

## Pénfigo foliáceo: reporte de un caso

Pemphigus foliaceus. A case report

MICHELLE GATICA TORRES\*, RAQUEL GARZA GUAJARDO\*\*, JULIO CÉSAR SALAS ALANÍS\*\*\*

\* Estudiante de Medicina

\*\* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Dr. José E González UANL

\*\*\* Profesor titular. División de Dermatología

Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey. Hospital San José Tec de Monterrey

### RESUMEN

**E**L PÉNFIGO FOLIÁCEO ES UNA ENFERMEDAD VESÍCULO-AMPOLLAR POCO FRECUENTE, AUTOINMUNE Y CRÓNICA. SE CARACTERIZA POR PRESENTAR DESPRENDIMIENTO INTRAEPIDÉRMICO EN LOS ESTRATOS MÁS SUPERFICIALES DE LA EPIDERMIS POR ACANTÓLISIS CON ULTERIOR FORMACIÓN DE AMPOLLAS FLÁCIDAS Y EROSIONES EN LA PIEL. LO ANTERIOR ES CAUSADO POR AUTOANTICUERPOS DIRECTAMENTE PATÓGENOS DE TIPO IgG DIRIGIDOS EN CONTRA DE LA DESMOGLEÍNA I; UNA PROTEÍNA ESTRUCTURAL DE UNIÓN EN LOS DESMOSOMAS, EN LA SUPERFICIE DE QUERATINOCITOS DE LA EPIDERMIS.

EL DIAGNÓSTICO SE REALIZA CON BASE EN EL CUADRO CLÍNICO Y LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS, TEST DE TZANCK, CON INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA E INDIRECTA Y PRUEBA DE ELISA. A PESAR DE EXISTIR DIVERSOS MEDICAMENTOS QUE PROVEEN BENEFICIOS CONSIDERABLES, AÚN NO EXISTEN GUÍAS CLÍNICAS SOBRE EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE ESTA ENFERMEDAD. SE PRESENTA Y DISCUTE EL CASO DE UN PACIENTE MASCULINO DE 50 AÑOS DE EDAD CON PÉNFIGO FOLIÁCEO.

**PALABRAS CLAVE:** PÉNFIGO, PÉNFIGO FOLIÁCEO, ACANTÓLISIS, DESMOGLEÍNA I.

### ABSTRACT

**P**EMPHIGUS FOLIACEUS IS AN AUTOIMMUNE CHRONIC BULLOUS DISORDER OF THE SKIN CHARACTERIZED BY INTRAEPIDERMAL BLISTERS IN THE UPPER PART OF EPIDERMIS DUE TO ACANTHOLYSIS, AND CHARACTERIZED BY FLACCID BULLAE, SCALES CRUSTING AND EROSIONS. THE DISEASE IS CAUSED BY PATHOGENIC IgG AUTOANTIBODIES DIRECTED AGAINST DESMOGLEIN I (A DESMOSOME PROTEIN LOCATED ON THE SURFACE OF KERATINOCYTES). THE DIAGNOSIS IS BASED ON THE CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS, TZANCK TEST, DIRECT AND INDIRECT IMMUNOFLUORESCENCE AND SEROLOGY (ELISA). NOWADAYS WE HAVE GOOD OPTIONS OF TREATMENT FOR THIS DISEASE, BUT WE STILL LACK BETTER GUIDELINES. WE REPORT A 50 YEAR-OLD MALE PATIENT WITH PEMPHIGUS FOLIACEUS.

**KEYWORDS:** PEMPHIGUS, PEMPHIGUS FOLIACEUS, ACANTHOLYSIS, DESMOGLEIN I.

### Introducción

El término pénfigo proviene del griego *pemphix* que significa ampolla o burbuja.<sup>1</sup> El pénfigo representa un grupo raro de enfermedades vesículo-ampollares autoinmunes en las cuales existen ampollas flácidas, erosiones en piel y mucosas causadas por un fenómeno de acantólisis, o pérdida de la cohesión de los queratinocitos en la epidermis por auto-

anticuerpos de tipo IgG en contra de proteínas de estructuras de unión. Se distinguen tres principales tipos: pénfigo vulgar (PV), pénfigo paraneoplásico (PNP) y pénfigo foliáceo (PF).<sup>2</sup>

Este último, también llamado pénfigo superficial, se caracteriza por separación intraepidérmica a nivel del estrato granuloso, a diferencia del pénfigo vulgar y el paraneoplásico en donde la separación es más profunda a nivel del estrato espinoso.

