



## ***Patogênese, manifestações clínicas e diagnóstico do pênfigo***

Thiago Franceschini Fliegner<sup>1</sup>, Vicente Marques da Silva Neto<sup>2</sup>, Laura Paim<sup>3</sup>, Simone Cristina da Silva Melo<sup>4</sup>, Fernando Murta Campos<sup>5</sup>.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p70-80>

Artigo recebido em 11 de Setembro e publicado em 01 de Novembro

### **ARTIGO DE REVISÃO**

#### **RESUMO**

**Introdução:** Pênfigo é definido como um grupo de distúrbios bolhosos com risco de vida caracterizados por acantólise (perda de adesão de queratinócitos a queratinócitos) que resulta na formação de bolhas intraepiteliais em membranas mucosas e pele. O processo de acantólise é induzido pela ligação de autoanticorpos circulantes de imunoglobulina G (IgG) a moléculas de adesão intercelular. Pacientes com pênfigo desenvolvem erosões da mucosa e/ou bolhas flácidas, erosões ou pústulas na pele. As quatro principais entidades do grupo do pênfigo incluem o pênfigo vulgar, o pênfigo foliáceo, o pênfigo da imunoglobulina A (IgA) e o pênfigo paraneoplásico. As diferentes formas de pênfigo são distinguidas por suas características clínicas, autoantígenos associados e achados laboratoriais. **Objetivos:** discutir a patogênese, manifestações clínicas e diagnóstico do pênfigo. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa a partir de bases científicas de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com os descritores "Pathogenesis", "Clinical Manifestations", "Diagnosis" and "Pemphigus". Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 123), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** O pênfigo compreende um grupo de doenças bolhosas autoimunes que são caracterizadas por acantólise histológica (perda de adesão célula a célula) e bolhas na mucosa e/ou na pele. Os quatro principais tipos de pênfigo são pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo IgA e pênfigo paraneoplásico. Pênfigo é raro. Pênfigo vulgar é a forma mais comum de pênfigo. No entanto, em certas áreas, particularmente em locais onde ocorre uma forma endêmica de pênfigo foliáceo, o pênfigo foliáceo é mais prevalente. A formação de bolhas intraepidérmicas observada no pênfigo ocorre devido a uma resposta imune que resulta na deposição de autoanticorpos contra antígenos da superfície celular epidérmica dentro do epitélio das membranas mucosas ou da pele. O mecanismo pelo qual a acantólise ocorre não é totalmente compreendido. O pênfigo vulgar geralmente é uma doença mais grave do que o pênfigo foliáceo. Pacientes com pênfigo vulgar geralmente apresentam bolhas mucocutâneas disseminadas e erosões. Bolhas cutâneas no pênfigo foliáceo tendem a ocorrer em uma distribuição seborreica. Comparado com o pênfigo vulgar, bolhas no pênfigo foliáceo são mais superficiais. Vesículas, pústulas e crostas na pele são características comuns do pênfigo de IgA. As lesões cutâneas podem aparecer em uma distribuição anular, circinada ou herpetiforme. O diagnóstico de pênfigo é baseado no reconhecimento de achados clínicos, histológicos e de imunofluorescência direta (DIF) consistentes, bem como na detecção de autoanticorpos IgG e IgA circulantes contra antígenos de superfície celular no soro. Estudos



laboratoriais são úteis para distinguir o pênfigo de outras doenças bolhosas e erosivas. **Conclusão:** O pênfigo vulgar é uma doença autoimune rara e grave, na qual bolhas de diversos tamanhos surgem sobre a pele e o revestimento da boca e em outras membranas mucosas. O pênfigo vulgar ocorre quando o sistema imunológico ataca erroneamente as proteínas nas camadas superficiais da pele.

