

Pemfigus: Epidemiyoloji ve Patogenez

Pemphigus: Epidemiology and Pathogenesis

Yelda Karıncaoğlu

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Pemfigus, otoantikorların desmogleinler (Dsg) ve desmozomal transmembran glikoproteinlerle reaksiyona girerek akantolizis oluşturması sonucunda oral mukoza ve deriyi etkileyen bir grup büllöz hastalıktır. Pemfigus dünyanın her yerinde görülmesine rağmen Yahudi ırkında daha fazladır. Hastalık 4. ile 6. dekadlar arasında görülür. Çeşitli tetikleyici çevresel faktörler suçlanmış olsa da HLA ile ilişki muhtemelen en önemli predispozan faktördür. Pemfigus Dsg 1, Dsg 3 ve kadherinlerin antikor ilişkili otoimmün reaksiyon sonucu meydana gelir. Son dönem çalışmalarda 9 α nikotinik asetilkolin reseptörüne karşı antikorların varlığının da akantolizise neden olduğu gösterilmiştir. Günümüzde pemfigus klinik özellikleri, epidermisteki ayrışma seviyesi ve antijenlerin immünolojik karakteristiğine göre pemfigus vulgaris (PV), pemfigus foliaceus (PF) ve diğer varyantları olmak üzere üç farklı tipe ayrılmıştır. Büll oluşma patogenezini her bir pemfigus tipinde farklıdır. IgG otoantikorları Dsg 3'e karşı olması PV karakteristiği iken PF'de Dsg 1'e karşıdır, bununla birlikte PV'li hastaların yaklaşık %50'de ayrıca Dsg 1 otoantikorları vardır. Lezyon dağılımı antijenlerin (Dgs 3 ve/veya Dgs 1) epiteldeki dağılımı ve spesifik otoantikorların üretimi ile ilişkilidir. Bu derlemede pemfigus epidemiyolojisi ve patogenezini gözden geçirilmiştir. (*Turkderm 2008; 42 Özel Sayı 1: 1-4*)

Anahtar Kelimeler: Pemfigus, epidemiyoloji, patogenez

Summary

Pemphigus, a group of bullous diseases affecting the oral mucosa and the skin, is caused by antibody-mediated autoimmune reaction to desmogleins (Dsg), desmosomal transmembrane glycoproteins, leading to acantholysis. Pemphigus has a worldwide distribution but the incidence in patients of Jewish origin is higher. The disease has a peak incidence of occurrence between the 4th and 6th decades.

While various environmental factors have been implicated as triggering agents, HLA association is probably the most important predisposing factor. Pemphigus, is caused by antibody-mediated autoimmune reaction to desmosomal cadherins, Dsg1, and Dsg3. Recent molecular studies have shown that acantholysis can occur also in the presence of antibodies against 9 α nicotinic acetylcholine receptor. Pemphigus is currently divided into three distinct varieties, i.e., pemphigus vulgaris (PV), pemphigus foliaceus (PF) and other variants of pemphigus, depending on clinical features, the level of separation in the epidermis, and immunologic characteristics of auto-antigens. Blistering pathogenesis differ for each of the types of pemphigus. PV is characterized by IgG autoantibodies against Dsg 3, whereas the target of PF is Dsg1, although about 50% of PV patients also have Dsg1 autoantibodies. Lesion distribution is related to the location of the antigen (Dgs 3 and/or Dgs 1) in the epithelium and specific autoantibody production. This article reviews the epidemiology and pathogenesis of pemphigus. (*Turkderm 2008; 42 Suppl 1: 1-4*)

