

# Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo

Óscar Jairo Valencia Ocampo<sup>1</sup>, Margarita M. Velásquez - Lopera<sup>2</sup>

## RESUMEN

El pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo son enfermedades ampollosas autoinmunes mediadas por autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de los desmosomas, las desmogleínas 1 y 3. Están asociadas con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) que por su estructura tienen la capacidad de presentar péptidos antigénicos de las desmogleínas. En los individuos afectados se han descrito la presencia de linfocitos T y B autorreactivos y alteraciones en la regulación del sistema inmune con desequilibrio de las respuestas Th1/Th2. No se conocen con precisión los mecanismos de daño pero la investigación actual indica que los anticuerpos tienen un papel patogénico, inician diferentes cascadas de señalización que provocan la acantólisis y apoptosis de los queratinocitos. El conocimiento de la inmunopatogenia de las enfermedades ampollosas autoinmunes ha permitido el desarrollo y la puesta en práctica de nuevas alternativas terapéuticas.

## PALABRAS CLAVE

*Acantólisis; Fisiopatología; Inmunología; Pénfigo*

## SUMMARY

### **Immunopathogenesis of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus**

Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus are autoimmune blistering diseases mediated by antibodies against desmosomal proteins. They are strongly associated with major histocompatibility complex alleles with the ability to present antigenic peptides of desmogleins. In the affected individuals the presence of auto-reactive T and B lymphocytes, and alterations

---

<sup>1</sup> Residente de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia  
Correspondencia: jairocolmed@hotmail.com

<sup>2</sup> Médica Dermatóloga, Doctora en Ciencias Básicas Biomédicas Inmunología. Jefe Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación Dermatológica GRID, Grupo de Estudio en Dermatología

Recibido: agosto 18 de 2010

Aceptado: septiembre 14 de 2010

in the immune system regulation with imbalance of the Th1/Th2 responses have been described. Damage mechanisms are not yet precisely known but current investigation indicates that antibodies play an important pathogenic role: they start different signaling cascades that lead to acantholysis and apoptosis of keratinocytes. Better knowledge of the pathogenesis of autoimmune blistering diseases has been the basis for the development and implementation of new therapeutic approaches.

## KEY WORDS

*Acantholysis; Immunology; Pemphigus; Physiopathology*

## INTRODUCCIÓN

El término *pénfigo* define un grupo de enfermedades autoinmunes de la piel caracterizadas por la presencia de ampollas debidas a acantólisis (separación intercelular) e inmunoglobulina G (IgG) dirigida a la superficie de los queratinocitos (1). Clásicamente se lo ha dividido en cuatro tipos: pénfigo vulgar (PV), pénfigo foliáceo (PF), pénfigo paraneoplásico y pénfigo IgA (2). Se presenta una revisión enfocada en la inmunopatogenia del PV y el PF.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global de PV es de 0,1 a 0,5 por 100.000/año, con variaciones que dependen del área geográfica y de la etnia; afecta a hombres y mujeres entre 40 y 60 años (2). Existen dos formas de PF, la esporádica y la endémica (PFE), de esta última se han descrito cuatro focos: Túnez, Brasil, Colombia y Perú los cuales tienen características clínicas, histológicas e inmunológicas similares, pero varían en su epidemiología. El PFE del Brasil (*Fogo selvagem*) afecta a niños y jóvenes de cualquier sexo o raza expuestos a la ecología local de zonas rurales; la mayoría de los pacientes vive cerca a ríos y a una distancia no mayor de 10-15 km de donde habitan ciertas moscas negras (*Simulium pruinosum*); más del 50% de las personas sanas que residen en las zonas donde se presenta el PFE

tienen autoanticuerpos IgG antidesmogleína 1 y se ha demostrado que la aparición de la enfermedad está precedida por una respuesta sostenida de dicho anticuerpo; se han informado pocos casos de *fogo selvagem* con lesiones en las mucosas relacionadas con la aparición de autoanticuerpos antidesmogleína 3, desarrollando una forma endémica de PV (3). El PFE de Túnez afecta más a mujeres entre los 25 y 34 años, que habitan en las áreas rurales del sur de ese país y que se dedican a actividades agropecuarias; se ha informado una posible asociación con el uso de cosméticos tradicionales obtenidos de las plantas o con productos químicos presentes en la zona (4). En el foco de PFE de la localidad de Pueblo Libre en Perú se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra la desmogleína-1 la cual se relaciona con la ocupación en la agricultura (5). El foco colombiano se encuentra en el municipio de El Bagre, Antioquia, afecta al 2,3% de su población rural, el 95% de los casos ocurren en hombres mayores de 40 años, mineros y agricultores y es mayor la prevalencia en los indígenas de la región (6). En Colombia se desconoce la incidencia de PV y PFE.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El PV se caracteriza clínicamente por ardor previo a la aparición de ampollas flácidas en la piel y las mucosas, las que se pueden agrupar y denudar dejando áreas cubiertas por costras que al cicatrizar dejan máculas hiperpigmentadas (figura n.º 1). El PF, por su parte, se presenta con ampollas flácidas poco aparentes sobre una base eritematosa, la piel parece cubierta por escamas y costras; no afecta las mucosas (figura n.º 2) (2).

La principal característica histológica del PV es la acantólisis suprabasal y la del PF, la acantólisis subcórnea. La inmunofluorescencia de ambos tipos de pénfigo se caracteriza por la presencia de depósitos de IgG, C3 o ambos en la superficie de los queratinocitos en un patrón reticular. Estos autoanticuerpos fueron descubiertos inicialmente en el suero de los pacientes por medio de inmunofluorescencia indirecta y luego observados en la piel perilesional por inmunofluorescencia directa (6,7).



**Figura n.º 1. Pénfigo vulgar.** Extensa denudación de la piel y las mucosas. Foto Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia



**Figura n.º 2. Pénfigo foliáceo.** La piel aparece cubierta por escamas y costras sobre una base eritematosa, algunas zonas denudadas. Las ampollas flácidas son poco aparentes. Foto Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia

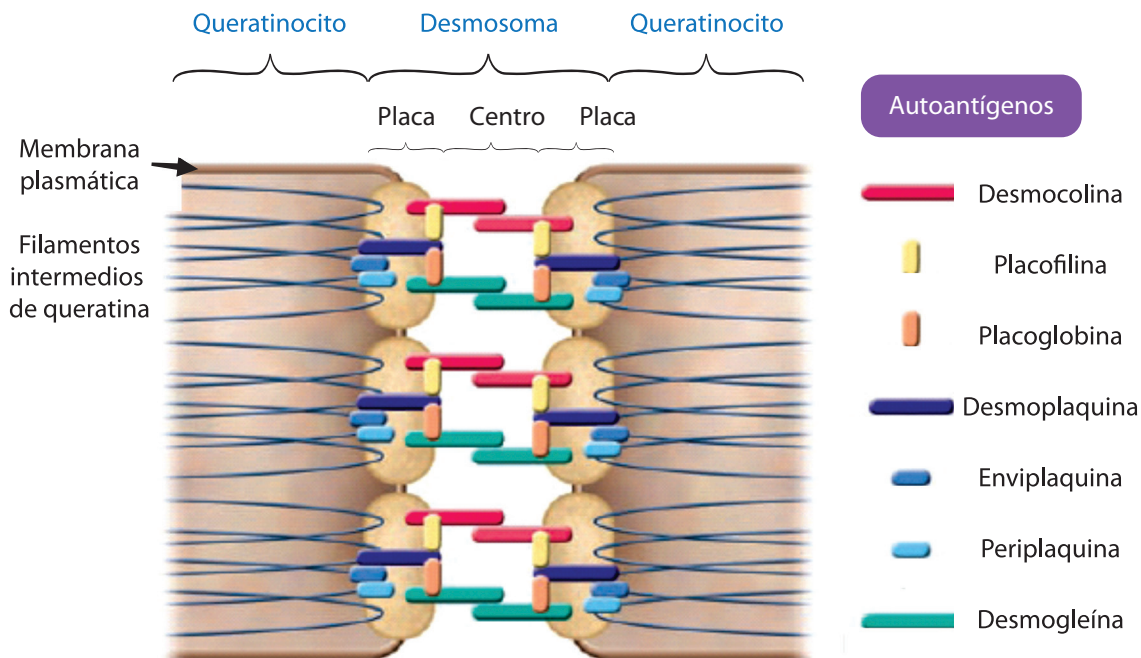
## ADHESIÓN EPIDÉRMICA

La resistencia de la piel contra las influencias ambientales y la integridad requerida para la protección contra noxas mecánicas, químicas o microbianas se deben a dos estructuras que mantienen la adhesión epidérmica; la primera son los desmosomas que se encargan de la unión célula a célula y la segunda, los hemidesmosomas que explican la unión de las células a la membrana basal. Difieren desde los puntos de vista estructural y molecular (2).

Los desmosomas son el blanco de los autoanticuerpos en el PV y el PF. Están compuestos por tres familias de proteínas: 1) las plaquitas que constituyen la placa intercelular, incluyen la desmoplaquina, la periplaquina y la envoplaquina y se unen a los filamentos de queratina; 2) la familia de las proteínas del armadillo: incluye la placofilina y la placoglobina que actúan como puentes entre la desmoplaquina intracelular; 3) la familia de las cadherinas, formada por desmocollinas y desmogleínas que se unen a sus homólogas en las células vecinas (figura n.º 3) (8-12).

## TEORÍA DE LA COMPENSACIÓN DE LAS DESMOGLEÍNAS

Las diferencias clínicas e histopatológicas entre PV y PF se han explicado por la teoría de la compensación de las desmogleínas. De los cuatro tipos de desmogleínas existentes, el 1 y el 3 se encuentran distribuidos en diferentes proporciones en la piel y las mucosas. En el PF se producen autoanticuerpos dirigidos contra la desmogleína 1 (Dsg-1), el fenómeno de acantólisis representado por ampollas solo se observa en la zona subcórnea debido a que la cantidad de Dsg-3 no alcanza a compensar el bloqueo funcional ocasionado por los autoanticuerpos; por otro lado, la cantidad de Dsg-3 en las mucosas es suficiente para mantener la adhesión, y esta es la razón por la cual no se presentan lesiones ampollosas en las mucosas de los pacientes con PF. En la mayoría de los pacientes con PV se encuentran autoanticuerpos contra Dsg-1 y Dsg-3, ambas proteínas son bloqueadas funcionalmente y aparece la acantólisis con ampollas tanto en la piel como en las mucosas (figura n.º 4) (13).



**Figura n.º 3. Estructura de los desmosomas**

Las moléculas transmembrana, desmogleínas y desmocolinas, se unen con queratinas del citoesqueleto mediante la interacción con componentes intracelulares de la placa del desmosoma como desmoplaquina, placofilina, enviplaquina y periplaquina. Modificado de Herti M, Erning R, Veldam C. T cell control in autoimmune skin disorders. *J Clin Invest* 2006; 116: 1159–66

## AUTOANTÍGENOS

El PV es una enfermedad mediada por autoanticuerpos dirigidos contra la desmogleína (Dsg) 3 y contra otros autoantígenos como la Dsg-1 en el 50%-75% de los casos. En el PF los autoanticuerpos están dirigidos contra la Dsg-1 (14). Se han descrito otros autoantígenos en el PV como la desmoplaquina, el receptor de acetilcolina alfa 9 y otras moléculas de la superficie del queratinocito como la penfaxina y la anexina 31 que podrían funcionar como receptores para acetilcolina. Los autoanticuerpos que se producen contra autoantígenos distintos a las desmogleínas también participan en la patogenia de la enfermedad (15-19).

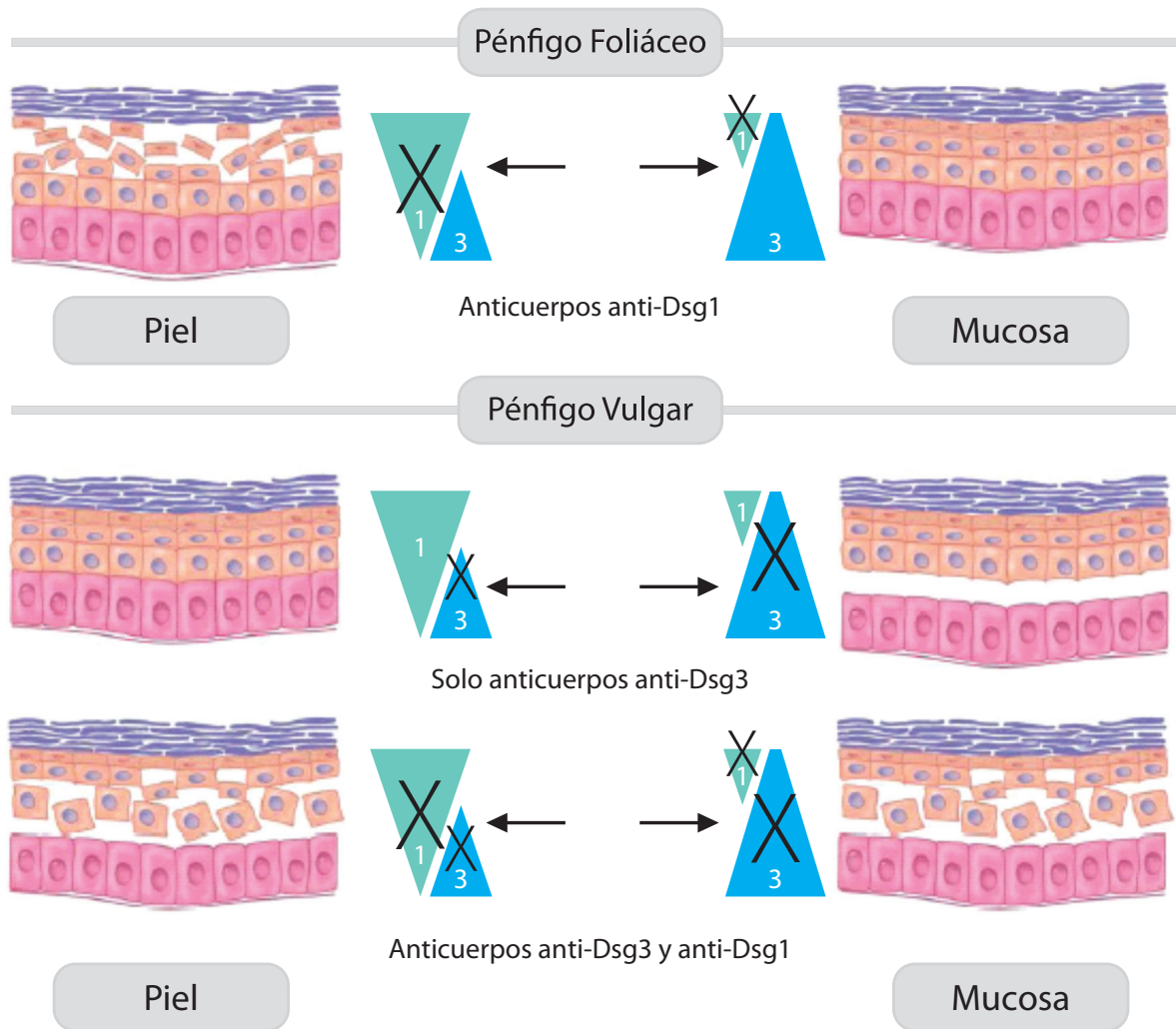
Estudios sobre el PFE colombiano han demostrado, además de los anticuerpos contra Dsg-1, autoanticuerpos dirigidos contra varios dominios de proteínas de la familia periplaquina (antígenos del pénfigo paraneoplásico), con pesos moleculares de 250 kD, 210 kD y 190 kD, las cuales podrían

