

# *Pénfigo foliáceo endémico*

## *Situación en Colombia*

Ana María Abréu

**E**l pénfigo foliáceo endémico (PFE) pertenece al grupo de los pénfigos (enfermedades ampollosas inmunológicas cutáneas y algunas veces intramucosas). Se caracteriza por la formación de acantólisis intraepidérmica, producida por la reacción de anticuerpos de tipo IgG4 contra una glicoproteína constitutiva de los desmosomas, denominada desmogleína-I.

La enfermedad se presenta en forma esporádica (uno/millón de habitantes/año) en países no tropicales. La presentación en forma endémica es de seis afectados/millón/año, en países como Brasil, Venezuela, Perú, El Salvador, Ecuador, Túnez y Colombia. En Brasil se ha caracterizado mejor la enfermedad; allí se conocen desde el siglo XIX varios focos endémicos, con un número aproximado de 15.000 personas afectadas.

En una de las más grandes series de pacientes estudiadas en Brasil, se informó una correlación significativa ( $p = 0,005$ ) entre la enfermedad y diferentes formas alélicas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH): B16, B24, B26, DRI y DRB\*01120, lo cual indica que existe una susceptibilidad genética a la presentación de la misma.

La existencia de focos endémicos en Brasil hace sospechar que existen factores de índole ambiental que pueden desencadenar el PFE. Se ha tratado de aso-

ciar esta entidad con la picadura crónica por mosquitos del género *Simulium pruinosum*, además de otros factores como la exposición a radiaciones ultravioleta (RUV), ácaros, virus y metales pesados, aunque hasta el momento no se ha encontrado una asociación directa con ninguno de éstos.

En Colombia se han encontrado dos focos de la enfermedad, al parecer con diferente comportamiento clínico y epidemiológico. El primero fue descrito en una población del nordeste del departamento de Antioquia (El Bagre-Nechí). En éste se encontró predominio en hombres, dedicados a labores de agricultura o minería, con un rango de edad entre 40 y 60 años. El segundo foco se describió en indígenas de la Amazonia y la Orinoquía, en el cual la frecuencia fue igual en los dos sexos y la edad de la mayoría de los afectados oscilaba entre la primera y tercera décadas. Se ha informado la enfermedad en otras regiones del país, aunque no se cuenta con los registros epidemiológicos adecuados.

Uno de los puntos más interesantes para el estudio del PFE es que hasta el momento constituye la única patología autoinmune endémica en el mundo. Lo ante-

---

Dra. Ana María Abréu Vélez: Dermatóloga, Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medical College of Wisconsin, Department of Dermatology MACC Fund. Research Center 8701 Watertown Plank Road Post Office Box 26509. Milwaukee, Wisconsin (USA).

rior la hace muy interesante para el estudio de la interrelación entre el sistema inmune y el medio ambiente. Además, es de las pocas enfermedades autoinmunes reproducibles en modelos murinos en forma pasiva, lo cual constituye una buena herramienta para la investigación científica.

El PFE puede ser controlable con drogas como los glucocorticoides y antisolares y en los casos más severos con ciclofosfamida y metotrexate. En algunos casos se ha descrito su curación clínica e inmunológica. En la era previa al uso de los glucocorticoides la mortalidad alcanzaba casi 60%.

El grupo de enfermedades ampollas cutáneas de etiología inmunológica está constituido por los pénfigos, la dermatitis herpetiforme de Duhring, el herpes gestacional, las epidermolisis ampollas y el pénfigo inducido por drogas (1).

Dentro del grupo de los pénfigos se encuentran el pénfigo vulgar, con sus dos formas vegetantes (Neumann y Hallopeau) y el foliáceo con sus tres subtipos: seborreico (Seneary-Usher), esporádico (o de Cazanave) y endémico (1-7).

Los pénfigos son enfermedades cuya incidencia oscila entre 0.5 y 3.2 casos por millón de habitantes/año. Se pueden presentar desde los tres hasta los 89 años de edad y afectan por igual a ambos sexos (2).