**Palavras-chave:** Patogênese; Manifestações Clínicas; Diagnóstico; Pênfigo.

## **Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of pemphigus**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Pemphigus is defined as a group of life-threatening bullous disorders characterized by acantholysis (loss of adhesion of keratinocytes to keratinocytes) that results in the formation of intraepithelial blisters on mucous membranes and skin. The process of acantholysis is induced by the binding of circulating immunoglobulin G (IgG) autoantibodies to intercellular adhesion molecules. Patients with pemphigus develop mucosal erosions and/or flaccid blisters, erosions, or pustules on the skin. The four main entities of the pemphigus group include pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, immunoglobulin A (IgA) pemphigus, and paraneoplastic pemphigus. The different forms of pemphigus are distinguished by their clinical characteristics, associated autoantigens, and laboratory findings. **Objectives:** discuss the pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of pemphigus. **Methodology:** Integrative literature review based on scientific databases from Scielo, PubMed and VHL, from January to April 2024, with the descriptors “Pathogenesis”, “Clinical Manifestations”, “Diagnosis” AND “Pemphigus”. Articles from 2019-2024 (total 123) were included, excluding other criteria and choosing 5 full articles. **Results and Discussion:** Pemphigus comprises a group of autoimmune bullous diseases that are characterized by histological acantholysis (loss of cell-to-cell adhesion) and blisters on the mucosa and/or skin. The four main types of pemphigus are pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, IgA pemphigus, and paraneoplastic pemphigus. Pemphigus is rare. Pemphigus vulgaris is the most common form of pemphigus. However, in certain areas, particularly places where an endemic form of pemphigus foliaceus occurs, pemphigus foliaceus is more prevalent. The formation of intraepidermal blisters seen in pemphigus occurs due to an immune response that results in the deposition of autoantibodies against epidermal cell surface antigens within the epithelium of mucous membranes or skin. The mechanism by which acantholysis occurs is not fully understood. Pemphigus vulgaris is generally a more serious illness than pemphigus foliaceus. Patients with pemphigus vulgaris often present with widespread mucocutaneous blisters and erosions. Skin blisters in pemphigus foliaceus tend to occur in a seborrheic distribution. Compared to pemphigus vulgaris, blisters in pemphigus foliaceus are more superficial. Vesicles, pustules, and crusts on the skin are common features of IgA pemphigus. Skin lesions may appear in an annular, circinate, or herpetiform distribution. The diagnosis of pemphigus is based on the recognition of consistent clinical, histological, and direct immunofluorescence (DIF) findings, as well as the detection of circulating IgG and IgA autoantibodies against cell surface antigens in serum. Laboratory studies are useful in distinguishing pemphigus from other bullous and erosive diseases. **Conclusion:** Pemphigus vulgaris is a rare and serious autoimmune disease in which blisters of various sizes appear on the skin and lining of the mouth and other mucous membranes. Pemphigus vulgaris occurs when the immune system mistakenly attacks proteins in the surface layers of the skin.



**Keywords:** Pathogenesis; Clinical Manifestations; Diagnosis; Pemphigus.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Instituição afiliada –1 -Médico, Ucebol- Universidad Cristina de Bolívia; 2 -Médico, FOM-Faculdade de Odontologia de Manaus; 3- Médica, Unimax - Centro Universitário Max Planck do Grupo Unieduk; 4- Médica, Centro universitário Fametro; 5 -Médico, Faculdade São Leopoldo Mandic.

**DOI:**

**Autor correspondente:** *Thiago Franceschini Fliegner* - [cmaganhinmed@gmail.com](mailto:cmaganhinmed@gmail.com)

## INTRODUÇÃO

Pênfigo é definido como um grupo de distúrbios bolhosos com risco de vida caracterizados por acantólise (perda de adesão de queratinócitos a queratinócitos) que resulta na formação de bolhas intraepiteliais em membranas mucosas e pele [ 1 ]. O processo de acantólise é induzido pela ligação de autoanticorpos circulantes de imunoglobulina G (IgG) a moléculas de adesão intercelular [ 1-3 ]. Pacientes com pênfigo desenvolvem erosões da mucosa e/ou bolhas flácidas, erosões ou pústulas na pele. As quatro principais entidades do grupo do pênfigo incluem o pênfigo vulgar, o pênfigo foliáceo, o pênfigo da imunoglobulina A (IgA) e o pênfigo paraneoplásico. As diferentes formas de pênfigo são distinguidas por suas características clínicas, autoantígenos associados e achados laboratoriais [ 4,5 ].

As características comuns dos principais tipos de pênfigo são revisadas brevemente abaixo.

- Pênfigo vulgar: Envolvimento da mucosa ou da mucosa e da pele, bolhas acantolíticas suprabasais, autoanticorpos IgG contra desmogleína 3 ou desmogleína 1 e desmogleína 3. Variantes clínicas – Pênfigo vegetante, pênfigo herpetiforme
- Pênfigo foliáceo: Envolvimento cutâneo apenas, bolhas acantolíticas subcorneanas, autoanticorpos IgG contra desmogleína 1. Variantes clínicas – Pênfigo foliáceo endêmico, (fogo selvagem), pênfigo eritematoso (síndrome de Senear-Usher), pênfigo herpetiforme.
- Pênfigo IgA- Subtipos –Vesículas ou pústulas agrupadas e placas eritematosas com crostas, bolhas acantolíticas subcórneas ou intraepidérmicas, autoanticorpos contra desmocolina 1 no pênfigo IgA do tipo dermatose pustulosa subcórnea. [6].
- Pênfigo paraneoplásico - Estomatite extensa e intratável e achados cutâneos variáveis com exantemas multiformes, doença neoplásica associada, bolhas acantolíticas suprabasais, autoanticorpos contra desmoplaquininas ou outros antígenos desmossômicos.