### Clasificación

El pénfigo es una enfermedad que potencialmente pone en riesgo la vida del paciente. El PV es la más común de las

### CORRESPONDENCIA:

Dr. Julio César Salas Alanís (Dermatopatólogo)  
Otomí 206 esq. P. Elías Calles. Colonia Azteca  
Guadalupe, Nuevo León. México  
e-mail: doctor@juliosalas.com

tres variantes<sup>2</sup> y se presenta de dos maneras: con involucro mucocutáneo, o con predominio en mucosas con pocas lesiones en piel.<sup>3</sup> El PNP es la forma más rara y más agresiva; se observa en pacientes con enfermedades linfoproliferativas como linfoma no-Hodgkin, timomas y sarcomas.<sup>4</sup> Y el PF representa la varainte más benigna de estas enfermedades.

Además, existen entidades que presentan características de PF y se consideran subtipos de la misma como el pénfigo eritematoso o localizado, conocido como síndrome de Senechal-Usher; en el cual se presenta fotosensibilidad como en el lupus eritematoso con aparición de lesiones de PF en áreas expuestas al sol. Otros tipos son el pénfigo herpetiforme, el pénfigo inducido por medicamentos y el pénfigo endémico (también llamado *Fogo Selvagem*, encontrado en Brasil, Colombia, Paraguay y Perú).<sup>5</sup>

### Epidemiología

El pénfigo foliáceo afecta por igual a hombres y mujeres y se presenta en personas de todas las razas y linajes culturales. Se sabe que existe predisposición genética para esta enfermedad, se conoce una asociación entre HLA y los genes DR4, DR14, DQ1 y DQ3 en la mayoría de las formas de pénfigo y HLA-DRI en pénfigo endémico.<sup>2</sup>

Se ha observado una mayor incidencia en grupos de judíos europeos,<sup>6</sup> personas del Mediterráneo, del norte de India y descendentes persas. Posiblemente los factores genéticos determinan la susceptibilidad a la enfermedad, pero su aparición está determinada por la exposición a factores desencadenantes en pacientes predispuestos genéticamente. Estos factores pueden ser drogas (penicilinas, pirazolonas y sus derivados, interferones), agentes físicos (radiación ionizante; virus, familia Herpesviridae), hormonas liberadas durante el embarazo, enfermedades como la de Graves, comida (por ejemplo ajo), estrés emocional, y en el caso de la variante endémica de Brasil, la mordedura de la mosca *Simulium nigrimanum*. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se puede determinar o no se encuentra el factor desencadenante.<sup>7</sup>

El pénfigo foliáceo suele comenzar entre los 50 y 60 años de edad aunque también afecta, en menor medida, a adultos jóvenes y niños.<sup>8</sup> La enfermedad se ha encontrado en perros, gatos, caballos y cabras en los cuales es más común el pénfigo foliáceo que el pénfigo vulgar.

Las enfermedades autoinmunes vesículo-bulosas de la piel tienen una tasa de mortalidad de entre 10 y 40%, principalmente por infección y enfermedad cardiovascular.<sup>9</sup>

### Fisiopatología

Los desmosomas son estructuras especializadas fundamentales para la adhesión de las células epiteliales. En la piel garantizan la integridad epidérmica, y evitan la susceptibilidad al trauma físico, aunados al citoesqueleto de queratinocitos. Esto es logrado por medio de diversas moléculas de adhesión pertenecientes a cuatro familias: cadherinas, integrinas, superfamilia de inmunoglobulinas y selectinas. Las cadherinas son glicoproteínas que incluyen a las desmogleínas y desmocolinas. Existen tres isoformas de cada una: desmogleína 1, 2 y 3 y desmocolinas 1, 2 y 3.<sup>10</sup> Los autoanticuerpos están dirigidos en contra de los dominios extracelulares de la desmogleína 1 en el caso del pénfigo foliáceo y desmogleína 3 en el del pénfigo vulgar.<sup>11</sup> La localización de estas cadherinas en la epidermis, nos explica a su vez, la localización a nivel histológico de las ampollas en el pénfigo. La expresión de desmogleína 3 está limitada a células en las capas basal y suprabasal. Asimismo, encontramos desmogleína 1 en desmosomas de queratinocitos en capas más superficiales de la epidermis (cuadro 1).