La principal forma de clasificación se basa en el nivel de las ampollas dentro de la epidermis; el pénfigo superficial ha sido denominado *foliáceo*, debido a que la acantólisis se presenta principalmente a nivel del estrato epidérmico granuloso (6).

Existen tres variedades de pénfigo foliáceo: de Cazanave o esporádico (un afectado/millón/año), el Seneary Usher o pénfigo seborreico (el cual presenta marcadores lúpicos positivos) y el pénfigo foliáceo endémico (PFE), también denominado "fuego salvaje" (FS) y cuya incidencia en los focos de Brasil es de seis afectados por millón de habitantes/año (1).

El PFE se ha presentado en forma endémica en países como Brasil, Bolivia, Paraguay, Perú, Argentina, El Salvador, Venezuela, Túnez y Colombia (6, 8). Los focos brasileiros fueron descritos desde el siglo XIX en los estados de Mato Grosso, Paraná, Sao Paulo, Minas Gerais y Goiás (selva húmeda tropical), localizados entre 45° y 60° de latitud este, 5° y 25° de longitud sur, en regiones con una altitud de 500 a 800 metros sobre el nivel del mar (6, 9, 10).

El PFE es raro en altitudes por debajo de 400 metros o por encima de 1.000 metros sobre el nivel del mar y también en el área del Océano Pacífico. En las zonas donde existen focos endémicos de la enfermedad la pluviosidad fluctúa entre 200 y 2.200 mm<sup>3</sup> de precipitación anual y los casos se presentan predominantemente entre noviembre y febrero (2, 6).

En Brasil se ha determinado que los picos de incidencia se presentan hacia el final de la estación lluviosa, cuando las poblaciones de insectos del género *Simulium pruinosum* son más abundantes (11). Se han llevado a cabo una serie de estudios epidemiológicos con estos dípteros de metamorfosis completa -cuyas hembras son las que pican e inoculan proteínas de bajo

peso molecular- y se ha concluido que su hábitat predomina en la proximidad de los ríos, sitio común de vivienda y actividades de los pacientes (11). Además, la distribución geográfica de estos mosquitos concuerda con la de las áreas endémicas de la enfermedad.

En un estudio sobre factores de riesgo asociados con el PFE realizado en Goiania, estado de Goiás (Brasil), se encontró que de cinco factores analizados (picadura de simúlidos, presencia de roedores intradomiciliarios, polvo de cereales, exposición a humo o a polvo relacionados con la remoción de material vegetal y la exposición a insecticidas), únicamente la picadura por simúlidos presentó una asociación significativa con el pénfigo (11).

Varias especies de *Simulium* están comprometidas en la transmisión de oncocercosis y mansonelosis en otros países, en los focos endémicos. La picadura crónica por estos mosquitos desencadena una respuesta inmunológica de la subclase IgG4, la cual predomina en el PFE (11-13).

En Colombia se han realizado algunos estudios en el área de El Bagre por parte del entomólogo Charles Porter, encontrando ciertas especies de simúlidos, específicamente los del complejo *Metallicum* (datos sin publicar).

Por lo anterior se ha sugerido que mosquitos del género *Simulium* puedan tener algún papel en la epidemiología de la enfermedad, bien sea como vector de un "agente infeccioso" o como transportador de sustancias antigénicas sensibilizantes, las cuales inducirían cambios inmunológicos (6, 11).

## Pénfigo foliáceo endémico

Es importante anotar que en el trópico también existe una gran población de anofelinos, pero no se ha detectado que las picaduras crónicas produzcan una respuesta de la clase IgG4 en el humano.

Otro posible factor desencadenante del PFE puede ser el mercurio. En una investigación realizada por la Universidad de Antioquia en aguas de los ríos de El Bagre, Nechí y zonas aledañas, se detectó intoxicación mercurial importante en varios elementos de la cadena trófica, incluyendo al hombre. En esta región se explota la minería y el vertimiento a las fuentes de agua del cianuro y el mercurio (el cual es bioacumulable) utilizados para el beneficio del oro, ha tenido graves repercusiones sobre las biocenosis acuáticas (fuente básica alimentaria en la zona endémica) (14).