O pênfigo vulgar, que representa a forma mais comum de pênfigo, é uma doença rara. Embora o pênfigo vulgar ocorra em todo o mundo, a frequência é influenciada pela localização geográfica e etnia. Taxas de incidência entre 0,1 e 0,5 por 100.000 pessoas por ano foram relatadas com mais frequência; no entanto, taxas mais altas foram documentadas em certas populações [ 7 ]. Indivíduos com ascendência judaica (particularmente judeus asquenazes) e habitantes da Índia, sudeste da Europa e Oriente Médio têm o maior risco de pênfigo vulgar [ 8 ].

Na maioria das localizações geográficas, o pênfigo vulgar é mais comum do que o pênfigo foliáceo. No entanto, em certos locais, como o Norte da África e a América do Sul, a prevalência do pênfigo foliáceo excede o pênfigo vulgar [ 9 ]. O pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem) contribui para a maior taxa de pênfigo foliáceo em alguns desses países. Em uma região endêmica no estado de Mato Grosso do Sul, no Brasil, a prevalência do pênfigo foliáceo em meados da década de 1990 foi de cerca de 3 por cento [ 10 ]. Uma forma endêmica de pênfigo vulgar também foi relatada em um pequeno número de pacientes residentes em uma região endêmica de pênfigo foliáceo no Brasil [ 11 ].

O pênfigo geralmente ocorre em adultos, com uma idade média de início de 40 a 60 anos para o pênfigo vulgar e o pênfigo foliáceo não endêmico [ 12,13 ]. O pênfigo é raro em crianças, com exceção do pênfigo foliáceo endêmico, que frequentemente afeta crianças e adultos jovens em áreas endêmicas [ 14 ]. O pênfigo neonatal é uma forma transitória rara de pênfigo que ocorre como consequência da transmissão placentária de autoanticorpos para o feto de uma mãe com a doença.

No geral, a proporção sexual para pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo parece ser equivalente ou quase equivalente [ 15 ]. No entanto, alguns estudos encontraram grandes desequilíbrios na distribuição sexual, como um estudo que encontrou uma proporção de 4:1 de mulheres para homens com pênfigo foliáceo na Tunísia [ 16 ] e um estudo que encontrou uma proporção de 19:1 de homens para mulheres em uma localização endêmica na Colômbia [ 17 ].

O distúrbio pode ocorrer em qualquer idade e pode ser ligeiramente mais comum em mulheres [6]. O pênfigo paraneoplásico é raro. O distúrbio é mais comumente visto em adultos de meia-idade, mas também pode ocorrer em crianças.

Ressalta-se o objetivo em discutir a patogênese, manifestações clínicas e diagnóstico do pênfigo.

## **METODOLOGIA**

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre pênfigo: "Pathogenesis", "Clinical Manifestations", "Diagnosis" AND "Pemphigus", com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a dermatologia, com referências teóricas em caminhos conceituais e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a março de 2024, com descritores em inglês "Pathogenesis", "Clinical Manifestations", "Diagnosis" AND "Pemphigus" e correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 123 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO:**

O pênfigo compreende um grupo de doenças bolhosas autoimunes que são caracterizadas por acantólise histológica (perda de adesão célula a célula) e bolhas na mucosa e/ou na pele. Os quatro principais tipos de pênfigo são pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, pênfigo IgA e pênfigo paraneoplásico. A formação de bolhas intraepidérmicas observada no pênfigo ocorre devido a uma resposta imune que resulta na deposição de autoanticorpos contra antígenos da superfície celular epidérmica dentro do epitélio das membranas mucosas ou da pele. O mecanismo pelo qual a acantólise ocorre não é totalmente compreendido.

Quase todos os pacientes com pênfigo vulgar desenvolvem envolvimento da mucosa. A cavidade oral é o local mais comum de lesões da mucosa e frequentemente representa o local inicial da doença [ 18-22 ]. As membranas mucosas em outros locais também são frequentemente afetadas, incluindo a conjuntiva, nariz, esôfago, vulva, vagina, colo do útero e ânus [ 23 ]. Em mulheres com envolvimento cervical, os achados histológicos do pênfigo vulgar podem ser confundidos com displasia cervical em esfregaços de Papanicolau [ 24 ].

Como as bolhas mucosas sofrem erosão rapidamente, as erosões são frequentemente os únicos achados clínicos. A mucosa bucal e a mucosa palatina são os locais mais comuns para o desenvolvimento de lesões na cavidade oral [ 25-30 ].

A dor associada ao envolvimento da mucosa do pênfigo vulgar pode ser grave. A dor oral é frequentemente aumentada pela mastigação e deglutição, o que pode resultar em má alimentação, perda de peso e desnutrição.

