Y PVE.

Código	Procedencia	EDAD (Años)	IFI NHS	IFI ME	IP Anti DSG-1	ELISA IgM anti DSG-1	ELISA IgG1 anti DSG-1	ELISA IgG1 anti DSG-1	ELISA IgG2 anti DSG-1	ELISA IgG3 anti DSG-1	ELISA IgG4 anti DSG-1	IP anti DGS3	ELISA IgG anti DSG-3
1	Pueblo Libre	29	-	-	1/2W+	+	++	+	+	-	-	-	+++
2	Pueblo Libre	60	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
3	Pueblo Libre	40	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+
4	Pueblo Libre	72	-	-	1/2W+	+	+	-	+	-	-	-	-
5	Pueblo Libre	9	-	-	1/2W+	-	+	+	+	-	-	-	++
6	Pueblo Libre	44	-	-	1/2W+	-	+	+	+	+	+	-	+
7	Pueblo Libre	14	-	-	1/2W+	+	+	+	+	-	-	-	+
8	Pueblo Libre	31	-	-	1/2W+	-	+	+	-	-	-	-	++
9	Pueblo Libre	66	-	1/80	1/2W+	-	+++	-	+	+	-	-	+
10	Pueblo Libre	38	-	-	-	-	++	+	-	-	-	-	+++
11	Pueblo Libre	8	-	-	1/2W+	-	+	-	+	-	-	-	++
12	Pueblo Libre	56	-	-	-	-	++	+	+	-	-	-	+++
13	Pueblo Libre	14	-	-	1/2W+	-	+++	+	+	-	-	-	+++
14	Pueblo Libre	47	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
15	Pueblo Libre	32	-	-	1/2W+	-	+	+	+	-	-	-	++
16	Pueblo Libre	29	-	-	1/2W+	-	+	-	+	-	-	-	++
1Nueva Requena		36	-	1/20	-	-	+	-	+	-	-	-	+
2Nueva Requena		7	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+
3Nueva Requena		19	-	-	1/2W+	-	+	+	-	-	-	-	-
4Nueva Requena		40	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	++
5Nueva Requena		13	-	-	1/2W+	-	+	+	+	-	-	-	+++

IP: Se consideró (+) cuando el resultado fue positivo, (1/2W+) cuando fue positivo leve y (-) cuando el resultado fue negativo.

Para los anticuerpos anti desmogleína 3 la IP fue negativa en todos los casos mientras que el ELISA detectó anticuerpos en el 81.0% de los sujetos con valores fuertemente positivos en 4/17. Las características inmunopatológicas de los sujetos se muestran en la tabla 2.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que los sujetos sanos de áreas endémicas positivos para anticuerpos anti desmogleína 1 están expuestos a múltiples factores que han sido relacionados con el desarrollo del pénfigo foliáceo y vulgar endémico. Nuestros hallazgos documentan la alta exposición a picadura de insectos hematófagos, ocupación de riesgo (agricultura), radiación solar, consumo de alimentos con potencial acantolítico, etc. A diferencia de lo reportado en Colombia (El Bagre y Nechi) no se ha documentado casos por exposición a mercurio⁽²⁴⁻²⁶⁾ probablemente porque la minería artesanal del oro no es una actividad frecuente en la zona de estudio. A diferencia de lo observado en Túnez⁽²⁷⁾, ninguna de las mujeres evaluadas usaba cosméticos tradicionales obtenidos de plantas o químicos presentes en la zona.

La distribución por grupo etario de los sujetos que conforman la cohorte de estudio muestra un primer pico entre los 0 y 19 años y un segundo pico entre los 30 y 49 años. El primero correspondería al proceso de sensibilización inicial que empezaría en la infancia y adolescencia⁽²⁸⁾ mientras que el segundo se produciría como consecuencia de la exposición ocupacional de los adultos a condiciones ambientales de riesgo por actividades como la agricultura⁽²⁰⁾.

Respecto de las características epidemiológicas de los sujetos es importante el análisis de las viviendas, que a nuestro parecer, no permiten una protección adecuada de factores ambientales como insectos hematófagos intradomiciliarios principalmente en personas que pasan gran tiempo en la vivienda como las amas de casa y los estudiantes^(5,11-13).