Los receptores epiteliales de acetilcolina juegan un papel importante en la adhesión celular a nivel de los desmosomas ya que son capaces de alterar el nivel de expresión de Dsg1 y Dsg3.<sup>12</sup> Aproximadamente 85% de los pacientes con pénfigo, desarrollan también autoanticuerpos en contra del receptor de acetilcolina a9 y de una anexina, que actúa como receptor de acetilcolina, llamada penfaxina.<sup>2</sup>

Los anticuerpos producidos son directamente patógenos,<sup>2</sup> así como de tipo circulantes o fijos a tejidos,<sup>13</sup> IgG y en ocasiones IgA (variante pénfigo foliáceo IgA).

### Cuadro clínico

Las ampollas subcorneales son característicamente flácidas; tienden a romperse con la más mínima manipulación, por lo que la clínica comienza a manifestarse como erosiones y pocas ampollas en piel. Las erosiones son descamativas, con costras y de base eritematosa, pruriginosas, levemente ardorosas.

#### CUADRO 1

Localización del autoantígeno según patología observada

Autoantígeno	Capas epidérmicas	Patología
Desmogleína 1	Capas superficiales	Pénfigo foliáceo (ampollas subcorneales)
Desmogleína 3	Capas basal y suprabasal	Pénfigo vulgar (ampollas profundas)

rosas, localizadas en zonas seborréicas tales como cara, piel cabelluda, tronco superior, espalda y abdomen. Algunos pacientes permanecen con las lesiones localizadas por largo tiempo, o éstas, llegan a generalizarse<sup>2</sup> abarcando virtualmente toda la piel, incluso, puede desarrollarse un eritroderma exfoliativo. Esto se observa sobre todo en la variante endémica.

El signo de Nikolsky, caracterizado por el desprendimiento de las capas superficiales de la piel por una ligera fricción, tiene una baja sensibilidad, pero alta especificidad para el diagnóstico del pénfigo. Aún así, es más común encontrarlo en el vulgar que en foliáceo.<sup>14</sup>

El pénfigo foliáceo no suele afectar mucosas como lo hace el pénfigo vulgar, a pesar de que existe expresión de desmogleína 1 y afección por medio de autoanticuerpos anti-Dsg1 en la mucosa oral. Esto se explica debido a una coexpresión de desmogleína 3 en las capas superficiales del epitelio oral, lo cual confiere fuerza suficiente para evitar la acantolisis y formación posterior de erosiones o úlceras bucales.<sup>15</sup> Al suprimir la expresión de Dsg 3 en ratones e inyectando IgG anti-Dsg1, se vió que sí había formación de lesiones en mucosa oral.<sup>16</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico del pénfigo foliáceo se alcanza con base en el cuadro clínico ya mencionado, y posteriormente, se realizan pruebas como el test de Tzanck en busca de células típicas acantolíticas,<sup>17</sup> tomando la muestra de la base de una ampolla o de las erosiones. Se realiza biopsia del tejido afectado para el análisis histológico y así se logra observar el nivel al cual está sucediendo la separación epidérmica para poder diferenciar el tipo de pénfigo.

El examen histológico de pénfigo foliáceo muestra formación de ampollas intraepidérmicas a nivel subcorneal o de la capa granulosa con células acantolíticas con infiltrados tanto linfocitarios como eosinofílicos y neutrofílicos. Con microscopía electrónica, en etapas iniciales de la enfermedad, no hay alteración de la unión célula-célula a través de los desmosomas, sin embargo conforme evoluciona se puede observar una separación de esta unión.<sup>17</sup>

Por medio de inmunofluorescencia directa se detectan depósitos de IgG, IgA o C3 en el epitelio perilesional, y por medio de inmunofluorescencia indirecta se miden los títulos de autoanticuerpos en el suero del paciente.<sup>17</sup> Esta última prueba es de utilidad para valorar la evolución o ajustar tratamientos, ya que los títulos de los anticuerpos se relacionan en ocasiones con la actividad de la enfermedad.