A maioria dos pacientes também desenvolve envolvimento cutâneo manifestando-se como bolhas flácidas em pele de aparência normal ou eritematosa. As bolhas rompem-se facilmente, resultando em erosões dolorosas que sangram facilmente. O prurido geralmente está ausente. Embora qualquer local cutâneo possa ser afetado, as palmas das mãos e as solas geralmente são poupadas. O sinal de Nikolsky (indução de bolhas por pressão mecânica na borda de uma bolha ou na pele normal) geralmente pode ser provocado [31-35 ].

Raramente, o envolvimento da membrana mucosa não é observado, apesar da presença de autoanticorpos circulantes para desmogleína 1 e desmogleína 3 [ 36-40 ]. O termo "pênfigo vulgar do tipo cutâneo" é usado para se referir a esta apresentação da doença.

Outras apresentações clínicas incomuns do pênfigo vulgar incluem:

- Pênfigo vegetante – Pacientes com pênfigo vegetante apresentam placas vegetantes compostas de tecido de granulação excessivo e crostas. As áreas intertriginosas, couro cabeludo e face são os locais mais comuns para essas lesões. Duas apresentações clínicas de pênfigo vegetante foram descritas [ 41-44 ]. No pênfigo vegetante de Neumann , as placas vegetantes evoluem de lesões típicas de pênfigo vulgar. O pênfigo vegetante de Hallopeau é uma forma mais branda de pênfigo vegetante em que as placas vegetantes não são precedidas por bolhas. As lesões do pênfigo vegetante de Hallopeau geralmente são encontradas em áreas intertriginosas.

- Pênfigo herpetiforme - Pênfigo herpetiforme (também conhecido como pênfigo herpetiforme) é um termo que descreve o pênfigo vulgar ou pênfigo foliáceo que se manifesta com placas urticariformes e vesículas cutâneas dispostas em um padrão herpetiforme ou anular [45-50]. Prurido está frequentemente presente. O envolvimento da mucosa é incomum. As características clínicas do pênfigo vulgar induzido por medicamentos são semelhantes às da doença idiopática.

- Pênfigo foliáceo - O pênfigo foliáceo é uma variante superficial do pênfigo que se apresenta com lesões cutâneas. As membranas mucosas são tipicamente poupadas [1].

O pênfigo foliáceo geralmente se desenvolve em uma distribuição seborreica. O couro cabeludo, a face e o tronco são locais comuns de envolvimento. As lesões cutâneas geralmente consistem em pequenas bolhas superficiais dispersas que evoluem rapidamente para erosões escamosas e crostosas. O sinal de Nikolsky frequentemente está presente [ 13 ]. As lesões cutâneas podem permanecer localizadas ou podem coalescer para cobrir grandes áreas da pele. Ocasionalmente, o pênfigo foliáceo progride para envolver toda a superfície da pele como uma eritrodermia esfoliativa [ 51-55 ]. Dor ou sensações de queimação frequentemente acompanham as lesões cutâneas. Sintomas sistêmicos geralmente estão ausentes.

As variantes clínicas do pênfigo foliáceo incluem:

- Pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem) – O pênfigo foliáceo endêmico apresenta características clínicas semelhantes à forma idiopática da doença [ 13 ]. Acredita-se que um gatilho ambiental seja responsável por essa variante da doença.

- Pênfigo eritematoso (síndrome de Senear-Usher) – Este termo pênfigo eritematoso é usado para descrever o pênfigo foliáceo localizado na região malar da face [ 12 ]. Historicamente, o termo era usado para se referir a pacientes que exibiam achados de imunofluorescência consistentes com pênfigo, bem como características laboratoriais de lúpus eritematoso sistêmico. No entanto, o termo não é mais usado dessa maneira.

As manifestações clínicas do pênfigo foliáceo induzido por medicamentos são semelhantes às da doença idiopática.

- Pênfigo IgA - Tanto a dermatose pustulosa subcórnea quanto a dermatose neutrofílica intraepidérmica de pênfigo IgA são caracterizadas pelo desenvolvimento subagudo de vesículas que evoluem para pústulas [ 6 ]. As vesículas e pústulas são geralmente, mas nem sempre, acompanhadas por placas eritematosas. Um padrão herpetiforme, anular ou circinado pode estar presente [ 6,56 ].

O tronco e as extremidades proximais são locais comuns de envolvimento. O couro cabeludo, a pele pós-auricular e as áreas intertriginosas são locais menos comuns para o desenvolvimento da lesão [ 6,57 ]. Prurido pode ou não estar presente. As membranas mucosas geralmente são poupadas.