Los efectos de la intoxicación con oro, penicilamina y mercurio han sido estudiados en modelos murinos, en los cuales se han encontrado alteraciones inmunes tales como sobreexpresión de moléculas de clase II del CMH en los linfocitos B, hiperinmunoglobulinemia E y G1, aumento de la actividad de interleukina (IL)-4 y disminución de la producción de IL-2. Este es un patrón característico de la activación de células T ayudadoras de tipo Th2 y se ha sugerido que puede representar una alteración de la respuesta inmune causada por químicos o la inducción de modificaciones de las interacciones moleculares en la presentación antigénica, lo cual podría desencadenar eventos de autoinmunidad (15, 16). En un estudio en el que se sometieron diversas cepas de ratones

a intoxicación crónica con mercurio se encontraron autoanticuerpos antinucleolares, antihistonas, antifilarinas y depósitos granulares de IgG en los vasos mesangiales y sistémicos, sin vasculitis sistémica. Se encontraron cepas susceptibles y resistentes al desarrollo de la autoinmunidad. No se encontrarán autoanticuerpos contra la piel o sus componentes (15, 16).

La penicilamina (B,B-dimetilcisteína) puede inducir alteraciones similares a las producidas por el mercurio y el oro; además puede desencadenar pénfigo foliáceo. El mecanismo de acción por el cual la alfa-mercapto-propinilglicina induce las alteraciones inmunológicas, es la quelación del cobre o el intercambio de grupos thiol-disulfuro con la cisteína, creando una mezcla cisteína-penicilamina que altera la estructura original de la proteína. Es posible que esté ocurriendo lo mismo en pacientes con PFE.

Una de las proteínas blanco de las respuestas autoinmunes en el PFE es una molécula de adhesión celular denominada desmogleína-I, lo que hace sospechar un mecanismo patogénico como el descrito previamente (15,16). El mercurio induce fenómenos de autoinmunidad con predominio del fenotipo Th2, patrón de respuesta encontrado en el FS. También se han descrito factores predisponentes de índole inmunogenética para explicar la susceptibilidad a la presentación de la enfermedad. Se conoce que ciertos alelos del HLA confieren resistencia a la misma. Díaz y colaboradores (6) en una revisión de 2.868 pacientes afectados por FS encontraron que en 485 casos había más de un miembro

de una familia afectado y de éstos, 93% tenía algún grado de consanguinidad (padres, hijos y mellizos) y sólo 7% de estos casos familiares ocurrieron en personas sin relación genética (esposos). Los datos anteriores sugieren la presencia de factores genéticos que podrían desempeñar un papel importante en la presentación del pénfigo.

Los estudios de HLA han mostrado mayor frecuencia de HLA-B16 en pacientes menores de dos años de edad y de HLA-A26 y A24 en pacientes de edad avanzada. Unas variedades específicas de alelos HLA-DRI-DW20 (DRB1\*0102) mostraron una alta asociación con FS, con un riesgo relativo de 7.3 (7).

Es importante anotar que los tres factores comunes en todos los focos de PFE descritos en el mundo son: la temperatura ambiental alta, la altura sobre el nivel del mar y la sobreexposición solar.

En humanos la radiación ultravioleta (RUV) induce una severa licuefacción de la membrana basal con infiltrado de predominio mononuclear, en ocasiones con necrosis, acantosis e hiperqueratosis y esclerosis dérmica en estadios terminales, llevando a una alteración en el fenotipo funcional de la células T.

En la práctica dermatológica se conoce una serie de patologías fotoinducidas: el lupus eritematoso sistémico, la erupción solar polimorfa, el hidroma vaccininiforme, el reticuloide actínico, el xeroderma pigmentoso, el liquen y el prúrigo actínicos. La RUV parece tener un efecto inmunosupresor específico.