Además, está disponible la prueba de ELISA en suero para anticuerpos anti-Dsg3 y anti-Dsg1.<sup>17</sup>

## Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales se ilustran en el cuadro 2.

### CUADRO 2

#### Diagnósticos diferenciales del pénfigo foliáceo

Diagnósticos diferenciales del pénfigo foliáceo

Pénfigo vulgar

Impétigo

Síndrome de piel escaldada estafilocóccico (SSS)

Eritrodermia exfoliativa

Dermatitis herpetiforme

Penfigoide

Necrólisis epidérmica tóxica

## Evaluación del paciente

Se ha propuesto el uso de un puntaje llamado *Autoimmune bullous skin disorder intensity score* (ABSIS), con el cual se puede evaluar de una manera tanto cualitativa como cuantitativa, la evolución del paciente con pénfigo. Este puntaje se desarrolló en la Universidad de Phillips en Marburgo, Alemania, ante la necesidad de estandarizar y evaluar de manera objetiva el curso de la enfermedad de cada paciente. Fue publicado en el *European Journal of Dermatology* en 2007 (ver referencia para mayor información).<sup>18</sup>

## Tratamiento

El tratamiento del pénfigo sigue siendo un tema controversial. Sin embargo sabemos que debe estar enfocado en dos principales objetivos: el primero, es aminorar la producción de autoanticuerpos con el fin de evitar la formación de lesiones nuevas; y el segundo, el manejo de lesiones ya existentes.<sup>19</sup>

Se pueden utilizar glucocorticoides tópicos o intraleisionales como triamcinolona o clobetasol en casos leves o cuando existen lesiones limitadas. El uso de glucocorticoides sistémicos es la piedra angular del tratamiento en la mayoría de los casos. Se utilizan también inmunosupresores como terapia adyuvante (azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina A). Se puede iniciar con dosis altas de prednisona o daflazacort (100 a 200mg/día)

y evaluar respuesta o iniciar al mismo tiempo azatioprina (2.5 mg/kg/día), ciclofosfamida (1 a 3 mg/kg/día) o mofetil micofenolato (1gr dos veces por día), dependiendo de la severidad de la enfermedad. Una vez que se detiene la aparición de nuevas lesiones se pueden ir bajando gradualmente. El tiempo de tratamiento suele ser largo por lo que el paciente presentará efectos secundarios y adversos tanto de los glucocorticoides como de los inmunosupresores,<sup>19</sup> por ello, es necesario evaluarlo continuamente. La mortalidad y la morbilidad de la enfermedad se asocian más a esto que a la enfermedad en sí.<sup>19</sup>

Recientemente se ha reportado el uso de biológicos como el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab<sup>20, 21</sup> o el antagonista del FNT- $\alpha$  etanercept.<sup>22</sup> Sin embargo, se ha concluido que a pesar de haber encontrado buenos resultados se requieren estudios posteriores y que al no conocerse los efectos de los medicamentos a largo plazo y tener costos muy elevados, se deben utilizar únicamente en casos muy severos y que pongan en riesgo la vida del paciente. Asimismo, se han reportado casos de mejoría con inmunglobina intravenosa (IVIG) en pacientes refractarios al tratamiento con terapia sistémica de glucocorticoides.<sup>23</sup>

Existen también tratamientos prometedores a futuro como la inmunoadsorción de autoanticuerpos con alcohol polivinílico unido a triptofano<sup>24</sup> o plasmaféresis. El papel de los receptores de acetilcolina en los queratinocitos representa también un campo abierto a la investigación sobre nuevas opciones terapéuticas en el pénfigo, ya han demostrado que *in vivo* el uso de colinomiméticos previene la acantólisis.<sup>25, 26</sup>

El uso de protector solar es fundamental en estos pacientes ya que se ha comprobado que la exposición a rayos UV-B tiene efectos negativos sobre el curso clínico de la enfermedad<sup>2</sup> y propicia recaídas.<sup>27</sup>

