

PÉNFIGO FOLIÁCEO ENDÉMICO EN EL PERÚ: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E INMUNOPATOLÓGICA

Endemic pemphigus foliaceus in Peru: clinical, epidemiological and immunopathologic characterization.

Carlos Galarza^(1,2,3), Willy Ramos^(1,3), Gerardo Jiménez^(1,4), Gerardo Ronceros⁽¹⁾, Jorge Hanco⁽¹⁾, Jesús Díaz⁽⁵⁾, Isabel Rojas⁽⁶⁾, María Vilcarromero⁽⁷⁾, Alicia Barquintero⁽²⁾, Jorge Hurtado^(1,8), Humberto Chía⁽³⁾, Deny Gámez⁽⁹⁾ y Alex G. Ortega-Loayza^(1,10).

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características clínicas, epidemiológicas e inmunopatológicas de los pacientes con pénfigo foliáceo endémico, en el Perú. **Pacientes y métodos:** Estudio comparativo, prospectivo y multicéntrico realizado de julio de 2002 a junio de 2006. La muestra estuvo constituida por 52 pacientes con pénfigo foliáceo endémico, captados en el Hospital Regional de Pucallpa, Hospital de Apoyo de Yarinacocha, Puesto de Salud de Pueblo Libre (Ucayali), Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima), y mediante búsqueda activa. Se registró las características clínicas y epidemiológicas; el estudio inmunopatológico (Elisa, inmunoprecipitación e inmunofluorescencia indirecta) se realizó en 16 pacientes con pénfigo foliáceo endémico, 41 sujetos sanos de un área endémica (Pueblo Libre), 11 familiares de pacientes y 20 donantes sanos procedentes de áreas no endémicas de Pucallpa, Lima y Chachapoyas. **Resultados:** El pénfigo foliáceo endémico es endémico en Ucayali, Loreto, Huánuco, Amazonas, Junín y San Martín; la edad promedio de los pacientes fue $31,4 \pm 18,3$ años y 57,7% correspondió al sexo masculino. El 65,4% presentó la forma clínica generalizada y el resto la forma localizada. Se detectó anticuerpos antidesmogleína 1 mediante Elisa en 13/16 pacientes (81,3%) y antidesmogleína 3, en 5/16 (31,3%). Los pacientes con pénfigo foliáceo endémico presentaron anticuerpos antidesmogleína 1 de tipo IgG4, IgG1 e IgG2. Los sujetos sanos del foco endémico de Pueblo Libre y los familiares de los pacientes con pénfigo foliáceo endémico también desarrollaron anticuerpos antidesmogleína 1 y 3. **Conclusiones:** El pénfigo foliáceo endémico, en el Perú, es una enfermedad que se presenta en adolescentes y adultos jóvenes, siendo la forma clínica predominante la generalizada. El perfil inmunológico de los pacientes con pénfigo foliáceo endémico es predominantemente IgG4; los sujetos sanos de áreas endémicas y familiares de pacientes desarrollan anticuerpos antidesmogleína 1 y 3. Una fracción de pacientes expresa anticuerpos antidesmogleína 1 y 3, y los sujetos sanos de áreas endémicas y familiares de pacientes con pénfigo foliáceo endémico desarrollan anticuerpos antidesmogleína 1 y 3.

Palabras clave: Pénfigo foliáceo endémico, pénfigo foliáceo tropical, caracterización inmunopatológica.

Dermatol Peru 2006; 16(3): 214 - 219

ABSTRACT

Objective: To determine clinical, epidemiological and immunopathologic characteristics of endemic pemphigus foliaceus in Peru. **patients and methods:** Prospective and multicentric study from July 2002 through June 2006. The sample consisted in 52 patients with endemic pemphigus foliaceus seen in the following centers: Pucallpa Regional Hospital, Yarinacocha Hospital, Pueblo Libre Health Center (Ucayali), Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima) and by active research. Clinical and epidemiological characteristics were registered; immunopathologic study (Elisa, immunoprecipitation, and indirect immunofluorescence tests) was performed in 16 patients with endemic pemphigus foliaceus, in 41 healthy individuals of an endemic area (Pueblo Libre community), 11 patients' relatives and in 20 healthy donors from non endemic

⁽¹⁾ Instituto de Investigaciones clínicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima - Perú.

⁽²⁾ Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima-Perú.

⁽³⁾ Servicio Académico asistencial de Dermatología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima - Perú.