Experimentalmente las radiaciones UV-A y UV-B alteran la función de las células presentadoras de antígenos, de manera si-

milar a la acción de la radioterapia aplicada en los casos de "enfermedad de injerto contra huésped". En ambos casos la alteración de la habilidad para presentar aloantígenos está asociada a una inadecuada regulación del sistema inmune (15).

Vale la pena tener en cuenta que todos los focos de PFE se encuentran en áreas geográficas muy expuestas al efecto directo de la RUV; pensamos que pueda ser factor etiológico importante. Se ha logrado inducir el pénfigo en ratones neonatos tipo Balb/c de menos de 24 horas de nacidos, por transferencia pasiva de IgG purificada de pacientes con la enfermedad. Al aplicar 1 mg/gramo de peso/día por vía intraperitoneal, las vesículas aparecen 72 horas después de la inyección (17).

El diagnóstico se basa en los criterios clínicos, en la biopsia con coloración de hematoxilina-eosina y en la inmunofluorescencia tanto directa como indirecta. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de ampollas con base eritematosa de predominio en áreas seboreicas, siendo raras las lesiones orales (1). Una subvariedad, el pénfigo eritematoso, también denominado síndrome de Senear-Usher, presenta placas hiperqueratósicas con distribución en mariposa en la cara y áreas seboreicas; en alto porcentaje de los pacientes se pueden encontrar anticuerpos antinucleares y anti-nADN, entre otros. En la Tabla 1 se muestran las principales formas clínicas del PFE (6).

Los hallazgos histopatológicos más importantes en el estadio agudo son la acantólisis y la formación de ampollas subcórneas

e intraepidérmicas con predominio intragranuloso. Se pueden apreciar pliegues y lagunas seguidas por ampollas, en las cuales se pueden encontrar neutrófilos y eosinófilos, con espongirosis (18, 19).

Las lesiones más antiguas o placas hiperqueratósicas (comunes en los estadios crónicos) muestran acantosis y un grado leve de papilomatosis con paraqueratosis e hiperqueratosis, la cual puede estar asociada con taponamiento queratósico de los folículos y aumento de la capa granulosa. Las formas hiperpigmentadas pueden mostrar proliferación melanocítica en la epidermis, incontinencia pigmentaria en la dermis y melanófagos (18, 19). En los estudios de microscopía electrónica se ha encontrado acantólisis de predominio granuloso que se aprecia incluso desde las paredes laterales de las células basales, pasando por el estrato de Malphigi. El estrato córneo forma el techo de las vesículas y el espinoso forma el piso. Se aprecia además una pérdida progresiva de los desmosomas, con retracción de los tonofilamentos en forma perinuclear (19).

En los estudios de inmunofluorescencia directa se aprecia predominantemente depósito de IgG4 y del fragmento C3 del complemento. En la inmunofluorescencia indirecta se encuentra, entre 80 y 90% de los casos, positividad para autoanticuerpos del tipo IgG total, con títulos generalmente bajos (19).

Otro hallazgo inmunohistopatológico importante es la presencia en la piel de pocas células tipo S-100 (Langerhans), las cuales se pueden ver aumentadas cuando hay antígenos externos

A. Presentación clínica
1. Forma localizada (frustra): predomina en áreas seboreicas, con costras amarillo-untuosas. 2. Forma generalizada, es de tres tipos: a. Ampollosa exfoliativa: predominan las ampollas. b. Eritodérmica exfoliativa: la piel se desnuda, llevando a compromiso eritodérmico del paciente. c. Diseminada en placas hiperqueratósicas: también denominada prurigoide con placas gruesas descamantes. 3. Formas hiperpigmentadas: enfermedad inactiva o en remisión; predominan las máculas hiperpigmentadas.
B. Evolución clínica
1. Aguda: seis semanas o menos 2. Crónica: más de seis semanas 3. Recidivante o recurrente: tiende a reaparecer 4. Inactivada o curada: después de un año de curación
<b>Nota:</b> No se conoce la prevalencia de una forma clínica sobre otra, pero sí se sabe que la malnutrición conlleva con mayor frecuencia a los cuadros generalizados.