La última revisión de Cochrane de 2009 concluyó que aunque existen diversos tratamientos, aún no hay información suficiente para poder establecer un plan de manejo óptimo en cuanto a dosis y combinaciones de fármacos para pacientes tanto con pénfigo foliáceo como con pénfigo vulgar. A la vez, sugirió la realización de nuevas investigaciones al respecto, enfocándose en determinar la dosis óptima de glucocorticoides y el rol de terapia adyuvante con inmunosupresores.<sup>28</sup>

Por otro lado, se realizó un consenso en el año 2007 a cargo del *International Pemphigus Committee* en donde se establecen definiciones útiles para poder llevar a cabo estudios multicéntricos controlados de calidad, para evaluar las di-

versas opciones terapéuticas que existen y poder reportar los resultados de una manera más objetiva.<sup>29</sup> Esto junto con el uso del *Autoimmune bullous skin disorder intensity score* (ABSIS), podría ser una manera de unificar conceptos y evaluar adecuadamente los medicamentos con un enfoque comparativo de ambos.

### Conclusión

El cuadro clínico del paciente junto con los hallazgos observados en los estudios histopatológicos, corresponden con un pénfigo foliáceo. Se ha iniciado ya tratamiento con prednisona a dosis de 50 a 75 mg/día. Se deberá evaluar la respuesta del paciente a este esquema; en caso de no haber mejoría y persistir con aparición de lesiones nuevas, se tendrá que considerar el aumento de la dosis o agregar terapia inmunomoduladora adyuvante con alguno de los medicamentos ya mencionados, siempre vigilando los efectos adversos ya conocidos de los fármacos. En caso de que mejore se debe permanecer con la misma dosis de prednisona para, una vez que se detenga la aparición de lesiones, iniciar el destete. Además, se dará tratamiento a las lesiones que ya presenta con el fin de prevenir infecciones y mejorarlas.

El uso de rituximab, etanercept o IGIV podría ser una opción en caso de que la enfermedad no entre en remisión, es decir, no exista una adecuada respuesta a la terapia. Sin embargo sabemos que son tratamientos con costos muy elevados y se deben reservar para casos específicos. Debemos tener siempre en mente que el manejo debe ser enfocado en el paciente y su respuesta, hasta que logremos desarrollar guías apropiadas.

Por último, se debe recomendar al paciente no exponerse al sol, evitar medicamentos y otros factores desencadenantes de pénfigo (como el consumo de alimentos del género Allium [cebolla, ajo]), para evitar exacerbaciones y obtener mejores resultados.<sup>27</sup>

### Agradecimiento

Al Dr. Balbir Bhogal por la imagen de inmunofluorescencia.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Edelson RL. "Pemphigus - decoding the cellular language of cutaneous autoimmunity". *N Engl J Med* 2000; 343(1): 60-61.
2. Baroni A. "Vesicular and Bullous Disorders: Pemphigus". *Dermatol Clin* 2007; 25(4): 597-603.
3. Stanley JR., Amagai M. "Pemphigus, Bullous Impetigo, and the Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome". *N Engl J Med* 2006; 355(17): 1800-1810.