Dentro de la etiología del PFE y PVE como en el desarrollo de anticuerpos en sujetos sanos, la

hipótesis más aceptada es la relacionada con exposición a insectos hematófagos. Inicialmente, se reportó que los sujetos de la reservación de Terena en Limao Verde (Brasil) expuestos a picadura de moscas negras del género *Simulium* (conocidos por los nativos como "borrachudos") tenían 4.7 veces más riesgo de desarrollo de PFE⁽¹¹⁾; al parecer, algún componente antigénico en la saliva de estos insectos tendría un rol en la generación de la reactividad cruzada con las células epidérmicas de acuerdo a lo descrito por Díaz y The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research⁽¹¹⁻¹³⁾. Los sujetos clínicamente sanos de Limao Verde exhiben un perfil inmunopatológico compuesto por IgG1 e IgG4.⁽⁶⁾

Los estudios inmunopatológicos en esta cohorte de sujetos muestran que si bien la IFI es útil para el diagnóstico y principalmente para el seguimiento inmunológico de los pacientes con PFE y PVE, tiene una baja tasa de positividad en comparación con la IP y el ELISA. Esto probablemente se debe a que los sujetos exhiben un perfil inmunopatológico no patogénico caracterizado por la presencia de anticuerpos IgG1 e IgG2; de este modo, la IFI se basa en la detección de los anticuerpos patogénicos de tipo IgG4, es decir, aquellos que reproducen la enfermedad en animales de experimentación. Esta misma explicación es aplicable a la IP que muestra amplias discordancias con el ELISA cuando se evalúa a sujetos sanos positivos para anticuerpos anti desmogleína 3, fenómeno que ha sido reportado previamente por Hilario-Vargas en sueros de Brasil.⁽⁸⁾

El área seleccionada para la presente investigación (Pueblo Libre y Nueva Requena) es endémica para enfermedades parasitarias transmitidas por insectos hematófagos como leishmaniasis o malaria) lo que sería similar a los hallazgos descritos en Brasil. A la fecha, no se ha publicado estudios entomológicos en Perú ni en otros países donde la enfermedad es endémica. Asimismo, la alta frecuencia de alimentos con potencial acantolítico⁽²⁹⁻³²⁾ justificaría la realización futura de estudios que evalúen la influencia de la

dieta sobre la aparición de anticuerpos anti desmogleína 1 y 3.

Los estudios realizados por Díaz y col. en Brasil⁽²⁸⁾ muestran que la respuesta IgM anti desmogleína 1 constituiría el evento más temprano en el proceso de sensibilización a antígenos ambientales (saliva de insectos hematófagos) que conduciría al PFE constituyendo un marcador distintivo de la forma endémica el cual no se observa en la forma esporádica de pénfigo foliáceo. En poblaciones sanas de áreas endémicas de Brasil⁽²⁸⁾ como Limao Verde área endémica más importante de PFE a nivel mundial, la respuesta IgM anti desmogleína 1 alcanza el 42%. La prevalencia de anticuerpos IgM anti desmogleína 1 fue del 19.0% en los sujetos sanos de Pueblo Libre y Nueva Requena con respuesta IgG anti desmogleína 1, lo cual indica que una fracción de éstos está en proceso de sensibilización a antígenos ambientales presentes en áreas endémicas peruanas. La prevalencia de anticuerpos IgG anti desmogleína 3 encontrada en la cohorte de estudio fue del 81.0% (ELISA); de este modo, la etiología del PVE recientemente descrito tendría en común aspectos etiológicos con el PFE^(9,10) desde que ambas enfermedades comparten las características epidemiológicas (las mismas áreas endémicas, distribución por grupo etario, actividad laboral, etc).

En Brasil, estudios realizados en la reservación de Terena en Limao Verde muestran que de aproximadamente 1200 sujetos clínicamente sanos positivos para anticuerpos anti desmogleína 1 viraban a PFE entre 1 y 5 sujetos cada año^(1,5,6). En Perú nuestro seguimiento de 4 años en esta cohorte no ha mostrado el viraje de ningún sujeto a PFE ni PVE. A pesar que las áreas endémicas se encuentran en la amazonía es posible que exista mayor exposición a factores ambientales en las situadas en Brasil en comparación con las situadas en Perú⁽²⁰⁾, además es posible que en este fenómeno influyan factores inmunogenéticos los cuales no han sido estudiados aún en Perú.