corresponder a desmoplaquina 1, enviplaquina y periplaquina, además de una proteína de 230 kD; inicialmente se pensó que esta última correspondía a la BP230, descrita como el autoantígeno en el pénfigoide ampolloso, pero actualmente se cree que corresponde a otra proteína de igual peso molecular o a un complejo de dos proteínas; se han descrito anticuerpos tipo IgA que reaccionan contra la superficie celular de la epidermis superior en el PFE, sitios en los cuales se encuentra la proteína desmocolina (Dsc-1), que podrían corresponder a anticuerpos tipo IgA contra dicha desmocolina (20).

En el 32% de los individuos sanos que habitan en el foco endémico de PFE de la comunidad de Pueblo libre en Perú se han demostrado anticuerpos dirigidos contra la Dsg-1, mientras que entre 17% y 22% de los individuos sanos del foco de Túnez han demostrado anticuerpos contra la Dsg-1 (4). En el 36% de los individuos sanos que habitan la zona donde hay PFE en Brasil se informaron anticuerpos contra la Dsg-3; lo mismo se halló en el 43% de los individuos

con *fogo selvagem*; a pesar de la presencia de estos anticuerpos solo en muy pocos casos son patogénicos y se presenta un viraje hacia PV endémico (3). Solo se han informado algunos casos con autoanticuerpos dirigidos contra las Dsc-1 y 3 (21). En los últimos años se describió la Dsg-4; en murinos con PV se demostró

que los autoanticuerpos dirigidos contra la Dsg-1 presentaban reacción cruzada con la Dsg-4; se plantea que están involucrados en la patogenia del PV pero se requieren estudios adicionales para definir el papel de este antígeno en la enfermedad humana (tabla n.º 1) (22).



**Figura n.º 4. Teoría de compensación de las desmogleínas**

Las Dsg-1 y Dsg-3 se encuentran distribuidas en diferentes proporciones en la piel y las mucosas. En PF la IgG es contra Dsg-1, el fenómeno de acantólisis es subcórneo debido a que la cantidad de Dsg-3 no alcanza a compensar el bloqueo funcional de la Dsg-1; en las mucosas la cantidad de Dsg-3 es adecuada y suficiente para mantener la adhesión. En el PV la mayoría de los pacientes presentan IgG contra Dsg-1 y Dsg-3, el bloqueo funcional de ambas proteínas induce acantólisis en piel y mucosas. Modificado de Stanley JR. Pemphigus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York. Mc Graw Hill Medical, 2008. p 459-467

**Tabla n.º 1. Autoantígenos en pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo**

Tipo de pénfigo	Antígenos principales	Antígenos accesorios
<b>Pénfigo vulgar</b>	Desmogleína-3 Desmogleína-1	Desmoplaquina Receptor de acetilcolina alfa-9 Penfaxina y anexina ¿Desmogleína-4?
<b>Pénfigo foliáceo esporádico</b>	Desmogleína-1	
<b>Pénfigo foliáceo endémico</b> (Colombia)	Desmogleína-1	Desmoplaquina-1 Envoplaquina Periplaquina Proteína de 230 kD
<b>Pénfigo foliáceo endémico</b> (Brasil)	Desmogleína-1	Desmogleína-3 Desmocolina-1, -3
<b>Pénfigo foliáceo endémico</b> (Perú, Túnez)	Desmogleína-1	

## FACTORES GENÉTICOS

El PV forma parte de un grupo de enfermedades autoinmunes fuertemente asociadas al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). El PV se asocia con los alelos HLA-DRB1\*0402 en poblaciones judías (23) y con los alelos HLA-DQB1\*0503 en poblaciones no judías (24). Estos alelos codifican para moléculas de HLA de la clase II, que han sido implicadas en la presentación de epítopes de Dsg-3 a linfocitos T autorreactivos. Estas moléculas de HLA tienen aminoácidos de carga negativa en un sitio crítico de unión al antígeno, que es ocupado por un aminoácido de carga positiva en los residuos de la Dsg-3 (25). La presencia de estos HLA incrementa en cerca de catorce veces el riesgo de padecer la enfermedad (26). En México se informó que el HLA-DR14 (DR6) es más frecuente en los pacientes con pénfigo, principalmente PV; en esta población hay un riesgo relativo mayor de desarrollar PF en los individuos con HLA-DR1 (27). La presencia de los alelos HLA-DRB1\*0102 aumenta la susceptibilidad a desarrollar PFE en Brasil, mientras que la presencia de un alelo HLA-DQ, el DQw2, parece estar asociada

con un riesgo menor de desarrollar la enfermedad en esta población (28-30). Los alelos del HLA-DRB1\*1402, 1406 y 0404 se encuentran con mayor frecuencia en individuos sanos con anticuerpos anti-Dsg-1 en la población con PF endémico en Terena, Brasil (4).

## FACTORES DESENCADENANTES

Personas genéticamente susceptibles tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad al estar expuestas a fármacos en cuya estructura hay un grupo tiol, como la D-penicilamina y el captopril; o bien con un grupo amida como enalapril, penicilina, cefalosporinas y rifampicina (30). Uno de los pocos estudios de grupos grandes fue el de Heymann y colaboradores quienes siguieron a 150.000 israelíes por 5 años, de los cuales 363 presentaron PV; se halló una asociación (OR: 2) con el uso de penicilina en los seis meses previos al diagnóstico de esta enfermedad ampollosa (31).

La estructura molecular de algunos ingredientes de la dieta es similar a la de los medicamentos inductores

de pénfigo. Existen informes de casos que muestran la relación de alimentos con el fenómeno de acantólisis bioquímica, con daño directo de los desmosomas o estímulo de la autoinmunidad mediada por anticuerpos. Entre los alimentos relacionados con acantólisis están los que contienen un grupo tiol como cebollas, ajos, puerros y cebolletas; el fenol, presente en las tinturas de benjuí, el aspartame y la tartrazina; los isotiocianatos del aceite de mostaza y los taninos, empleados en el procesamiento del cuero y presentes en el roble, el castaño, la cola, la yuca y el mango (32). Se ha encontrado que la reactivación de PV se asocia con el uso de productos herbales que contienen *Echinacea* y *Spirulina*; en estudios *in vitro* en modelos en ratones, se ha demostrado que estimulan la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  por macrófagos, células NK y neutrófilos. Se postula que el TNF- $\alpha$  pudiera ser el inductor de las recaídas de PV (33).