Tabla 1. Clasificación clínica del "fogo selvagem" (modificado del *J Am Ac Dermatol* 1989; 20: 660).

(especialmente infecciosos), o en reacciones de sensibilidad tóptica a minerales (20).

Los estudios de inmunoelectromicroscopía han permitido apreciar la fijación difusa de anticuerpos antidesmogleína-1, localizados predominantemente alrededor del queratinocito. Llama la atención que la distribución no se circunscribe sólo a la zona anatómica de los desmosomas; este punto es de vital importancia, debido a que se ha identificado la desmogleína-1 como el antígeno del FS (6).

En el PFE los autoantígenos son una o varias glicoproteínas localizadas en las uniones celulares epidérmicas, específicamente desde el estrato de Malpighi hasta la capa granulosa. Su unión con los anticuerpos (IgG4) y, posiblemente, la consecuente respuesta inflamatoria producen acantólisis y originan los signos clínicos típicos de la enfermedad. El calcio puede jugar un papel importante posiblemente como segundo mensajero a nivel intracelular, y el complemento podría desempeñar un papel importante para que se produzca la ruptura intercelular (21), aunque no parece ser un factor fundamental.

Los desmosomas constituyen una de las estructuras más importantes de unión celular en los tejidos epidérmicos, con características morfológicas bien definidas. Están conformados en parte por dos grupos de proteínas: las desmogleínas (DG) y las desmocolinas (DC) (21-23). Las DG son glicoproteínas transmembránicas que poseen un dominio extracelular, uno transmembrana y uno intracitoplasmático. Pertenecen a la familia de las cadherinas (moléculas de

adhesión dependientes del calcio) y constituyen el antígeno en el PFE. Existen tres subtipos de cadherinas humanas: N, E y P; tienen 81% de homología con las cadherinas bovinas, poseen un dominio intracitoplásmico común, asociado directamente con los filamentos intermedios y por tanto con la mácula adherente y los desmosomas. Estas proteínas también han sido identificadas en los discos intercalares del músculo cardíaco (21-23).

La desmogleína-1, el mayor componente glicoproteico de los desmosomas, pertenece a la familia de las cadherinas, pero difiere de éstas porque posee un dominio intracitoplasmático más largo, característica que comparte con la desmogleína-3 y algunas otras moléculas de adhesión celular; este dominio puede estar involucrado en las interacciones con la placa o los filamentos intermedios. La desmogleína-1 posee un dominio intracelular con secuencias repetidas de 29 aminoácidos en conformación de hoja beta antiparalela, seguida de un dominio transmembrana rico en cisteína. Su dominio extracelular posee el sitio de unión para el calcio al igual que las cadherinas. El sitio de reconocimiento de la adhesión celular en la desmogleína-1 es la secuencia argina-alanina-leucina, mientras que en las cadherinas es la secuencia histidina-alanina-valina (21-23).

El tratamiento del PFE se realiza con dosis altas de glucocorticoides tipo metilprednisolona o sus equivalentes. Con prednisona generalmente se inicia con 80 a 120 mg/día y se va reduciendo cada dos o tres semanas, hasta lograr la dosis de mantenimiento. Se han usado con éxito

otras drogas como la ciclofosfamida, bolos de metilprednisolona, metotrexate, penicilamina y sales de oro.

La enfermedad *per se* puede producir complicaciones como enanismo, cataratas, osteoporosis, azoospermia, depresión endógena y cambios en el comportamiento (incluso sin la administración de glucocorticoides) (6).

El pronóstico depende del tipo clínico, siendo peor en las formas generalizadas (6). La mortalidad informada en hospitales de tercer nivel en nuestro medio, debida a la enfermedad o a las complicaciones terapéuticas, es de 14.2% (3).