O tipo de dermatose pustulosa subcorneana do pênfigo IgA é clinicamente semelhante à dermatose pustulosa subcorneana clássica (doença de Sneddon-Wilkinson). Estudos de imunofluorescência são necessários para distinguir essas doenças.

- Pênfigo paraneoplásico - O pênfigo paraneoplásico (também conhecido como síndrome multiorgânica autoimune paraneoplásica) é uma síndrome multiorgânica autoimune associada à doença neoplásica [ 27 ]. Normalmente, os pacientes sofrem de envolvimento mucoso grave e

agudo com estomatite extensa e intratável. As manifestações cutâneas são variáveis e incluem bolhas, erosões e lesões liquenoides que podem se assemelhar a outras doenças bolhosas autoimunes, eritema multiforme, doença do enxerto versus hospedeiro ou líquen plano. O envolvimento pulmonar com risco de vida consistente com bronquiolite obliterante também pode ser visto [ 58-60 ].

- Pênfigo neonatal - O pênfigo neonatal é uma condição transitória rara na qual os neonatos desenvolvem bolhas devido à transmissão placentária de autoanticorpos de uma mãe com pênfigo. O pênfigo vulgar neonatal ocorre com mais frequência do que o pênfigo foliáceo neonatal [61-65]. Os achados clínicos, histológicos e de imunofluorescência direta do pênfigo neonatal são consistentes com o pênfigo. A imunofluorescência indireta foi positiva na maioria dos casos relatados [66]. As manifestações da doença geralmente se resolvem em três semanas.

#### **- Diagnóstico**

O diagnóstico de pênfigo é baseado no reconhecimento de achados clínicos, histológicos e de imunofluorescência direta (DIF) consistentes, bem como na detecção de autoanticorpos IgG e IgA circulantes contra antígenos de superfície celular no soro.

Pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo — Além de um exame completo das superfícies cutâneas e mucosas, a avaliação clínica deve incluir uma revisão dos medicamentos do paciente, uma vez que estudos clínicos e laboratoriais não podem distinguir de forma confiável entre pênfigo idiopático e pênfigo induzido por medicamentos. Além disso, os pacientes que podem ter pênfigo vulgar devem ser questionados sobre sintomas oculares, rouquidão, disfagia, disúria e dispareunia para avaliar sintomas sugestivos de envolvimento da membrana mucosa extraoral. Nosso trabalho laboratorial padrão para pacientes com achados clínicos sugestivos de pênfigo vulgar ou foliáceo inclui:

- Uma biópsia de pele ou mucosa lesional para coloração de rotina de hematoxilina e eosina (H&E)
- Uma biópsia de pele ou mucosa perilesional para DIF
- Coleta de soro para detecção de autoanticorpos por ensaio imunoenzimático (ELISA) e imunofluorescência indireta (IFI)

- Sorologia: IIF e ELISA são estudos sorológicos que podem detectar autoanticorpos circulantes que se ligam a antígenos de superfície de células epiteliais. Em pacientes com resultados positivos de DIF, esses testes são usados para dar suporte adicional ao diagnóstico de pênfigo [ 61-63 ].

- Imunofluorescência indireta: Mais de 80 por cento dos pacientes com pênfigo vulgar ou pênfigo foliáceo têm anticorpos circulantes detectáveis por IIF [ 61 ]. O substrato usado influencia a sensibilidade do teste [ 60 ]. O esôfago do macaco é o substrato preferido para o diagnóstico de pênfigo vulgar. Em contraste, a pele humana normal e o esôfago de porquinho da índia são os substratos mais sensíveis para o diagnóstico de pênfigo foliáceo. Em ambos os distúrbios, depósitos de IgG são encontrados intercelularmente. A IIF não pode ser usada para distinguir entre essas doenças. [ 64-66 ].

- Ensaio imunoenzimático: ELISA para anticorpos IgG para desmogleína 1 e desmogleína 3 está disponível comercialmente. O ELISA é mais sensível e específico do que o IIF para o diagnóstico de pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo [66]. A sensibilidade do ELISA excede 90 por cento [ 67-70 ].

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O pênfigo é uma doença autoimune bolhosa, rara, grave e não contagiosa caracterizada pelo aparecimento de bolhas na pele e nas membranas mucosas. Atinge entre 0,5 e 3 em cada 100 000 habitantes, sendo mais comum na região do mar Mediterrâneo e em adultos e idosos. Também ocorre noutros mamíferos. Assim como outras doenças autoimunes, o pênfigo vulgar na língua

faz com que o sistema imunológico do paciente combata as próprias células. Ao atacar e destruir tais células, começam surgir as bolhas e feridas, principais características dessa condição.

O pênfigo vulgar ocorre quando o sistema imunológico ataca erroneamente as proteínas nas camadas superficiais da pele. As pessoas apresentam bolhas graves na boca e em outras áreas do corpo e, às vezes, camadas da pele descamam.