⁽⁴⁾ Servicio de Dermatología. Hospital Nacional de Pucallpa. Ucayali - Perú.

⁽⁵⁾ Hospital de Apoyo de Chachapoyas. Amazonas - Perú.

⁽⁶⁾ Puesto de Salud de Pueblo Libre. Ucayali - Perú.

⁽⁷⁾ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima-Perú.

⁽⁸⁾ Posta Médica EsSalud Santa Lucía-Uchiza. San Martín - Perú.

⁽⁹⁾ Clínica San Pablo. Lima - Perú.

⁽¹⁰⁾ Universidad de Carolina del Norte de Chapel Hill. Estados Unidos de América.

Fecha de recepción: 10 de noviembre de 2006. Fecha de aceptación: 27 de noviembre de 2006.



areas of Pucallpa, Lima and Chachapoyas. **Results:** endemic pemphigus foliaceus is endemic in Ucayali, Loreto. Huanuco, Amazonas, Junin and San Martín. Patients' mean age was $31,4 \pm 18,3$ years and 57,7% were male. The generalized presentation occurred in 65,4% of patients. Anti-desmoglein 1 antibodies were detected by Elisa in 13 of 16 patients (81,3%) and anti-desmoglein 3 in 5 of 16 (31,3%). Patients with endemic pemphigus foliaceus presented IgG4, IgG1 and IgG2 antidesmoglein antibodies. Moreover healthy subjects of the endemic focus of the Pueblo Libre community and the patients' relatives developed antibodies against desmoglein 1 and 3. **Conclusions:** In Peru, endemic pemphigus foliaceus is a disease that occurs in adolescents and young adults; the predominant clinical presentation is generalized. The immunologic profile of patients with endemic pemphigus foliaceus is predominantly IgG4. Healthy subjects of endemic areas and patients' relatives developed anti-desmoglein 1 and 3 antibodies.

Key words: Endemic pemphigus foliaceus, tropical pemphigus foliaceus, immunopathological characterization.

INTRODUCCIÓN

El pénfigo foliáceo endémico (PFE) es una enfermedad ampollar cutánea autoinmune, que histológicamente se caracteriza por acantólisis subcorneal e inmunológicamente por la presencia de autoanticuerpos circulantes IgG contra la glicoproteína desmosomal del grupo de las caderinas, identificada como desmogleína 1 del epitelio escamoso epidérmico⁽¹⁻¹²⁾. La enfermedad ha sido identificada en Brasil, Colombia, Paraguay, Perú, Túnez y Venezuela⁽¹⁻¹⁷⁾.

Diversos hallazgos epidemiológicos sugieren que la producción de autoanticuerpos patogénicos en personas con la enfermedad estaría vinculada a la exposición a uno o varios antígenos ambientales^(1,4,9,18-20). Los focos endémicos de *Fogo selvagem* se presentan casi exclusivamente en áreas rurales. En Perú, existen zonas que presentan estas características⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, pero su difícil acceso impide la presencia de servicios de salud, así como los exámenes auxiliares para el diagnóstico de esta enfermedad.

El primer reporte de pénfigo foliáceo endémico en el Perú fue realizado por Elmer Heimgartner y Verena de Heimgartner, en 1976, quienes comunicaron 4 casos en Puerto Inca (Huánuco), a orillas del río Pachitea⁽¹⁵⁾. El segundo reporte lo realizaron Arturo Castillo y col. (1993), quienes publicaron 25 casos de pénfigo foliáceo endémico⁽¹⁶⁾, en las provincias de Requena y Ucayali (Región Loreto).

Galarza y col. (2001) reportaron 16 casos de PFE en el departamento de Ucayali (Perú); 50% de los casos procedía del distrito de Campo Verde, zona endémica, de abundante vegetación, localizada a 70° de longitud oeste y 10° de latitud sur, a 840 km de la ciudad de Lima, a 34 km de la ciudad de Pucallpa y una temperatura promedio de 35°C⁽¹⁷⁾.

De Amat y Díaz (2004) comunicaron 4 casos de pénfigo foliáceo endémico en la comunidad de Vista Alegre, en el distrito de Campo Verde⁽²¹⁾. La forma clínica predominante fue la generalizada, variedad eritrodermia exfoliativa (50%); en todos los casos, se presentaron como síntomas el prurito, ardor y la sensación de quemazón en el cuerpo, que se incrementaba con la fotoexposición.