4. Chorzelski TP, Hashimoto T, Amagai M, Sysa-Jedrzejowska A, Choczaj A, Nousari HC, et al. "Paraneoplastic pemphigus with cutaneous and serological features of pemphigus foliaceus". *Br J Dermatol* 1999; 141(2): 357-359.
5. Schwartz R. "Pemphigus Foliaceus" En: *eMedicine: Dermatology serial online* 2009 May cited 2009 Jul 29. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1064019-overview>
6. Ahmed, A. et al. "Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris". *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87(19): 7658-7662.
7. Davidson A., "Diamond B. Autoimmune Diseases". *N Engl J Med* 2001; 345(5): 340-350.
8. Kanwar AJ. "Pemphigus in children". *Int J Dermatol* 1991; 30(5): 343-346.
9. Brenner, S. Sasson A., Sharon O. "Pemphigus and infections". *Clin in Dermatol* 2002; 20(2): 114-118.
10. Amagai M. "Adhesion molecules. I: Keratinocyte-Keratinocyte interactions. Cadherins and pemphigus". *J Invest Dermatol* 1995; 104(1): 146-152.
11. Cozzani, E. Cacciapuoti, M. Paroidi, A. Ghohestani, R. "Desmosomes and their autoimmune pathologies". *Eur J of Dermatology* 2000; 10(4): 255-261.
12. Nguyen VT, Arredondo J, Chernyavsky AI, Kitajima Y, Grando SA. "Keratinocyte acetylcholine receptors regulate cell adhesion". *Life Sci* 2003; 72(18): 2081-2085.
13. Amagai M. "Desmoglein as a target in autoimmunity and infection". *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(2): 244-252.
14. Uzun S., Durdu M. "The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus". *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3): 411-415.
15. Shirakata Y, Amagai M, Hanakawa Y, Nishikawa T, Hashimoto K. "Lack of mucosal involvement in pemphigus foliaceus may be due to low expression of desmoglein 1". *J Invest Dermatol* 1998; 110(1): 76-78.
16. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. "Explanation for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris". *J Clin Invest* 1999; 103(4): 461-468.
17. Hernanz, J. "Patología mucocutánea ampollosa". *Medicine* 2002; 8(90): 4860-4866.
18. Pfutze M, Niedermeier A, Hertl M, et al. "Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus". *Eur J Dermatol* 2007; 17(1): 4-11.
19. Mutasim, D. "Management of autoimmune bullous diseases: Pharmacology and therapeutics". *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(6): 859-877.
20. Cianchini, G., Corona, R., Frezzolini, A., Ruffelli, M., Didona, B., Puddu, P. "Treatment of Severe Pemphigus With Rituximab: Report of 12 Cases and a Review of the Literature". *Arch Dermatol* 2007; 143(8): 1033-1038.
21. Dupuy A., Viguier M., Bedane C., Cordoliani F., Blaise S., Aucouturier F., et al. "Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody)". *Arch Dermatol* 2004; 140(1): 91-96.
22. Gubinelli E. "Pemphigus foliaceus treated with etanercept". *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(6): 1107-1108.
23. Amagai M., Ikeda S., Shimizu H., Iizuka H., Hanada K., Aiba S., et al. "A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus". *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(4): 595-603.
24. Lüftl M., Stauber A., Mainka A., Klingel R., Schuler G., Hertl M., et al. "Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoadsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber". *Br J Dermatol* 2003; 149(3): 598-605.
25. Bastian BC., Nuss B., Romisch J., Krauz M., Brocker EB. "Autoantibodies to annexins: a diagnostic marker for cutaneous disorders?". *J Dermatol Sci* 1994; 8(3): 194-202.
26. Grando SA. "New approaches to the treatment of pemphigus". *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9(1): 84-91.
27. Ruocco E., Aurilia A., Ruocco V. "Precautions and suggestions for pemphigus patients". *Dermatology* 2001; 203(3): 201-207.
28. Martin LK, Agero AL, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF. "Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus". *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006263. DOI: 10.1002/14651858.CD006263.pub2
29. Murrell DF., Dick S., Ahmed AR., Amagai M., Barnadas MA., Borradori L., et al. "Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus". *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(6): 1043-1046.
30. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. "The new pemphigus variants". *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(5 Pt 1): 649-671; quiz 672-673.
31. Joly P. "Autoimmune bullous skin diseases". *Rev Med Interne* 1999; 20(1): 26-38.
32. 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; 306(20): 1189-1196.
33. Metry DW, Hebert AA, Jordon RE. "Nonendemic pemphigus foliaceus in children". *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(3): 419-422.
34. Anhalt GJ. "Making sense of antigens and antibodies in pemphigus". *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(5): 763-766.
35. Stanley JR. "Pemphigus". En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al., *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, vol. 1, 5<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1999, 654-666.
36. Seishima M, Iwasaki-Bessho Y, Itoh Y, Nozawa Y, Amagai M, Kitajima Y. "Phosphatidylcholine-specific phospholipase C, but not phospholipase D, is involved in pemphigus IgG-induced signal transduction". *Arch Dermatol Res* 1999; 291(11): 606-613.
37. Lin M. S., Mascaro J M., Liu Z. "The desmosome and hemidesmosome in cutaneous autoimmunity". *Clin Exp Immunol* 1997; 107(Suppl): 9-15.
38. Sullivan TP, Elgart GW, Kirsner RS. "Pemphigus and smoking". *Int J Dermatol* 2002; 41: 528-530.