Se han asociado con el inicio del PV la exposición a materiales de jardinería, pesticidas y vapores de metales (34). En la población con PFE en El Bagre (Colombia) se encontró mercurio en biopsias de piel de los individuos afectados y en convivientes de la misma zona, pero con mayor cantidad de mercurio en orina, cabello y uñas en los pacientes que en los controles sanos (35). Otra asociación descrita es la del PV con la infección por el virus herpes humano tipo 8 (HHV-8) en pacientes en China (36).

## INMUNIDAD CELULAR

Una evidencia importante del papel de los linfocitos T (LT) en el PF y el PV es la identificación de LT autorreactivos contra Dsg-1 y Dsg-3, respectivamente, en personas sanas con los alelos HLA DRB1\*0402 y en enfermos con los alelos HLA DBQ1\*0503 (37,38). Se han descrito dos diferencias importantes entre las personas sanas y las enfermas: en primer lugar, la relación de las respuestas tipo Th1 y Th2 es distinta. Los individuos sanos con los alelos HLA de riesgo presentan predominio de linfocitos Th1 autorreactivos (productores de IL-2 e interferón gamma, IFN $\gamma$ ). En los pacientes con PV, los LT autorreactivos son principalmente Th2 (productores de IL-4, IL-5 e IL-13). La relación Th1/Th2 se correlacionó directamente con la cantidad de IgG1 e IgG3 anti-Dsg-3 (38,39). Los

linfocitos Th1 favorecen predominantemente una respuesta inmune celular y sus citocinas estimulan la producción de IgG1 e IgG3; en cambio, los linfocitos Th2 promueven una respuesta inmune humoral y sus citocinas inducen la síntesis de IgG4 e IgE.

En todas las biopsias de pacientes con PV activo se encontró IL-4 (una citocina Th2); en cuanto a IL-2 e INF- $\gamma$  (citocinas Th1) se encontraron en el 71% y 48% de los casos, respectivamente (40).

La segunda diferencia entre las personas sanas con HLA de riesgo para pénfigo y los pacientes que presentan la enfermedad son los linfocitos T reguladores. En los individuos sanos, la mayoría de los linfocitos T autorreactivos contra Dsg-3 son reguladores tipo 1 (Tr1), que ejercen una acción inhibitoria de la proliferación de clones de LT patogénicos, mediada por IL-10 y TGF- $\beta$  (41). A diferencia de lo anterior, en los pacientes con PV predominan los linfocitos Th2 autorreactivos y tienen una menor cantidad de linfocitos Tr1; se propone que esto puede favorecer la pérdida de tolerancia hacia la Dsg-3 (42,43).

Otras evidencias incluyen la presencia de infiltrado celular con incremento en el número de LT hasta el 60%, con una relación CD4/CD8 de 2:1, y la relación directa entre la actividad de la enfermedad y los niveles de CD25 en el suero y en el líquido de las ampollas (37).

## INMUNIDAD HUMORAL

En la sangre periférica de pacientes con PV se han detectado linfocitos B autorreactivos contra Dsg-3 y se ha observado que los anticuerpos de tipo IgG que producen los linfocitos son resultado de la selección antigénica, ya que tienen uso restringido de los segmentos génicos VH y JH (que codifican para la región variable de la cadena pesada) y múltiples mutaciones cuya naturaleza y distribución no son aleatorias (44). Además se comprobó que es indispensable la cooperación entre los LB y los LT autorreactivos para que se produzcan anticuerpos anti-Dsg-3. Evidencias *in vitro* demostraron la presencia de autoanticuerpos al estimular con Dsg-3 una mezcla de linfocitos de sangre periférica de pacientes con PV, mientras que al eliminar los linfocitos T CD4, los linfocitos B autorreactivos no produjeron anticuerpos patogénicos (45).

## Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos en PV son de tipo IgG y policlonales, es decir, reconocen diferentes epítopes antigénicos porque provienen de diferentes clones de linfocitos B. Aun cuando se producen los cuatro subtipos de IgG, el subtipo IgG4 es más frecuente en pacientes con enfermedad de aparición reciente y se encuentra también en aquellos cuya enfermedad ha sido de larga duración; en estos últimos se encuentra además IgG1. Los anticuerpos están dirigidos contra la porción amino-terminal de la Dsg-3 (39).

Los hijos de madres con PV pueden presentar la enfermedad durante las primeras semanas de vida debido al paso transplacentario de autoanticuerpos; la enfermedad desaparece luego del catabolismo de los mismos (46). El PF neonatal es una enfermedad rara; al respecto se propone que la distribución de los antígenos en la piel del neonato es diferente con presencia de Dsg-1 y Dsg-3 en todo el espesor de la epidermis y que solo se producirían lesiones clínicas en los casos con anticuerpos dirigidos contra ambos antígenos. No se han informado casos de PFE neonatal y solo existen tres casos de PF neonatal no endémico (47). En el modelo murino, la transferencia adoptiva de suero de pacientes con PV a ratones neonatos BALB/c induce lesiones clínicas y cambios histológicos típicos de PV con acantólisis y formación de ampollas suprabasales (48). La IgG de pacientes con pénfigo puede inducir pérdida de la adhesión celular en cultivos de queratinocitos en ausencia de complemento y de células inflamatorias (49,50).

## MECANISMOS DE ACANTÓLISIS

Se han evaluado cuatro mecanismos en la inducción de acantólisis:

*Neutralización:* los ratones deficientes en Dsg-3 tenían un fenotipo similar al de los pacientes con PV (51). Una de las hipótesis mejor aceptadas es que los anticuerpos bloquean directamente el sitio de adhesión de la molécula causando pérdida de la función (52).

*Activación del complemento:* los anticuerpos de tipo IgG tienen la capacidad de activar el complemento. Debido a que en la epidermis de

pacientes con PV se pueden detectar depósitos de C3 por inmunofluorescencia directa (53), se evaluó su participación en la acantólisis. La evidencia experimental demostró que esta puede ocurrir en ausencia de complemento (54). La transferencia pasiva de fragmentos F(ab')<sub>2</sub> y Fab', no activadores del complemento, causa acantólisis y ampollas en modelos murinos (55). De igual forma, la transferencia pasiva de fragmentos F(ab')<sub>2</sub> de IgG de PV en ratones desprovistos de complemento induce lesiones de PV (56) (6). En PV activo predominan los anticuerpos IgG4, que no son activadores del complemento.

*Activación celular por receptores Fc (FcR):* los mismos estudios que demostraron formación de acantólisis luego de la transferencia pasiva de fragmentos de IgG revelaron que las células inflamatorias activadas por los FcR no son necesarias para la inducción de acantólisis. En experimentos de transferencia pasiva en ratones deficientes en elastasa de neutrófilos y gelatinasa B mostraron acantólisis, lo que indica que estas enzimas no son necesarias para la formación de ampollas (57).

*Señalización dependiente de anticuerpos:* tanto los autoanticuerpos como otros factores humorales presentes en el suero de pacientes activan diferentes cascadas de señalización que llevan a apoptosis de los queratinocitos y desensamblaje del citoesqueleto responsables de la acantólisis (57).