El presente estudio tiene como objetivo determinar las características epidemiológicas, clínicas e inmunopatológicas del pénfigo foliáceo endémico en el Perú, mediante un estudio prospectivo, multicéntrico, de 4 años de duración.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio comparativo, prospectivo, multicéntrico, realizado de julio 2002 a junio 2006, en los departamentos de Ucayali (Hospital Regional de Pucallpa, Hospital de Apoyo N° 2 de Yarinacocha, Centro de Salud de Nueva Requena y Puesto de Salud de Pueblo Libre), Amazonas (Hospital de Apoyo de Chachapoyas), San Martín (Posta Médica EsSalud Santa Lucía, Uchiza) y Lima (pacientes referidos al Hospital Nacional Dos de Mayo), así como mediante búsqueda activa de casos. Se incluyó a los pacientes con diagnóstico de PFE que procedieran de áreas rurales de la amazonía y que reunían los criterios epidemiológicos de foco endémico. A los pacientes se realizó biopsia de piel para estudio histopatológico y muestras de sangre para estudios inmunológicos (Elisa, para anticuerpos antidesmogleína 1, inmunoprecipitación e inmunofluorescencia indirecta), de acuerdo a la técnica descrita por Ishi y Amagai^(22,23).

Los pacientes fueron evaluados por un médico dermatólogo. Una vez confirmado el diagnóstico, se procedió al llenado de un instrumento de recolección de datos. El seguimiento se realizó mediante un control mensual, por el período de un año.

Entre junio de 2005 y marzo de 2006, se recolectó muestras de sangre de 16 pacientes con diagnóstico de PFE, confirmado por estudio histopatológico, 41 sujetos sanos del área endémica de Pueblo Libre (Campo Verde, Ucayali), 11 familiares de los pacientes y 20 donantes voluntarios de sangre, procedentes de áreas no endémicas de Lima, Chachapoyas y Pucallpa. 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) y luego transportadas a los Laboratorios de Investigación Dermatológica de la Universidad de Carolina del Norte, de Chapel Hill (Estados Unidos de América), donde se realizó su procesamiento y lectura. Para fijar los valores de corte, se hizo la estandarización de la prueba con muestras de sangre de sujetos sanos de Esta-



dos Unidos de América y de pacientes con pénfigo foliáceo endémico de Brasil y Perú. Para el caso de los estudios Elisa, los resultados fueron expresados como valores índice, de acuerdo a lo informado por Amagai y col., en el año 1999⁽²³⁾.

La estadística descriptiva se realizó con el programa estadístico SPSS versión 12,0. Se usó estadística univariada, obteniéndose la media, desviación estándar, rango de valores, frecuencias y porcentajes. Para determinar los valores de corte del Elisa IgG y subclases, se empleó las curvas de características operativas del receptor (ROC). Los cálculos fueron realizados con un intervalo de confianza de 95%.

Con relación a los aspectos éticos, los pacientes aceptaron enrolarse voluntariamente en el estudio y firmaron un consentimiento informado.

RESULTADOS

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y CLÍNICA

Se presentaron 52 casos de pénfigo foliáceo endémico en un período de 4 años; 57,7% correspondió al sexo masculino y 23,1% a niños (12 casos). La edad promedio de los pacientes fue $31,4 \pm 18,3$ años, y el grupo etáreo más afectado se situó entre los 10 y 39 años (71,2%); la distribución por grupo de edad se puede apreciar en la Tabla 1.

Los pacientes procedían de las áreas rurales de Ucayali, Loreto, Huánuco, Amazonas, Junín y San Martín (Figuras 1 y 2) y tenían como ocupación principal la agricultura (44,2%). El tiempo de enfermedad promedio al momento del diagnóstico fue $2,3 \pm 2,1$ años; 34 pacientes presentaron la forma clínica generalizada (65,4%) y 18 pacientes (34,6%) la forma clínica localizada. Al examen físico, predominaron las lesiones descamativas (96,2 %), así como el eritema (94,2 %); el signo de Nikolsky estuvo presente en 82,7% de los casos y el síntoma principal comunicado por los pacientes fue el prurito (98,1%).

Tabla 1. Distribución por edad de los pacientes con pénfigo foliáceo endémico en el Perú.

Grupo etáreo (años)	frecuencia	%
0 a 9	2	3,9
10 a 19	13	25,0
20 a 29	12	23,1
30 a 39	12	23,1
40 a 49	4	7,7
50 a 59	2	3,8
60 a 69	6	11,5
70 a 79	1	1,9
TOTAL	52	100,0



Figuras 1 y 2: Pacientes con pénfigo foliáceo endémico, de los departamentos de Ucayali y Huánuco.