En conclusión, una fracción de sujetos de áreas endémicas de PFE y PVE de Perú desarrolla

anticuerpos anti desmogleína 1 y 3 por exposición a factores ambientales pero no es frecuente que evolucionen a la fase clínica de estas enfermedades ampollares. Recomendamos educar a la población expuesta de áreas endémicas evitar la exposición a picadura de insectos hematófagos, reducir la exposición a radiación solar mediante la aplicación de medidas de fotoprotección y finalmente reducir el consumo de alimentos con potencial acantolítico. Asimismo, creemos que para los sujetos que ya han desarrollado anticuerpos es recomendable cambiar su residencia a áreas urbanas donde el medio ambiente no juegue un rol en el desencadenamiento de la enfermedad.

AGRADECIMIENTO:

Al Dr. Luis A. Díaz de la Universidad de Carolina del Norte de Chapel Hill por su apoyo en el procesamiento de muestras para la caracterización inmunopatológica de los sujetos sanos de áreas endémicas de PFE en Perú.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los Dres. Carlos Galarza y Willy Ramos pertenecen al comité editorial de la Revista Dermatología Peruana

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Aoki V, Rivitti EA, Mari L, Hans-Filho G, Diaz LA. Perfil histórico da imunopatogenia do pénfigo foliáceo endêmico (Fogo selvagem). *An Bras Dermatol* 2005;80:287-92.
- 2) Hans-Filho G, Dos Santos V, Katayama JH, Aoki V, Rivitti EA, Sampaio SA, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. *J Invest Dermatol* 1996;107:68-75.
- 3) Warren SJ, Lin MS, Giudice G, Hoffman R, Hans-Filho G, Aoki V, et al. The Prevalence of antibodies against Desmoglein 1 in Endemic Pemphigus Foliaceus in Brazil. *N Eng J Med* 2000;343:23-30.
- 4) Kallel Sellami M, Ben Ayed M, Mouquet H, Drouot L, Zitouni M, Mokni M, et al. Anti-desmoglein 1 Antibodies in Tunisian healthy subjects: arguments for the role of environmental factors in the occurrence of Tunisian pemphigus foliaceus. *Clin Exp Immunol* 2004;137:195-200.
- 5) Aoki V, Millikan RC, Rivitti EA, Hans-Filho G, Eaton DP, Warren SJ, Ning L, Hilario-Vargas J, Hoffman RG, Diaz LA. Environmental Risk Factors in Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem). *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:34-40.
- 6) Warren SJ, Arteaga LA, Rivitti EA, Aoki V, Hans-Filho G, Qaquish BF, Lin MS, Giudice GJ, Diaz LA. The role of IgG subclass