Las manifestaciones del desensamblaje del citoesqueleto en los queratinocitos son la retracción de filamentos intermedios de queratina y la reorganización de la actina. Diferentes eventos celulares se han relacionado con estos fenómenos, entre ellos la alteración en el reciclaje de los desmosomas, la disminución del depósito celular de Dsg-3, la reorganización directa del citoesqueleto y la redistribución de la placoglobina. Distintas vías y moléculas de señalización han sido implicadas en estos fenómenos (58).

La alteración en el ensamblaje/desensamblaje de los desmosomas se ha atribuido a la activación de la fosfolipasa C (FLC), que ocurre después de la unión de los autoanticuerpos de PV a sus antígenos de superficie. Al activarse la FLC aumentan el diacilglicerol (DAG) y el inositol trifosfato (IP3) los cuales, por diferentes vías, activan a la proteincinasa



C (PKC, por la sigla en inglés de *protein-kinase C*) que a su vez activa al sistema proteolítico activador de plasminógeno tipo urocinasa (uPA)/receptor de uPA/plasmina. El DAG activa directamente a la PKC mientras que el IP<sub>3</sub> lo hace mediante un incremento en la concentración intracelular de calcio que también lleva a la activación de la calmodulina. Se cree que esta vía altera el reciclaje de los desmosomas y se ha visto que inhibidores de la FLC, PKC y calmodulina son capaces de inhibir la acantólisis en el modelo murino de transferencia pasiva (58).

Al unirse el autoanticuerpo a la Dsg-3, el complejo IgG/Dsg-3/placoglobina es endocitado, internalizado y transportado al sistema lisosomal. Se cree que la Dsg-3 se degrada debido a que se ha comprobado que ocurre una disminución en su cantidad tanto en los desmosomas como en otros compartimentos celulares, luego del transporte del complejo al sistema lisosomal. Esta pérdida de Dsg-3 de los desmosomas se acompaña de retracción de filamentos intermedios de queratina y pérdida de la fuerza adhesiva entre los queratinocitos (59). Una de las moléculas que podría estar relacionada con la disminución de la Dsg-3 en la superficie celular es la proteincinasa activada por mitógenos p38 (p38MAPK, por la sigla en inglés de *p38 mitogen-activated protein-kinase*). Esta cinasa se activa después de la unión de los anticuerpos a la superficie de los queratinocitos y puede disminuir la actividad de Rho A, una GTP-asa relacionada con el anclaje de proteínas desmosomales al citoesqueleto. Al disminuir la actividad de Rho A, la Dsg-3 pierde su anclaje en el citoesqueleto, cambia de lugar en el interior de la célula y ocurre retracción de los filamentos intermedios de queratina (60). La importancia de Rho A se comprobó mediante CNFY (por la sigla en inglés de *Yersinia pseudotuberculosis cytotoxic necrotizing factor*), una toxina de esta bacteria que específicamente aumenta la actividad de las GTP-asas de la familia Rho. Con esta toxina se logró evitar la redistribución de la Dsg-3 y la retracción de filamentos intermedios de queratina, evitando así la separación intercelular (61). La p38MAPK tiene otras funciones en la acantólisis: uno de sus sustratos es la proteína-cinasa 2 activada por MAPK (por la sigla en inglés de *mitogen-activated protein kinases*) (MAPKAP2) que a su vez fosforila la proteína de choque térmico 27 (HSP27) (por la sigla en inglés

de *heat-shock protein*). Al ser fosforilada, la HSP27 puede reorganizar directamente el citoesqueleto (62).

Se ha propuesto que la activación de la p38MAPK podría ocurrir por anticuerpos específicos contra Dsg-3 o bien por cambios en el citoesqueleto causados por autoanticuerpos contra otros antígenos no específicos (no desmogleínas). Estos anticuerpos inespecíficos activan otras cinasas, como Src y cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRK, por la sigla en inglés de *epidermic growth factor receptor K*) las cuales participan en la despolimerización de la actina y en la agregación de los filamentos intermedios de queratina (63).

La pérdida de adhesión intercelular también se afecta por la redistribución de la placoglobina (PG). Esta proteína tiene varias funciones en la célula: ancla la Dsg al citoesqueleto, sirve como molécula de señalización y regula la transcripción de ciertos genes como c-Myc (64). Después de la unión de los autoanticuerpos a la superficie de los queratinocitos se ha reportado una disminución de la cantidad de placoglobina nuclear. Esto probablemente se relacione con un transporte deficiente al núcleo que le impide llevar a cabo su función reguladora. La placoglobina nuclear tiene especial importancia en la supresión de la transcripción de c-Myc, factor de transcripción relacionado con los procesos de proliferación celular y apoptosis. Al disminuir la PG en el núcleo, ocurre un incremento en la cantidad de c-Myc y esto favorece la proliferación continua de los queratinocitos y su permanencia en un estado inmaduro, eventos que se han asociado con la disminución de la fuerza adhesiva. La importancia de la placoglobina para la acantólisis se ha evidenciado en cultivos de queratinocitos deficientes en esta molécula los que, a diferencia de los queratinocitos normales, no presentan retracción de filamentos de queratina ni pérdida de la adhesión celular cuando se exponen a autoanticuerpos de PV (65).

La apoptosis de los queratinocitos también ocurre tras la unión de los autoanticuerpos a la superficie celular. Existe evidencia indicadora de que los autoanticuerpos incrementan la síntesis de moléculas relacionadas con la vía de Fas en los queratinocitos, como Fas, FasL y caspasa 8, e inducen apoptosis por esta vía. También se ha informado un aumento en la

expresión y síntesis de moléculas proapoptóticas como óxido nítrico, p53, Bax, y disminución de la expresión de proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 (66). Mediante anticuerpos contra FasL e inhibidores de caspasas se inhibe parcialmente la apoptosis evitando la acantólisis. No está completamente entendida la relación entre la apoptosis y las otras vías de señalización; se sugiere que la señalización mediante Fas puede llevar a apoptosis por medio de la p38MAPK, o bien, que la activación de p38MAPK por el desensamblaje del citoesqueleto podría causar incremento en la expresión de FasL e inducción de HSP70.

Aún se desconoce de qué manera los anticuerpos inician estas vías de señalización y cómo se relacionan estas vías entre sí. La comprensión de estos eventos moleculares es de gran interés puesto que los inhibidores específicos de FLC, p38MAPK, Src y caspasas pueden evitar la acantólisis (67).

## OTROS MECANISMOS HUMORALES

Los autoanticuerpos no son los únicos mediadores de la acantólisis. Se reportó que células HaCaT expuestas a sueros de pacientes con PV desprovistos de anticuerpos presentan pérdida parcial de las uniones intercelulares y reducción de la viabilidad y la fuerza de adhesión celulares (68), fenómenos probablemente relacionados con la interacción de mediadores proinflamatorios y proapoptóticos producidos por los queratinocitos como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\alpha$  y FasL soluble, o presentes en el suero de los pacientes como IL-1 $\alpha$ ,  $\beta$  y FasL soluble (69). Hasta el momento se ha demostrado un sinergismo entre los anticuerpos de PV, FasL y TNF- $\alpha$  en la disminución del tamaño celular y la generación de acantólisis en queratinocitos *in vitro* (70). La evidencia sugiere también la participación de IL-1 y TNF- $\alpha$  en la acantólisis: queratinocitos incubados con suero de pacientes con PV activo mostraron un incremento en la expresión de ambas citocinas y presentaron pérdida de la adhesión intercelular. Ambos fenómenos disminuyeron al incubar previamente los queratinocitos con anticuerpos anti-IL- $\alpha$  y anti-TNF- $\alpha$ . Por otro lado, ratones deficientes en IL-1 $\alpha$  y en los receptores para TNF- $\alpha$  (TNF-R1 y TNF-R2) son menos susceptibles a

desarrollar lesiones luego de la transferencia pasiva de anticuerpos de PV que los ratones silvestres. No se conoce el mecanismo por el cual estas citocinas inflamatorias interfieren con la adhesión intercelular; podría ser que la p38MAPK esté involucrada puesto que citocinas proinflamatorias pueden activarla (71).