El 100 % de los pacientes presentó al examen histopatológico acantólisis subcorneal y 20 de ellos (46,3 %) presentaron estudio inmunológico positivo (2 pacientes mediante inmunofluorescencia directa, 18 mediante inmunofluorescencia indirecta y 16 mediante Elisa).

CARACTERIZACIÓN INMUNOPATOLÓGICA

La caracterización inmunopatológica se realizó en:

1. Pacientes con pénfigo foliáceo endémico.
2. Sujetos sanos de áreas endémicas.
3. Familiares de pacientes de áreas endémicas y no endémicas.
4. Sujetos sanos de áreas no endémicas.

1. CARACTERIZACIÓN INMUNOPATOLÓGICA DE PACIENTES CON PFE

Se estudió el suero de 16 pacientes mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), inmunoprecipitación y Elisa. Se detectó autoanticuerpos contra los espacios intercelulares, mediante IFI, en 82,5% de los pacientes, con títulos que variaron entre 1:20 a 1:2560. Todos los pacientes fueron positivos para anticuerpos antidesmogleína 1, mediante inmunoprecipitación con DSG 1 recombinante.

Se detectó anticuerpos antidesmogleína 1 mediante Elisa en 13 pacientes (81,3%), 2 tuvieron valores índices entre 14 y 20 (zona indefinida), por encontrarse en tratamiento, y un paciente que se encontraba en remisión clínica tuvo resultado negativo. El estudio de las subclases de IgG antidesmogleína 1, mediante Elisa, mostró el patrón IgG1 e IgG2 en 12 pacientes (75%) y todos los pacientes fueron positivos para la subclase IgG4.

La inmunoprecipitación con DSG 3 recombinante fue positiva en 3 pacientes (18,8%) y mediante Elisa en 5 pacientes (31,3%). Todos los pacientes positivos para anticuerpos antidesmogleína 3 se encontraban con enfermedad activa y solo un paciente fue positivo mediante inmunoprecipitación y Elisa, simultáneamente.

2. CARACTERIZACIÓN INMUNOPATOLÓGICA DE SUJETOS SANOS DE UN FOCO ENDÉMICO DE PÉNFIGO FOLIÁCEO (PUEBLO LIBRE, UCAYALI).

Se evaluó 41 sujetos sanos de Pueblo Libre (marzo 2003), encontrándose que 13 (31,7%) fueron positivos para anticuerpos antidesmogleína 1, mediante Elisa. En 13 personas sanas (31,7%) se detectó, mediante Elisa, anticuerpos antidesmogleína 3 (marzo 2006), los cuales se expresaron simultáneamente con los anticuerpos antidesmogleína 1 en 10 personas (62,5%).

3. ANÁLISIS EN SUJETOS SANOS, FAMILIARES DE PACIENTES CON PFE

Para los sujetos sanos, familiares de los pacientes con pénfigo foliáceo endémico (n = 11), 5 fueron positivos para anticuerpos antidesmogleína 1, mediante Elisa (45,5%), y 3 mediante inmunoprecipitación (27,3%); el Elisa e inmunoprecipitación fueron coincidentes en 2 sujetos (18,2%).

Las personas sanas con parentesco de primer grado con los pacientes con PFE fueron los que expresaron con mayor frecuencia anticuerpos antidesmogleína 1 (60%), seguidos por los de segundo grado (40%) y los de tercer grado (20%). En 6 personas sanas (54,5%) se detectó, mediante Elisa, anticuerpos antidesmogleína 3, que se expresaron simultáneamente con los anticuerpos antidesmogleína 1 en 4 personas (36,4%).

4. ANÁLISIS EN SUJETOS SANOS DE ÁREAS NO ENDÉMICAS

Se evaluó 20 sujetos sanos de áreas no endémicas de Lima, Chachapoyas (Amazonas) y Pucallpa (Ucayali); en ningún paciente se detectó anticuerpos antidesmogleína 1 y antidesmogleína 3.

DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación constituye el primer estudio prospectivo en pacientes con pénfigo foliáceo endémico de nuestro país, que incluye el diagnóstico y caracterización inmunopatológica, basados en la determinación de anticuerpos antidesmogleína 1 y 3, mediante Elisa e inmunoprecipitación, así como seguimiento inmunológico de la actividad de la enfermedad, mediante inmunofluorescencia indirecta.