Key Words: Pemphigus, epidemiology, pathogenesis

İçerisinde su dolu baloncuk veya kabarcık anlamına gelen Yunanca pemphix kelimesinden kaynaklanan pemfigus intraepidermal büll ile karakterize hayatı tehdit eden bir grup otoimmün büllöz hastalıktır. Büll oluşumunun moleküler temelini serumdaki otoimmün antikorların keratinositler arası bağları yok etmesi oluşturur. İntraepidermal ayrışmanın seviyesine göre birkaç pemfigus tipi tanımlanmıştır. Hemen bazal tabaka üzerinde büll oluşumu ile seyreden pemfigus vulgaris (PV), epider-

minin üst katlarındaki ayrışma sonucu oluşan tipine ise pemfigus foliaceus (PF) denir. Bu iki temel pemfigus tipi dışında diğer formlar ise; pemfigus erytematosus (PE) PF'nin, pemfigus vegetans ise PV'nin varyantlarıdır. Fogo-selvagem klinik, histolojik ve immünoopatolojik olarak PF'a benzeyen ve Güney Amerika'da endemik olan bir formdur. Paraneoplastik pemfigus (PNP), pemfigus herpetiformis (PH), ilaç ile indüklenen pemfigus ve IgA pemfigusu diğer nadir formlardır¹⁻³.

Epidemiyoloji

Pemfigus dünyanın her yerinde görülen bir hastalıktır. İnsidansı ile ilgili sınırlı veriler olmakla birlikte, genel olarak yeni vakalar yılda 0.076 ile 2.7/100.000 oranlarında bildirilmiştir^(1,2,5,6). Hastalığın insidansı Avrupa ülkelerinden Finlandiya'da 100.00'de 0.076, Almanya'da 0.098, Akdeniz kıyılarındaki ülkelerden Fransa'da 0.17, Yunanistan'da 0.93, İtalya'da 0.25, Tunus'ta 0.67 iken Bulgaristan 0.47, Suudi Arabistan'da 0.16/100.000 oranındadır (7-11). Ülkemizde ise Uzun ve ark. çalışmalarında insidans 0.24/100.000 oranında olup, en sık tanı konulan büllöz hastalık olarak bildirilmiştir⁽²⁾.

Finlandiya, Tunus ve Brezilya dışında bir çok ülkede PV, PF'den daha siktir. Örneğin Japonya'da (pemfigus insidansı 3.5/milyon) PV'nin PF'ye oranı 2:1'dir. Fransa'da Bulgaristan'daki gibi PV oranı %73 ile hastaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (pemfigus insidansı 1.7/milyon). Ülkemizde ise PV en sık görülen klinik tip olup (%83.1) PF'den 9.5 kat kadar daha sık saptanmıştır. Bu sonuç İtalya, Yunanistan, Bulgaristan, Almanya, Fransa ve Hırvatistan sonuçlarına benzerdir. Farklı olarak Finlandiya (insidans: 0.76/milyon) ve Tunus'ta (insidans: 6.7/milyon) PF, PV'den iki kat kadar siktir^(2,3,11,12).

PV ve PF'un kadın ve erkekteki prevalansı hemen hemen eşit olmakla birlikte bazı bölgelerde kadın olgular hafif üstünlük gösterebilmektedir, ülkemizde Uzun ve ark. çalışmalarında erkek:kadın oranını (E : K) 1 : 1.35 olarak saptamışlardır. Benzer sonuçlar İtalya (E : K = 1 : 1.6), Kuveyt (E : K = 1 : 1.7), Güney Amerika (E : K = 1 : 1.5) ve Hırvatistan'da da (E : K = 1 : 2) bulunmuştur. Bununla birlikte hastalık Tunus (E : K = 1 : 4.1), Mali (E : K = 1 : 4) gibi bazı ülkelerde kadınlarda daha fazla oranda saptanmıştır^{1,2,13-15}.