## INMUNOLOGÍA APLICADA AL TRATAMIENTO

El pilar del tratamiento de las enfermedades ampollosas autoinmunes son los corticosteroides, con los que ha disminuido la mortalidad de 90% a 5%. Por su efecto ahorrador de esteroides, se han empleado inmunomoduladores como azatioprina, micofenolato mofetil, inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV), ciclofosfamida, metotrexate, compuestos de oro y plasmáferesis (2).

Casi todas las células tienen receptores citoplásmicos para los corticosteroides; cuando el corticosteroide se fija, se produce una liberación de la HSP90 y posteriormente ocurre una traslocación nuclear del complejo receptor-corticosteroide. En el núcleo, el receptor del corticosteroide forma un dímero que se fija al elemento de respuesta corticosteroidea en la región promotora de genes que responden a los corticosteroides (entre 10 y 100 genes se hallan regulados directamente por los corticosteroides); esta unión afecta la velocidad de transcripción al inhibir o inducir la síntesis de ARN mensajero y de proteínas. Entre estas proteínas se inhibe la síntesis de macrocortina (lipocortina) que inhibe la fosfolipasa A2, con lo cual modulan la liberación de ácido araquidónico; así bloquean la producción de ciclooxigenasa y lipoxigenasa y disminuyen la síntesis de sustancias proinflamatorias. Los corticosteroides promueven la liberación de neutrófilos a partir de la médula ósea, produciendo neutrofilia circulante. Al inhibirse las moléculas de adhesión endotelial y las sustancias quimiotácticas, disminuyen la migración de neutrófilos a las zonas inflamadas y la apoptosis de las células en las cuales tendrían su acción. La fagocitosis y la función bactericida se hallan alteradas cuando se administran corticosteroides a las dosis necesarias para obtener una respuesta clínica con máxima seguridad y mínima toxicidad. La linfopenia transitoria se puede explicar por la redistribución de las poblaciones de linfocitos T a los tejidos linfoides.

Aumentan en mayor proporción los linfocitos T cooperadores que los supresores y, entre otros efectos, también se inhibe la presentación antigénica en las células presentadoras de antígenos (APC, por la sigla en inglés de *antigen presenting cells*). La inhibición de los linfocitos B requiere dosis muy altas de corticosteroides. El tratamiento por pulsos con dosis altas de corticosteroides permite disminuir la síntesis de anticuerpos por los LB. Los corticosteroides también afectan a los eosinófilos al disminuir su liberación desde la médula ósea y aumentarles la apoptosis; otras células afectadas son los monocitos y los macrófagos (72).

La azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP) cuyo mecanismo preciso de acción se desconoce. Se han sugerido varias hipótesis como la producción de 6-MP que actúa como un antimetabolito de las purinas, un posible bloqueo de grupos -SH mediante alquilación, la inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos; otros posibles mecanismos son: se previene la proliferación de linfocitos involucrados en la determinación y amplificación de la respuesta inmune, además del daño al ADN a través de la incorporación de tioanálogos purínicos (73).

Otro de los tratamientos que se han empleado es la inmunoglobulina intravenosa (IGIV); entre los mecanismos propuestos para ella están los siguientes: regulación de las funciones del receptor Fc, disminución del daño tisular mediado por complemento, neutralización de autoanticuerpos por anticuerpos antidiotipo, interferencia de citocinas, modulación de las funciones efectoras de los LT, LB y del sistema reticuloendotelial y aumento del aclaramiento de los anticuerpos. Estudios en modelos murinos han demostrado que la eficacia terapéutica del tratamiento con IGIV en PV depende del receptor neonatal FcRn; la explicación a esto no es clara pero probablemente se deba a un mecanismo que involucra anticuerpos antidiotipo. Además, los ratones deficientes en FcRn resisten la inducción experimental de PV y muestran una disminución de IgG patogénica. El FcRn puede ser un blanco terapéutico prometedor en PV (74).

El micofenolato mofetil es un inhibidor de la enzima inosin-monofosfato-deshidrogenasa requerida para la síntesis *de novo* de las purinas e indispensable para la proliferación de linfocitos; se lo usa como coadyuvante en la terapia del PV y el PF de difícil manejo, con requerimientos altos de corticosteroides o intolerancia a otros inmunomoduladores. Minouni y colaboradores estudiaron a 42 pacientes con PF y PV de tratamiento difícil a quienes les administraron micofenolato en dosis de 35 a 40 mg/kg; informaron remisión en el 75% de los casos, obtenida incluso con la merma progresiva de los corticosteroides (75).

Se ha propuesto que los agonistas colinérgicos pueden ser útiles en el tratamiento del PV. Nguyen y colaboradores estudiaron un modelo murino desarrollado mediante la transferencia pasiva de anticuerpos; a esos ratones se les administró carbacol, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, y se evidenció mejoría clínica e inmunohistológica a las 48 horas del tratamiento. Informaron el caso de un hombre de 82 años con PV en fase activa, cuya enfermedad se controló con piridostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa (76).

Se han utilizado anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) para el tratamiento de casos de pénfigo vulgar refractarios a corticosteroides o cuando su desmonte produce recaídas. El CD20 se expresa en todos los estadios del LB, excepto en los LB de memoria. El efecto terapéutico del rituximab se debe a la supresión de las células B autorreactivas (77).