La ocupación predominante de los pacientes fue la de agricultor, que en áreas endémicas es propia de varones; pero, no es infrecuente observarla en mujeres; cabe resaltar que esta actividad laboral implica una exposición intensa a factores ambientales, incluyendo insectos hematófagos. Estudios en otros países han mostrado que existiría una relación de la enfermedad con la picadura de insectos hematófagos, como simúlidos, flebotomos y triatominos⁽²⁴⁾.

Nuestros resultados concuerdan con los informados por Castillo y Maguiña (1993)⁽¹⁶⁾, Galarza (2002)⁽¹⁷⁾ y de Amat y Díaz (2004)⁽²¹⁾, encontrando que el PFE es endémico en los departamentos de Ucayali, Huánuco, Loreto, Junín y San Martín y que la enfermedad se presenta en adolescentes y adultos jóvenes, siendo más frecuente la forma clínica generalizada.

El perfil inmunopatológico de los pacientes con PFE en el



Perú, tanto para las formas clínicas localizada como generalizada, muestra un predominio de anticuerpos antidesmogleína 1 de la subclase IgG4, lo cual concuerda con lo comunicado por Warren (Brasil)⁽²⁵⁾, Aoki (Brasil)⁽²⁶⁾ y Kallel –Sellami (Túnez)⁽²⁷⁾. Otra característica es que, una fracción de pacientes expresa simultáneamente anticuerpos antidesmogleína 1 y 3, lo cual concuerda con lo reportado por Arteaga y col (2001) para el PFE, en Brasil⁽²⁸⁾.

Desde que se ha vinculado el desencadenamiento de la enfermedad por factores ambientales y en particular la acción de la saliva de mosquitos hematófagos, y debido a que se ha descrito que una fracción de pacientes podría virar a una forma clínica de superposición de pénfigo foliáceo endémico con pénfigo vulgar con compromiso de mucosas⁽²⁹⁾, consideramos necesario plantear a los pacientes que tomaran como alternativa el cambio de residencia a áreas urbanas, donde el medio ambiente no tenga un rol negativo en el control de la enfermedad.

Nuestro estudio muestra también que la presencia de anticuerpos antidesmogleína 1 es un fenómeno frecuente en sujetos sanos de focos de PFE, así como en familiares sanos de pacientes. De manera similar a lo descrito por Hilario-Vargas (2006)⁽³⁰⁾, para áreas endémicas de Brasil, nosotros encontramos que los sujetos sanos de Pueblo Libre presentaron anticuerpos antidesmogleína 3, con una prevalencia de 31,7%, similar a lo hallado en Lima Verde, Brasil (36,0%).

Los resultados de este trabajo de investigación son compatibles con la hipótesis de que la enfermedad sería inducida por factores ambientales presentes en la ecología de los focos endémicos. Consideramos necesario realizar, como un paso posterior a este estudio, la caracterización inmunogenética basada en la detección de antígenos HLA y realizar un estudio entomológico, como se ha efectuado en Brasil.