En Colombia hasta el momento han sido informados dos focos endémicos de PFE. El primero en la zona de El Bagre-Nechí, informado por Yepes en 1983 (4) y Robledo y cols en 1986 (3). Entre 1983 y 1986 en el Servicio de Dermatología del Hospital San Vicente de Paúl, en Medellín, se informaron 21 pacientes con PFE provenientes de las riberas de los ríos El Bagre y Nechí. En este grupo el promedio de edad fue de 44 años y 85% eran de sexo masculino. Los pacientes se dedicaban a la agricultura o alternaban ésta con la minería y el comercio de productos madereros a través del río (3).

De los 21 pacientes del foco de El Bagre-Nechí, 20 tuvieron comprobación histopatológica y a 14 de ellos se les realizaron pruebas de inmunofluorescencia con resultados positivos en 92% de los casos. Durante la hospitalización fallecieron tres por complicaciones del pénfigo o por el efecto adverso de los tratamientos inmunosupresores (3). La

enfermedad tuvo una evolución de uno a 24 meses.

Dado que el pénfigo del área de El Bagre-Nechí fue descrito en pacientes provenientes de la zona, pero no se habían realizado estudios en el área endémica, actualmente se está realizando una investigación por parte de la Universidad de Antioquia, el Medical College of Wisconsin, la empresa Mineros de Antioquia S.A. y el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, con el fin de caracterizar el foco.

El municipio de El Bagre cuenta con 40.000 habitantes aproximadamente en el área urbana y 20.000 en el área rural, según el último censo nacional de 1993. Según esta investigación, parece existir una prevalencia de cuatro casos por 1.000 habitantes y ello da una clara idea de la magnitud del problema.

El segundo foco fue descrito en 1993 por Rodríguez y cols en indígenas de la Amazonia y la Orinoquía (5), donde se evaluaron las historias clínicas y biopsias de 16 indígenas. En esta zona existe un número aproximado de 53.000 habitantes. La prevalencia informada por este grupo de investigadores fue de tres casos por mil habitantes (5). Las biopsias fueron remitidas al grupo de patología del Instituto Nacional de Salud (INS) entre 1981 y 1991. Todos presentaban enfermedad cutánea generalizada, exfoliativa y costrosa con mal estado general; seis de ellos presentaban caquexia. Predominaron las formas ampollas exfoliativas, con alopecia difusa y respeto del área palmo-plantar. La edad promedio de los pacientes fue de 18.6 años con rango entre 7 y 50; 14 eran me-

nores de 25 años; 13 eran mujeres y tres hombres (5).

La prueba de inmunofluorescencia directa fue negativa, posiblemente porque las biopsias se fijaron en formol al 10%.

Epidemiológicamente los pacientes indígenas del foco del Amazonas parecen diferir de los descritos en el foco de El Bagre, especialmente porque eran pescadores nómadas o cultivadores rudimentarios (5). En la Tabla 2 se muestran algunas diferencias entre estos dos focos endémicos; además se comparan con el foco brasilero.

Actualmente se tiene conocimiento de la existencia de esta patología en áreas aledañas al foco de El Bagre, como son Caucasia, Córdoba e incluso en el área del Chocó antioqueño. Lo anterior es de esperar, debido a que nuestro país cuenta con múltiples zonas de selva húmeda tropical o subtropical, con una altitud y latitud correspondientes a las zonas aptas para la presentación de la enfermedad; además existe mucha deforestación, zonas de minería y abundancia de ríos y riachuelos (condiciones descritas para la presentación de la enfermedad).

Dadas las condiciones de pobreza de la mayor parte de las personas que habitan estas áreas marginales de nuestro país y debido a la falta de recursos diagnósticos en sitios rurales, se puede pensar que la enfermedad está siendo subdiagnosticada en Colombia.