O tratamento é com corticoides, às vezes, outras terapias imunossupressoras. Bolhas são elevações contendo líquido com diâmetro  $\geq 10$  mm. O pênfigo vulgar geralmente ocorre em pacientes de meia-idade, afetando proporcionalmente homens e mulheres. Os casos relatados em crianças são raros.

## REFERÊNCIAS

1. Mihai S, Sitaru C. Imunopatologia e diagnóstico molecular de doenças bolhosas autoimunes. *J Cell Mol Med* 2007; 11:462.
2. Sitaru C, Zillikens D. Mecanismos de indução de bolhas por autoanticorpos. *Exp Dermatol* 2005; 14:861.
3. Hertl M, Eming R, Veldman C. Controle de células T em doenças de pele bolhosas autoimunes. *J Clin Invest* 2006; 116:1159.
4. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pênfigo. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17026.
5. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pênfigo: Estratégias terapêuticas atuais e futuras. *Front Immunol* 2019; 10:1418.
6. Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, et al. Pênfigo IgA. *Clin Dermatol* 2011; 29:437.
7. Kneisel A, Hertl M. Doenças bolhosas autoimunes da pele. Parte 1: Manifestações clínicas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9:844.
8. Kridin K. Grupo de pênfigo: visão geral, epidemiologia, mortalidade e comorbidades. *Immunol Res* 2018; 66:255.
9. Meyer N, Misery L. Considerações geoepidemiológicas do pênfigo autoimune. *Autoimmun Rev* 2010; 9:A379.
10. Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH, et al. Um foco ativo de alta prevalência de fogo selvagem em uma reserva ameríndia no Brasil. Grupo Cooperativo de Pesquisa do Fogo Selvagem. *J Invest Dermatol* 1996; 107:68.
11. Rocha-Alvarez R, Ortega-Loayza AG, Friedman H, et al. Pênfigo vulgar endêmico. *Arco Dermatol* 2007; 143:895.
12. Joly P, Litrowski N. Grupo pênfigo (vulgar, vegetante, foliáceo, herpetiforme, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011; 29:432.
13. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnóstico e características clínicas do pênfigo foliáceo. *Dermatol Clin* 2011; 29:405.
14. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, et al. Pênfigo foliáceo endêmico (Fogo Selvagem): II. Estudos epidemiológicos atuais e históricos. *J Invest Dermatol* 1989; 92:4.
15. Brenner S, Wohl Y. Uma pesquisa sobre diferenças sexuais em 249 pacientes com pênfigo e possíveis explicações. *Skinmed* 2007; 6:163.
16. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, et al. Epidemiologia comparativa do pênfigo na Tunísia e na França: incidência incomum de pênfigo foliáceo em mulheres jovens tunisianas. *J Invest Dermatol* 1995; 104:302.
17. Abrèu-Velez AM, Hashimoto T, Bollag WB, et al. Uma forma única de pênfigo endêmico no norte da Colômbia. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:599.
18. Stanley JR, Amagai M. Pênfigo, impetigo bolhoso e síndrome da pele escaldada estafilocócica. *N Engl J Med* 2006; 355:1800.
19. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pênfigo: uma revisão abrangente sobre patogênese, apresentação clínica e novas abordagens terapêuticas. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54:1.
20. Hu CH, Michel B, Schiltz JR. Acantólise epidérmica induzida in vitro por autoanticorpo de pênfigo. Um estudo ultraestrutural. *Am J Pathol* 1978; 90:345.
21. Schiltz JR, Michel B. Produção de acantólise epidérmica em pele humana normal in vitro pela fração IgG do soro do pênfigo. *J Invest Dermatol* 1976; 67:254.
22. Schiltz JR, Michel B, Papay R. Interação de anticorpos de pênfigo com células epidérmicas humanas em cultura. *J Clin Invest* 1978; 62:778.