- switch in the pathogenesis of Fogo selvagem. *J Invest Dermatol* 2003;120:104-8.
- 7) Moraes ME, Fernandez-Vina M, Lazaro A, Diaz LA, Hans-Filho G, Firedman H, et al. An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo selvagem) in three different Brazilian populations. *Tissue Antigens* 1997;49:35-40.
 - 8) Hilario-Vargas J, Dasher DA, Li N, Aoki V, Hans-Filho G, Dos Santos V, Qaquis B, Rivitti E, Diaz LA. Prevalence of Anti-Desmoglein 3 in endemic regions of Fogo Selvagem in Brazil. *J Invest Dermatol* 2006;126:2044-8.
 - 9) Rocha-Alvarez R, Campbel IP, Friedman H, Aoki V, Diaz LA. Aspectos não usuais de Penfigo Vulgar em areas endemicas de Penfigo Foliaceo Endemico. 50° Congresso da Sociedade Brasileira de Dermatología. Belem, Para, Brazil. 1995.
 - 10) Rocha-Álvarez R, Ortega-Loayza AG, Friedman H, Campbell I, Aoki V, Rivitti EA, et al. Endemic pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2007;143:895-9.
 - 11) Eaton DP, Diaz LA, Hans-Filho G, Dos Santos VD, Aoki V, Friedman H, et al. Comparison of black fly species (Diptera Simuliidae) on an Amerindian reservation with a high prevalence of Fogo Selvagem to neighboring disease of free sites in the States of Matto Grosso do Sul, Brazil. The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Med Entomol* 1998;35:120-31.
 - 12) Diaz LA, Arteaga LA, Hilario-Vargas J, Valenzuela JG, Li N, Warren S, et al. Anti-Desmoglein-1 Antibodies in onchocerciasis, leishmaniasis and Chagas disease suggest a possible etiological link to Fogo Selvagem. *J Invest Dermatol* 2004;123:1045-51.
 - 13) Campbell I, Reis V, Aoki V, Cunha P, Hans-Filho G, Alves G, et al. Pênfigo foliáceo endêmico/Fogo selvagem. *An bras Dermatol*, Rio de Janeiro 2006;76:13-33.
 - 14) Heimgartner E, De Heimgartner V. Experiencias en enfermedades dermatológicas endémicas en la selva peruana: leishmaniasis y pénfigo foliáceo endémico. *Med Cut ILA* 1976;1:1-6.
 - 15) Castillo A, Maguiña C. Pénfigo Foliáceo variedad Fuego Salvaje en la Selva Peruana. *Bol Soc Per Med Int* 1993;6:65-7.
 - 16) Galarza C, Ronceros G, Mendoza D, Sánchez G, Vilcarromero M, Ráez E. Pénfigo Foliáceo Endémico en el departamento de Ucayali-Perú. Reporte de 16 casos. *An Fac Med Lima*. 2002;63:19-24.
 - 17) Galarza C, Ortega A, Ramos W, Hurtado J, Lindo G, Ávila J, et al. Pénfigo foliáceo endémico y pénfigo vulgar en pacientes de edad pediátrica en Ucayali. *Dermatol Peru* 2004;14:99-103.
 - 18) Galarza C, Ramos W, Jiménez G, Ronceros G, Hancoco J, Díaz J, et al. Pénfigo foliáceo endémico en Perú: caracterización clínica, epidemiológica e inmunopatológica. *Dermatol Peru* 2006;16:214-9.
 - 19) De Amat F, Díaz J. Pénfigo Foliáceo Endémico en las comunidades de Vista Alegre y San Francisco (Ucayali) [Tesis especialidad]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2003.
 - 20) Ortega-Loayza AG, Ramos W, Elgart G, Bouman P, Jiménez G, Ávila J, et al. Antibodies against desmoglein 1 in healthy subjects in endemic and nonendemic areas of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in Peru. *Int J Dermatol* 2006;45:538-42.
 - 21) Ramos W, Ortega-Loayza AG, Hancoco J, Gutierrez E, Hurtado J, Jiménez G, et al. Inmunopatología de sujetos sanos de un área endémica para pénfigo foliáceo en Perú: estudio comparativo con familiares. *Acta Med Per* 2007;24:153-8.
 - 22) Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S, et al. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assay with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 1997;159:2010-7.
 - 23) Amagai M, Komai A, Hashimoto T, Shirakata Y, Hashimoto K, Yamada T, et al. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 1999;140:351-7.
 - 24) Robledo MA, Prada S, Jaramillo D, Leon W. South American Pemphigus Foliaceus: study of an epidemic in El Bagre and Nechi, Colombia 1982 to 1986. *Br J Dermatol* 1988;118:737-44.
 - 25) Abreu AM. Pénfigo Foliáceo Endémico. Situación en Colombia. *Acta Med Colomb* 1996;21:27-34.
 - 26) Abreu AM, Garfvinge G, Leon W, Abreu CE, Montoya F, Hardy DM, et al. Detection of mercury and other undetermined materials in skin biopsies of endemic pemphigus foliaceus. *Am J Dermatopathol* 2003;25:384-91.
 - 27) Bastuji-Garin S, Turki H, Mokhtar I, Noura R, Fazaa B, Jomaa B, et al. Possible relation of tunisian pemphigus with traditional cosmetics: a multicenter case-control study. *Am J Epidemiol* 2002;155:249-56.
 - 28) Diaz LA, Prisayahn PS, Dasher DA, Li N, Evangelista F, Aoki V, et al. The IgM response distinguishes Brazilian Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem) from other forms of Pemphigus. *J Invest Dermatol* 2007;128:667-75.
 - 29) Tur E, Brener S. Contributing exogenous factors in Pemphigus. *Int J Dermatol* 1997; 36:888-93.
 - 30) Brener S, Wolf R. Possible nutritional factors in induced pemphigus. *Dermatology* 1994;189:337-9.
 - 31) Chorzelski TO, Hashimoto T, Jablonska S. Can pemphigus vulgaris be induced by nutritional factor? *Eur J Dermatol* 1996;6:284-6.
 - 32) Brener S, Roucco V, Wolf R, de Angelis E, Lombardi ML. Pemphigus and dietary factors. *Dermatology* 1995;190:197-202.

Correspondencia: Dr. Willy Ramos.
Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
Dirección: Parque "Historia de la Medicina Peruana" S/N, Lima 01. Perú.
Teléfono: (51-1) 328-4748
FAX: (51-1) 328-5087
Correo electrónico: willy_investicl@yahoo.es.