Agradecimiento: Al Dr. Luís A. Díaz y a la Universidad de Carolina del Norte de Chapel Hill, por su apoyo en la caracterización inmunopatológica del pénfigo foliáceo endémico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Warren S, Lin MS, Giudice G, Hoffman R, Hans-Filho G, Aoki V, Rivitti E, Santos V, Diaz LA. The prevalence of antibodies against desmoglein 1 in endemic pemphigus foliaceus in Brazil. *N Eng J Med*. 2000;343:23-30.
2. Emery DJ, Diaz LA, Fairley JA, López A, Taylor AF, Giudice GP. Pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris autoantibodies react with the extracellular domain of desmoglein 1. *J Invest Dermatol*. 1995;104:323-8.
3. Schwartz RA. Fogo selvagem. Last updated March 27, 2002. <http://www.emedicine.com>.
4. Paes-Leme C. Contribucao ao estudo do Tokelau. Doctoral thesis. Rio de Janeiro, Brazil: Faculdade de Medicina. 1903.
5. Moraes JR, Moraes ME, Fernandez-Viria M, Diaz LA, Friedman H, Campbell IT, et al. HLA antigens and risk for development of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in endemic areas of Brazil. *Immunogenetics*. 1991;33:388-91.
6. Moraes ME, Fernandez-Viria, Lazaro A, Diaz LA, Hans-Filho GH, Friedman 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.
7. Sampaio SA, Rivitti EA, Aoki V, Diaz LA. Brazilian pemphigus foliaceus, endemic pemphigus foliaceus, or fogo selvagem (wild fire). *Dermatol Clinics*. 1994;12:765-76.
8. Friedman H, Campbell I, Rocha-Alvarez R, Ferrari I, Coimbra CE, Moraes JR, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in native Americans from Brasil. *J Am Acad Dermatol*. 1996;107:68-75.
9. Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH, Aoki V, Rivitti EA, Sampaio SA, Friedman H, Moraes ME, Eaton DP, Lopez AL, Hoffman RG, Fairley JA, Giudice GJ, Diaz LA. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. *J Invest Dermatol*. 1996;107:68-75.
10. 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.
11. Abreu AM. Pénfigo foliáceo endémico. Situación en Colombia. *Acta Med Colomb*. 1996 ;21:27-34.
12. González F, Sáenz AM, Cirocco A; Tacaronte IM, Fajardo JE, Calebotta A. Endemic pemphigus foliaceus in Venezuela: Report of two children. *Pediatric Dermatol*. 2006;23:132-5.
13. Aldama A y col. Tipos y variantes de pénfigo en el Hospital Nacional de Paraguay. Revisión de 70 casos. *Med Cut ILA*. 2000;28:242-7.
14. Morini JP, Jomaa B, Georgi Y, Saguem MH, Nouria R, Roujeau JC, Revuz J. Pemphigus foliaceus in young women. An endemic foccus in the Sousse area of Tunisia. *Arch Dermatol*. 1993;129:69-73.
15. Heimgartner E, V de Heimgartner. Experiencias en enfermedades dermatológicas endémicas en la selva peruana: Leishmaniasis y pénfigo foliáceo endémico. *Med Cut ILA*. 1976;1:1-6.
16. Castillo A, Maguina C. Pénfigo foliáceo variedad fuego salvaje en la selva peruana. *Bol Soc Per Med Int*. 1993;6:65-7.
17. 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.
18. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, Almeida FA, Castro RM, Macca ML, Lavrado C. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol*. 1989;92:4-12.
19. 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.
20. Lombardi C, Borges PC, Chaul A, Sampaio SA, Rivitti EA, Friedman H, et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Inv Dermatol*. 1992;98:847-50.
21. Amat F y Diaz J. Pénfigo foliáceo endémico en las comunidades de Vista Alegre y San Francisco (Ucayali, Perú), octubre 2000-septiembre 2001. Tesis de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2001.
22. Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S, Shimizu N, Nishikawa T. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assay with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol*. 1997;159:2010-17.
23. Amagai M, Komai A, Hashimoto T, Shirakata Y, Hashimoto K, Yamada T, Kitajima Y, Ohya K, Iwanami H, Nishikawa T. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol*. 1999;140:351-7.
24. Diaz LA, Arteaga LA, Hilario-Vargas J, 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.
25. Warren S, Arteaga LA, Rivitti EA, et al. The role of IgG subclass switch in the pathogenesis of fogo selvagem. *J Invest Dermatol*. 2003;120:104-8.
26. Aoki V, Huang MHT, Périgo AM, Fukumori LM, Maruta CW, Santi CG, Oliveira ZN, Rivitti E. Endemic pemphigus foliaceus and pemphigus vul-



- garis: Immunoglobulin G heterogeneity detected by indirect immunofluorescence. *Rev Hop Clin Fac Med S Paulo*. 2004;59:251-6.
27. Kallel Sellami M, Ben Ayed M, Mouquet H, 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.
28. Arteaga LA, Prisyanyh PS, Warren S, et al. A subset of pemphigus foliaceus patients exhibits pathogenic autoantibodies against desmoglein-1 and desmoglein-3. *J Invest Dermatol*. 2002;118:806-11.
29. Rocha-Alvarez R, Campbel IP, Friedman H, Aoki V, Diaz LA. Aspectos na^o usuais de penfigo vulgar em areas endemicas de penfigo foliaceo endemico. 501 Congresso da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Belem, Para, Brazil (Abstract). 1995.
30. Hilario-Vargas J, Dasher DA, Li N, Aoki V, Hans-Filho G, dos Santos V, Qaquish BF, Rivitti E, Diaz LA. Prevalence of anti-desmoglein-3 in endemic regions of fogo selvagem in Brasil. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2044-8.