23. Supapannachart N, Mutasim DF. A distribuição do antígeno do pênfigo IgA na pele humana e o papel dos anticorpos anti-superfície celular IgA na indução de acantólise intraepidérmica. *Arch Dermatol* 1993; 129:605.
24. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, et al. Indução de pênfigo em camundongos neonatais por transferência passiva de IgG de pacientes com a doença. *N Engl J Med* 1982; 306:1189.
25. Ding X, Diaz LA, Fairley JA, et al. Os autoanticorpos anti-desmogleína 1 em soros de pênfigo vulgar são patogênicos. *J Invest Dermatol* 1999; 112:739.
26. Roscoe JT, Diaz L, Sampaio SA, et al. Autoanticorpos brasileiros contra pênfigo foliáceo são patogênicos para camundongos BALB/c por transferência passiva. *J Invest Dermatol* 1985; 85:538.
27. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Pênfigo paraneoplásico. Uma doença mucocutânea autoimune associada à neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323:1729.
28. Futamura S, Martins C, Rivitti EA, et al. Estudos ultraestruturais de acantólise induzida in vivo por transferência passiva de IgG de pênfigo foliáceo endêmico (Fogo Selvagem). *J Invest Dermatol* 1989; 93:480.
29. Amagai M, Hashimoto T, Shimizu N, Nishikawa T. Absorção de autoanticorpos patogênicos pelo domínio extracelular do antígeno do pênfigo vulgar (Dsg3) produzido pelo baculovírus. *J Clin Invest* 1994; 94:59.
30. Amagai M, Hashimoto T, Green KJ, et al. Imunoadsorção específica de antígeno de autoanticorpos patogênicos em pênfigo foliáceo. *J Invest Dermatol* 1995; 104:895.
31. Waschke J. O desmossoma e o pênfigo. *Histochem Cell Biol* 2008; 130:21.
32. Getsios S, Waschke J, Borradori L, et al. Da sinalização celular a novos conceitos terapêuticos: reunião internacional sobre pênfigo sobre avanços na pesquisa e terapia do pênfigo. *J Invest Dermatol* 2010; 130:1764.
33. Grando SA. Autoimunidade do pênfigo: hipóteses e realidades. *Autoimunidade* 2012; 45:7.
34. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, et al. O fenótipo clínico do pênfigo é definido pelo perfil de autoanticorpos anti-desmogleína. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:167.
35. Ding X, Aoki V, Mascaro JM Jr, et al. Pênfigo vulgar mucoso e mucocutâneo (generalizado) mostram perfis distintos de autoanticorpos. *J Invest Dermatol* 1997; 109:592.
36. Amagai M, Karpati S, Prussick R, et al. Autoanticorpos contra o domínio de ligação amino-terminal semelhante à caderina do antígeno do pênfigo vulgar são patogênicos. *J Clin Invest* 1992; 90:919.
37. Bhol K, Natarajan K, Nagarwalla N, et al. Correlação da especificidade do peptídeo e subclasse de IgG com autoanticorpos patogênicos e não patogênicos no pênfigo vulgar: um modelo para autoimunidade. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:5239.
38. Hudemann C, Maglie R, Llamazares-Prada M, et al. Anticorpos IgG específicos para desmocolina 3 humana são patogênicos em um modelo de camundongo transgênico HLA classe II humanizado de pênfigo. *J Invest Dermatol* 2022; 142:915.
39. Rock B, Martins CR, Theofilopoulos AN, et al. O efeito patogênico dos autoanticorpos IgG4 no pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem). *N Engl J Med* 1989; 320:1463.
40. Funakoshi T, Lunardon L, Ellebrecht CT, et al. Enriquecimento de IgG4 sérico total em pacientes com pênfigo. *Br J Dermatol* 2012; 167:1245.
41. Golinski ML, Lemieux A, Maho-Vaillant M, et al. A diversidade de subclasses de IgG anti-DSG3 sérica tem um grande impacto na atividade do pênfigo e é preditiva de recidivas após tratamento com rituximabe. *Front Immunol* 2022; 13:849790.
42. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, et al. Explicações para a localização clínica e microscópica de lesões em pênfigo foliáceo e vulgar. *J Clin Invest* 1999; 103:461.
43. Sardana K, Garg VK, Agarwal P. Existe uma necessidade emergente de modificar a teoria de compensação de desmogleína no pênfigo com base em dados de Dsg ELISA e mecanismos patogênicos alternativos? *Br J Dermatol* 2013; 168:669.
44. Jamora MJ, Jiao D, Bystryn JC. Anticorpos para desmogleína 1 e 3, e o fenótipo clínico do pênfigo vulgar. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:976.
45. Mao X, Nagler AR, Farber SA, et al. Autoimunidade à desmocolina 3 no pênfigo vulgar. *Sou J Pathol* 2010; 177:2724.
46. Rafei D, Müller R, Ishii N, et al. Autoanticorpos IgG contra desmocolina 3 em soros de pênfigo induzem perda de adesão de queratinócitos. *Am J Pathol* 2011; 178:718.
47. Müller R, Heber B, Hashimoto T, et al. Autoanticorpos contra desmocolinas em pacientes europeus com pênfigo. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:898.
48. Tateishi C, Tsuruta D, Nakanishi T, et al. Pênfigo herpetiforme positivo para anticorpo antidesmocolina-1, negativo para anticorpo antidesmogleína. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:e8.