## CONCLUSIÓN

El PV y el PF son enfermedades autoinmunes organoespecíficas. En su inmunopatogenia se ha descrito la asociación a algunos alelos del HLA que pueden presentar autoantígenos de Dsg-1 y Dsg-3. Después de la presentación antigénica se generan LT y LB autorreactivos y en este proceso se producen los autoanticuerpos responsables de las lesiones clínicas. Las evidencias sugieren la pérdida de la tolerancia periférica por desequilibrio en las poblaciones de linfocitos autorreactivos efectoras y linfocitos T reguladores. La comprensión de la inmunopatogénesis permitirá el desarrollo de nuevos tratamientos, más específicos y seguros.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Udey MC, Stanley JR. Pemphigus--diseases of antidesmosomal autoimmunity. *JAMA*. 1999 Aug 11;282(6):572-6.
2. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2008.
3. Rocha-Alvarez R, Ortega-Loayza AG, Friedman H, Campbell I, Aoki V, Rivitti EA, et al. Endemic pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 2007 Jul;143(7):895-9.
4. Abida O, Kallel-Sellami M, Joly P, Ben Ayed M, Zitouni M, Masmoudi A, et al. Anti-desmoglein 1 antibodies in healthy related and unrelated subjects and patients with pemphigus foliaceus in endemic and non-endemic areas from Tunisia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Sep; 23(9):1073-8.
5. Bastuji-Garin S, Turki H, Mokhtar I, Nouira R, Faza'a B, Jomaa B, et al. Possible relation of Tunisian pemphigus with traditional cosmetics: a multicenter case-control study. *Am J Epidemiol*. 2002 Mar 1;155(3):249-56.
6. Ramos W, Galarza C, Gutiérrez EL, Jiménez G, Rojas I, Hanco J, et al. 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. *Dermatol Peru*. 2009;19(1):12-21.
7. Abrèu-Velez AM, Hashimoto T, Bollag WB, Tobón Arroyave S, Abrèu-Velez CE, Londoño ML, et al. A unique form of endemic pemphigus in northern Colombia. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Oct;49(4):599-608.
8. Judd KP, Lever WF. Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. *Arch Dermatol*. 1979 Apr;115(4):428-32.
9. Gorbtsky G, Steinberg MS. Isolation of the intercellular glycoproteins of desmosomes. *J Cell Biol*. 1981 Jul;90(1):243-8.
10. Green KJ, Parry DA, Steinert PM, Virata ML, Wagner RM, Angst BD, et al. Structure of the human desmoplakins. Implications for function in the desmosomal plaque. *J Biol Chem*. 1990 Jul 5;265(19):11406-7.
11. Cowin P, Kapprell HP, Franke WW, Tamkun J, Hynes RO. Plakoglobin: a protein common to different kinds of intercellular adhering junctions. *Cell*. 1986 Sep 26;46(7):1063-73.
12. Witcher LL, Collins R, Puttagunta S, Mechanic SE, Munson M, Gumbiner B, et al. Desmosomal cadherin binding domains of plakoglobin. *J Biol Chem*. 1996 May 3;271(18):10904-9.
13. Koch PJ, Walsh MJ, Schmelz M, Goldschmidt MD, Zimbelmann R, Franke WW. Identification of desmoglein, a constitutive desmosomal glycoprotein, as a member of the cadherin family of cell adhesion molecules. *Eur J Cell Biol*. 1990 Oct;53(1):1-12.
14. Garrod DR, Merritt AJ, Nie Z. Desmosomal cadherins. *Curr Opin Cell Biol*. 2002 Oct;14(5):537-45.
15. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest*. 1999 Feb;103(4):461-8.
16. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell*. 1991 Nov 29;67(5):869-77.
17. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Novel human alpha9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by Pemphigus vulgaris autoimmunity. *Am J Pathol*. 2000 Oct; 157(4):1377-91.
18. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem*. 2000 Sep 22;275(38):29466-76.
19. Cozzani E, Dal Bello MG, Mastrogiovanni A, Drosera M, Parodi A. Antidesmoplakin antibodies in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2006 Apr;154(4):624-8.
20. Abrèu-Velez AM, Beutner EH, Montoya F, Bollag WB, Hashimoto T. Analyses of autoantigens in a new form of endemic pemphigus foliaceus in Colombia. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Oct;49(4):609-14.
21. Hisamatsu Y, Abreu Velez AM, Amagai M, Ogawa MM, Kanzaki T, Hashimoto T. Comparative study of autoantigen profile between Colombian and Brazilian types of endemic pemphigus foliaceus by various biochemical and molecular biological techniques. *J Dermatol Sci*. 2003 Jun;32(1):33-41.

22. Nagasaka T, Nishifuji K, Ota T, Whittock NV, Amagai M. Defining the pathogenic involvement of desmoglein 4 in pemphigus and staphylococcal scalded skin syndrome. *J Clin Invest*. 2004 Nov; 114(10):1484-92.
23. 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 U S A*. 1990 Oct;87(19):7658-62.
24. Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, Notani G, Awdeh Z, Alper CA, et al. Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jun 1;88(11):5056-60.
25. Veldman CM, Gebhard KL, Uter W, Wassmuth R, Grötzinger J, Schultz E, et al. T cell recognition of desmoglein 3 peptides in patients with pemphigus vulgaris and healthy individuals. *J Immunol*. 2004 Mar 15;172(6):3883-92.
26. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000 Sep 7;343(10):702-9.
27. Vega-Memije ME, Sáez de Ocariz-Gutiérrez MM, Cortés-Franco R, Domínguez-Soto L, Granados-Arriola J. [Analysis of HLA-DR in Mexican patients with pemphigus]. *Gac Med Mex*. 137(6):535-40.
28. Moraes JR, Moraes ME, Fernandez-Vina 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 Jan;33(5-6):388-91.
29. Moraes ME, Fernandez-Vina M, Lazaro A, Diaz LA, 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 Jan;49(1):35-40.
30. Heymann AD, Chodick G, Kramer E, Green M, Shalev V. Pemphigus variant associated with penicillin use: a case-cohort study of 363 patients from Israel. *Arch Dermatol*. 2007 Jun;143(6):704-7.
31. Heymann AD, Chodick G, Kramer E, Green M, Shalev V. Pemphigus variant associated with penicillin use: a case-cohort study of 363 patients from Israel. *Arch Dermatol*. 2007 Jun;143(6):704-7.
32. Tur E, Brenner S. Diet and pemphigus. In pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem. *Arch Dermatol*. 1998 Nov;134(11):1406-10.
33. Lee AN, Werth VP. Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplements. *Arch Dermatol*. 2004 Jun;140(6):723-7.
34. Brenner S, Tur E, Shapiro J, Ruocco V, D'Avino M, Ruocco E, et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol*. 2001 Sep;40(9):562-9.
35. Abréu Vélez AM, Warfvinge G, Herrera WL, Abréu Vélez CE, Montoya M F, Hardy DM, et al. Detection of mercury and other undetermined materials in skin biopsies of endemic pemphigus foliaceus. *Int J Dermatol*. 2003 Oct;25(5):384-91.
36. Wang G-Q, Xu H, Wang Y-K, Gao X-H, Zhao Y, He C, et al. Higher prevalence of human herpesvirus 8 DNA sequence and specific IgG antibodies in patients with pemphigus in China. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Mar;52(3 Pt 1):460-7.
37. Zillikens D, Ambach A, Zentner A, Dummer R, Schüssler M, Burg G, et al. Evidence for cell-mediated immune mechanisms in the pathology of pemphigus. *Br J Dermatol*. 1993 Jun;128(6):636-43.
38. 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 Jan;170(1):635-42.
39. Kricheli D, David M, Frusic-Zlotkin M, Goldsmith D, Rabinov M, Sulkes J, 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 Aug;143(2):337-42.
40. Rico MJ, Benning C, Weingart ES, Streilein RD, Hall RP. Characterization of skin cytokines in bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 1999 Jun;140(6):1079-86.
41. Veldman C, Höhne A, Dieckmann D, Schuler G, Hertl M. Type I regulatory T cells specific for desmoglein 3 are more frequently detected in healthy individuals than in patients with pemphigus vulgaris. *J Immunol*. 2004 May 15;172(10):6468-75.