Recientemente ha sido descrito un nuevo foco de personas afectadas por PFE en Brasil, en una reservación indígena de los Xavantes, que habitan en el área central, en Mato Grosso. En un futuro cercano se pretende com-

Características	Foco PFBN	Foco fuego salvaje	Focos indígenas colombianos
Edad	44 años	20 años	18.6 años
Sexo	85% hombres	50% hombres	81.25% mujeres
Ocupación	62% agricultores	70% agricultores	Nómadas, pescadores y agricultores % desconocido

Tabla 2. Diferencias epidemiológicas entre distintos focos endémicos de pénfigo foliáceo en Colombia y comparación con FS.

parar los hallazgos del foco colombiano con este nuevo foco endémico (24),

Entre los factores comunes que se presentan entre los focos endémicos de Colombia y del Brasil deben destacarse la selva húmeda tropical o subtrópic, altas temperaturas atmosféricas, altitudes similares, población de personas de escasos recursos económicos, zonas de deforestación masiva y zonas mineras.

#### Abstract

Endemic Pemphigus Foliaceus (EPF) belongs to the group of pemphigus diseases which are bullous immunologic diseases of the skin characterized by the presence of acantholysis between the epidermal cells. This phenomenon is produced by the binding of IgG4 autoantibodies directed against a glycoprotein named desmoglein-I, that is found in the desmosoma junction. The disease is found in sporadic (1/million/year) and in endemic form (6/million/year). Several endemic foci of disease have been described in Brazil, Venezuela, Perú, El Salvador, Ecuador, Túnez and Colombia. Two endemic foci with different clinical and epidemiological characteristics have been found in Colombia. The first was described in a North-Western town of the province of Antioquia (El Bagre-Nechí). The affected patients were mainly men employed in fanning and gold mining. The age range is between forty and sixty years old. High levels of mercury were detected in a previous environmental study of the area. The second foci was described in the native population of the southern

provinces of Amazonas and Orinoco. The disease has been detected in sporadic form in other regions of Colombia, predominantly in tropical warm areas.

There is a correlation between susceptibility to the development of the disease and the allelic forms of the major histocompatibility complex (HLA-B16, B24, B26, Drl, DW20 and DRB\*01120). This shows a genetic predisposition to disease.

The fact that the disease appears in endemic fashion suggests that environmental factors are involved in triggering the onset of disease. Some of these possible factors include chronic biting of *Simulium pruinatum* mosquito, ultraviolet radiation, exposure to acarus sp., viral infections, and heavy metal intoxication.

The EPF constitutes the only autoimmune disease described in endemic fashion, until now. The disease is reproducible in murine models by passive transfer of autoantibodies; for this reason, it is an ideal model for studying autoimmune diseases.

The EPF can be controlled but not cured. The most common medicine used for treatment are steroid hormones, cyclophosphamide, methotrexate among others. In some cases the disease could show a permanent remission according to clinical and immunologic parameters.

#### Agradecimientos

A los doctores Andrés Jaramillo. PhD, profesor del Departamento de Microbiología y Parasitología, y a Juan Guillermo Maldonado, BSc, investigador asociado del Programa de Reproducción de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia por la corrección de este manuscrito.

A la empresa Mineros de Antioquia S. A., por el apoyo prestado para el estudio de esta enfermedad en el área endémica.

A la Fundación Helena y Juan por colaborar con los enfermos de PFE.