49. Kljuic A, Bazzi H, Sundberg JP, et al. Desmogleína 4 na diferenciação do folículo piloso e adesão epidérmica: evidências de hipotricose hereditária e pênfigo vulgar adquirido. *Cell* 2003; 113:249.
50. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Anticorpo de pênfigo vulgar identifica penfaxina. Uma nova molécula semelhante à anexina de queratinócitos que se liga à acetilcolina. *J Biol Chem* 2000; 275:29466.
51. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Novo receptor de acetilcolina alfa9 humano que regula a adesão de queratinócitos é alvo da autoimunidade do Pênfigo vulgar. *Am J Pathol* 2000; 157:1377.
52. Nguyen VT, Ndoye A, Shultz LD, et al. Anticorpos contra antígenos de queratinócitos diferentes de desmogleínas 1 e 3 podem induzir lesões semelhantes ao pênfigo vulgar. *J Clin Invest* 2000; 106:1467.
53. Nagasaka T, Nishifuji K, Ota T, et al. Definindo o envolvimento patogênico da desmogleína 4 no pênfigo e na síndrome da pele escaldada estafilocócica. *J Clin Invest* 2004; 114:1484.
54. Hashimoto T. Imunopatologia do pênfigo IgA. *Clin Dermatol* 2001; 19:683.
55. Hashimoto T, Kiyokawa C, Mori O, et al. A desmogleína 1 humana (Dsc1) é um autoantígeno para o tipo de dermatose pustulosa subcórnea do pênfigo IgA. *J Invest Dermatol* 1997; 109:127.
56. Hashimoto T, Komai A, Futei Y, et al. Detecção de autoanticorpos IgA para desmogleínas por um ensaio imunoenzimático: a presença de novos subtipos menores de pênfigo IgA. *Arch Dermatol* 2001; 137:735.
57. Hashimoto T, Teye K, Ishii N. Estudos clínicos e imunológicos de 49 casos de vários tipos de dermatose IgA intercelular e 13 casos de dermatose pustulosa subcorneana clássica examinados na Universidade Kurume. *Br J Dermatol* 2017; 176:168.
58. Prost C, Intrator L, Wechsler J, et al. Autoanticorpos IgA ligam-se ao antígeno do pênfigo vulgar em um caso de dermatose IgA neutrofílica intraepidérmica. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:846.
59. Wang J, Kwon J, Ding X, et al. Autoanticorpos IgA1 não secretores visando o componente desmossômico desmogleína 3 na dermatose IgA neutrofílica intraepidérmica. *Am J Pathol* 1997; 150:1901.
60. Kárpáti S, Amagai M, Liu WL, et al. Identificação de desmogleína 1 como autoantígeno em um paciente com dermatose IgA neutrofílica intraepidérmica do tipo pênfigo IgA. *Exp Dermatol* 2000; 9:224.
61. Ishii N, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T. Imunolocalização de autoantígenos alvo em pênfigo IgA. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:62.
62. Firooz A, Mazhar A, Ahmed AR. Prevalência de doenças autoimunes em familiares de pacientes com pênfigo vulgar. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:434.
63. Abida O, Kallel-Sellami M, Joly P, et al. Anticorpos anti-desmogleína 1 em indivíduos saudáveis, aparentados e não aparentados, e pacientes com pênfigo foliáceo em áreas endêmicas e não endêmicas da Tunísia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1073.
64. Brautbar C, Moscovitz M, Livshits T, et al. HLA-DRw4 em pacientes com pênfigo vulgar em Israel. *Tissue Antigens* 1980; 16:238.
65. Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, et al. Haplótipos do complexo de histocompatibilidade principal e genes de classe II em pacientes não judeus com pênfigo vulgar. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:5056.
66. Szafer F, Brautbar C, Tzfon E, et al. Detecção de polimorfismos de comprimento de fragmento de restrição específicos da doença em pênfigo vulgar ligado aos alelos DQw1 e DQw3 da região HLA-D. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:6542.
67. Sinha AA, Brautbar C, Szafer F, et al. Um alelo beta HLA DQ recentemente caracterizado associado ao pênfigo vulgar. *Science* 1988; 239:1026.
68. Miyagawa S, Higashimine I, Iida T, et al. Os alelos HLA-DRB1\*04 e DRB1\*14 estão associados à suscetibilidade ao pênfigo entre japoneses. *J Invest Dermatol* 1997; 109:615.
69. Lombardi ML, Mercurio O, Ruocco V, et al. Alelos comuns de antígenos leucocitários humanos em pacientes italianos com pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo. *J Invest Dermatol* 1999; 113:107.
70. Petzl-Erler ML, Santamaria J. Os genes HLA de classe II controlam a suscetibilidade e a resistência ao pênfigo foliáceo brasileiro (fogo selvagem)? *Tissue Antigens* 1989; 33:408.