42. Veldman C, Pahl A, Beissert S, Hansen W, Buer J, Dieckmann D, et al. Inhibition of the transcription factor Foxp3 converts desmoglein 3-specific type 1 regulatory T cells into Th2-like cells. *J Immunol.* 2006 Mar 1;176(5):3215-22.
43. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest.* 2006 May;116(5):1159-66.
44. Qian Y, Diaz LA, Ye J, Clarke SH. Dissecting the anti-desmoglein autoreactive B cell repertoire in pemphigus vulgaris patients. *J Immunol.* 2007 May 1;178(9):5982-90.
45. 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 Jan;114(1):88-94.
46. Merlob P, Metzker A, Hazaz B, Rogovin H, Reisner SH. Neonatal pemphigus vulgaris. *Pediatrics.* 1986 Dec;78(6):1102-5.
47. Galarza C, Gutiérrez EL, Ramos W, Tello M, Ronceros G, Alvizuri S, et al. [Endemic pemphigus foliaceus in a pregnant woman. Report of one case]. *Rev Med Chil.* 2009 Sep;137(9):1205-8.
48. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med.* 1982 May 20;306(20):1189-96.
49. Schiltz JR, Michel B. Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum. *J Invest Dermatol.* 1976 Aug;67(2):254-60.
50. Waschke J, Bruggeman P, Baumgartner W, Zillikens D, Drenckhahn D. Pemphigus foliaceus IgG causes dissociation of desmoglein 1-containing junctions without blocking desmoglein 1 transinteraction. *J Clin Invest* 2005 Nov;115(11):3157-65.
51. Koch PJ, Mahoney MG, Ishikawa H, Pulkkinen L, Uitto J, Shultz L, 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 Jun 2;137(5):1091-102.
52. Amagai M. Autoimmunity against desmosomal cadherins in pemphigus. *J Dermatol Sci.* 1999 Jun;20(2):92-102.
53. Lapiere JC, Guitart J, Etlin DA, Chen DM, Amagai M, Chan LS. Preferential activation of the complement system in the lower epidermis of patients with pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 1998 Nov;139(5):851-4.
54. Brüggemann M, Williams GT, Bindon CI, Clark MR, Walker MR, Jefferis R, et al. Comparison of the effector functions of human immunoglobulins using a matched set of chimeric antibodies. *J Exp Med.* 1987 Nov 1;166(5):1351-61.
55. Mascaró JM, España A, Liu Z, Ding X, Swartz SJ, Fairley JA, et al. Mechanisms of acantholysis in pemphigus vulgaris: role of IgG valence. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997 Oct;85(1):90-6.
56. Anhalt GJ, Till GO, Diaz LA, Labib RS, Patel HP, Eaglstein NF. Defining the role of complement in experimental pemphigus vulgaris in mice. *J Immunol.* 1986 Nov 1;137(9):2835-40.
57. Liu Z, Giudice GJ, Swartz SJ, Fairley JA, Till GO, Troy JL, et al. The role of complement in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest.* 1995 Apr;95(4):1539-44.
58. Sánchez-Carpintero I, España A, Pelacho B, López Moratalla N, Rubenstein DS, Diaz LA, et al. In vivo blockade of pemphigus vulgaris acantholysis by inhibition of intracellular signal transduction cascades. *Br J Dermatol.* 2004 Sep;151(3):565-70.
59. Yamamoto Y, Aoyama Y, Shu E, Tsunoda K, Amagai M, Kitajima Y. Anti-desmoglein 3 (Dsg3) monoclonal antibodies deplete desmosomes of Dsg3 and differ in their Dsg3-depleting activities related to pathogenicity. *J Biol Chem.* 2007 Jun 15;282(24):17866-76.
60. Waschke J, Spindler V, Bruggeman P, Zillikens D, Schmidt G, Drenckhahn D. Inhibition of Rho A activity causes pemphigus skin blistering. *J Cell Biol.* 2006 Dec 4;175(5):721-7.
61. Hoffmann C, Pop M, Leemhuis J, Schirmer J, Aktories K, Schmidt G. The Yersinia pseudotuberculosis cytotoxic necrotizing factor (CNFY) selectively activates RhoA. *J Biol Chem.* 2004 Apr 16;279(16):16026-32.

62. Berkowitz P, Hu P, Liu Z, Diaz LA, Enghild JJ, Chua MP, et al. Desmosome signaling. Inhibition of p38MAPK prevents pemphigus vulgaris IgG-induced cytoskeleton reorganization. *J Biol Chem*. 2005 Jun 24;280(25):23778-84.
63. Chernyavsky AI, Arredondo J, Kitajima Y, Sato-Nagai M, Grando SA. Desmoglein versus nondesmoglein signaling in pemphigus acantholysis: characterization of novel signaling pathways downstream of pemphigus vulgaris antigens. *J Biol Chem*. 2007 May 4;282(18):13804-12.
64. Caldelari R, Bruin A de, Baumann D, Suter MM, Bierkamp C, Balmer V, et al. A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris. *J Cell Biol*. 2001 May 14;153(4):823-34.
65. Williamson L, Raess NA, Caldelari R, Zakher A, Bruin A de, Posthaus H, et al. Pemphigus vulgaris identifies plakoglobin as key suppressor of c-Myc in the skin. *EMBO J*. 2006 Jul 26;25(14):3298-309.
66. Wang X, Brégégère F, Fruscić-Zlotkin M, Feinmesser M, Michel B, Milner Y. Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins. *Apoptosis*. 2004 Mar;9(2):131-43.
67. Puviani M, Marconi A, Cozzani E, Pincelli C. Fas ligand in pemphigus sera induces keratinocyte apoptosis through the activation of caspase-8. *J Invest Dermatol*. 2003 Jan;120(1):164-7.
68. Cirillo N, Lanza M, Femiano F, Gaeta GM, De Rosa A, Gombos F, et al. If pemphigus vulgaris IgG are the cause of acantholysis, new IgG-independent mechanisms are the concause. *J Cell Physiol*. 2007 Sep;212(3):563-7.
69. Bhoj KC, Desai A, Kumari S, Colon JE, Ahmed AR. Pemphigus vulgaris: the role of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in pathogenesis and effects of intravenous immunoglobulin on their production. *Clin Immunol*. 2001 Aug;100(2):172-80.
70. Orlov MD, Chernyavsky AI, Arredondo J, Grando SA. Synergistic actions of pemphigus vulgaris IgG, Fas-ligand and tumor necrosis factor-alpha during induction of basal cell shrinkage and acantholysis. *Autoimmunity*. 2006 Nov;39(7):557-62.
71. Ono K, Han J. The p38 signal transduction pathway: activation and function. *Cell Signal*. 2000. Jan;12(1):1-13.
72. Kasperkiewicz M, Schmidt E. Current treatment of autoimmune blistering diseases. *Curr Drug Discov Technol*. 2009 Dec;6(4):270-80.
73. Bardek I, Milavec-Puretić V, Lipozencić J. Azathioprine in dermatology. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2007 Jan;15(4):264-8.
74. Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J, Prisananh P, Warren S, Diaz LA, et al. Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases. *J Clin Invest*. 2005 Dec; 115(12):3440-50.
75. 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 Jun; 139(6):739-42.
76. Nguyen VT, Arredondo J, Chernyavsky AI, Pittelkow MR, Kitajima Y, Grando SA. Pemphigus vulgaris acantholysis ameliorated by cholinergic agonists. *Arch Dermatol*. 2004 Mar; 140(3):327-34.
77. Dupuy A, Viguier M, Bédane C, Cordoliani F, Blaise S, Aucouturier F, et al. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Arch Dermatol*. 2004 Jan;140(1):91-6.