#### Referencias

1. Korman N. Pemphigus. *Am Acad Dermatol* 1988; **18**: 1219-1235.
2. Díaz LA, Sampaio SAP, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). Its current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol* 1988; **92**: 4-12.
3. Robledo MA, Prada E, León W, Jaramillo D. South American Pemphigus Foliaceus: Study of an Epidemic in El Bagre and Nechí, Colombia. 1982 to 1986. *Br J Dermatol* 1988; **118**: 737-744.
4. Yepes A. Pemphigus foliaceus in municipio de El Bagre. *Bol Epidemiol Antioquia* 1983; **8** (2): 87.
5. Rodríguez G, Sarmiento L, Silva A. Pénfigo foliáceo endémico en indígenas colombianos. *Rev Col Dermatol* 1993; **2**: 91-94.
6. Díaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). Clinical features and immunopathology. *J Am Acad Dermatol* 1989; **20**: 657-669.
7. Empinotti JC, Díaz LA, Martins CR, Rivitti EA, Sampaio SA, Lombardi C, Sánchez JA. "Cooperative Group For fogo selvagem research". Endemic pemphigus foliaceus in Western Parana, Brazil (1976-21988). *Brit J Dermatol* 1990; **123**: 431-437.
8. Morini JP, Jomaa B, Gorgi Y, Saguem MH, Nouria R, Roujeau JC et al. An Endemic pemphigus foliaceus focus in the sousse area of Tunisia. *Arch Dermatol* 1993; **129**: 69-73.
9. Voelter W, Newell GB, Schwartz SL, Tex G, Bean SF, Muilins JF, et al. Familial occurrence of pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol* 1973; **108**: 93-94.
10. Azulay RD. Brazilian pemphigus foliaceus. *Inter J Dermatol* 1982; **21**: 121-124.
11. Lombardi C, Borges PC, Chaul A, Sampaio SA, Rivitti EA, Friedman H, et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Invest Dermatol* 1992; **98**: 847-850.
12. Colbo HM, Wotton M. Preimaginal Black-fly bionomics. In: Blackflies. The future for biological methods in integrate control. London: Academic Press; 1981: 209-226.
13. Bradbury WC, Bennett GF. Behavior of adult Simuliidae (Diptera). 1. Response to color and shape. *Can J Zool* 1974; **52**: 251-259.
14. Pulido H, Amézquita H, Calle A, Restrepo E, Hincapié F, Arias LA, et al. Estudio del impacto ambiental y minería aurífera en el bajo Cauca y nordeste antioqueño. Volumen II. Contaminación acuática, características hidráulicas, análisis de información. Centro de Investigaciones Ambientales (CIA) de la Universidad de Antioquia (U. de A.)

- Medellin: Editorial Universidad de Antioquia; 1988: 390-398.
15. **Goldman M, Druet P, Gleisman E.** TH2 cells in systemic autoimmunity: insights from allogeneic disease and chemically induced autoimmunity. *Immunol Today* 1991; **12**: 223-226.
  16. **Bigazzi P.** Lessons from animal models: the scope of mercury-induced autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; **65**: 81-84.
  17. **Anhalt GJ, Labib RS, Voocher 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**: 1189-1196.
  18. **Crosby L, Diaz LA.** Endemic pemphigus foliaceus. *Dermatologic Clinic* 1993; **11**: 453-463.
  19. **Pineiro MJ, Marques A.** Pemphigus Immunofluorescein studies in 40 cases seen at the University Hospital of Universidade Federal do Rio de Janeiro. *An Bras Dermatol* 1990; **65**: 113-115.
  20. **Pineiro Maceiro J, Marques A.** Immunohistochemical study of S-100 positive cells in pemphigus skin lesions. *An Bras Dermatol* 1989; **64**: 5-9,13.
  21. **Labib R, Rock B, Robledo MA, Anhalt G.** The calcium sensitive epitope of pemphigus foliaceus antigen is present on a murine tryptic fragment and constitutes a major antigenic region for human autoantibodies. *J Invest Dermatol* 1991; **96**: 144-147.
  22. **Olague M, Guindice CD, Diaz LA.** Pemphigus foliaceus sera recognize an N terminal fragment of bovine Desmoglein-I. *J Invest Dermatol* 1994; **102**: 882-885.
  23. **Calvanico NJ, Martins CR, Diaz LA.** Characterization of pemphigus foliaceus antigen from human epidermis. *J Invest Dermatol* 1991; **96**: 815-821.
  24. **Friedman H, Campbell I, Rocha-Alvarez R, Ferrari I, Cimbra CE, Moraes JR, Flowers NM, Stastny P, et al.** Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *Native Americans from Brazil* 1995; **32**: 949-956.