Pemfigus en sık 50 ile 60 yaşlarda başlamakla birlikte yaş aralığı geniş olup, çocuk ve yaşlılarda da tanımlanmıştır^(3,4). Ülkemizden yapılan tek epidemiyolojik çalışmada ise hastaların çoğu 40-50 yaş arasında olup ortalama yaş 43 olarak bildirilmiştir. Benzer sonuçlar Güney Afrika'da ortalama 46 yaş, Suudi Arabistan'da 43.1 yaş ve Mali'de 46.7 yaş olarak bildirilmiştir. Ancak Tunus 36.7 yaş ve Kuveyt'te 35.8 yaş gibi daha düşük ortalama tespit edilmiştir. Ülkemizde ise PF hastaları (52 yaş), PV hasta (43 yaş) grubuna göre 9 yıl gibi daha ileri yaşta tespit edilmiştir^(2,12,15). Fogo selvagem sporodik PF'den farklı olarak genç erişkin ve çocuklarda daha fazladır ve cinsiyet farkı gözetmeksizin yerel ekolojik kırsal alanlarda fazladır^{3,4}.

Pemfigusun HLA sınıf II Allellerle İlişkisi

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki pemfigus hastalarında bazı HLA allelleri daha siktir. Yahudi olan, Yahudi olmayan ve Japon PV'li hastalarda HLA-DRβ1*0402 ve HLA-DRβ1*1401 allellerinin PV hastalarında oldukça yüksek sıklıkta olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise DQβ alleli (DQβ1*0503) ile güçlü bir bağlantı gösteren DR14 yakınlığını ve bu DQ allelinin PV için temel yakınlık oluşturduğu bulunmuştur. Ayrıca Pakistan'lı PV hastalarında otoantikor cevabının yine DQβ1*0503 ile ilişkili olduğu ve PV hastalarının sağlıklı akrabalarında HLA-DR4/DQ8 ve DR14/DQ5 gibi PV yakınlığı oluşturan haplotiplerin de düşük titrede Dsg3-spesifik otoantikor ürettiği saptanmıştır^{1,16-18}. Ek olarak HLA sınıf II alleller HLA-DRβ1*0402 ve β1*1401 ilaç ile indüklenmiş pemfigusta da sık olduğu gösterilmiştir^{1,18,19}.

Patogenez

Pemfigusun temel özelliği intraepidermal bülün moleküler temeli olan akantolizis, serumdaki otoantikorlar aracılığıyla epidermal keratinositler arasındaki intersellüler bağların kaybılması sonucu olur. PV ve PF'de otoantikor üretimi poliklonaldır ve aktif PV'de çoğu otoantikor IgG4 alt grubundandır. Remisyondaki PV'li hastalarda ve sağlıklı akrabalarında ve PV'de sık rastlanılan HLA sınıf II allelini taşıyan sağlıklı bireylerin serumlarında düşük titrede IgG1 otoantikoru vardır. Sirkülasyondaki otoantikorların patojenik olduğuna dair kanıtlar şu gözlemlerle sağlanmıştır; PV'nin aktivitesi otoantikor titresi ile uygunluk göstermesi, aktif PV'li annenin yeni doğan bebeğinde transplasental geçen otoantikorlar ile geçici olarak PV büllerinin görülmesi ve PV'li hastalardan transfer edilen IgG'nin yeni doğan farelere enjeksiyonuyla pemfigus benzeri lezyonlara neden olması sayılmaktadır^{1,3}.

Desmogleinlere karşı otoantikor reaktivitesi pemfigus patogenezinin temelini oluşturur. İmmunopresipitasyon veya immunobloting yöntemlerde PV ve PF antijenlerinin sırasıyla 130kDa ve 160kDa olduğu gösterilmiştir^(3,4). PV epidermal keratinositler üzerinde bulunan bir desmosomal adezyon molekülü olan desmoglein 3'ün (Dsg3) ekstrasellüler parçasına karşı otoantikor gelişmesiyle meydana gelir. PF'da Dsg3 ile homolog ama tamamen benzer olmayan farklı desmosomal adezyon proteini olan desmoglein 1'e (Dsg1) karşı gelişen otoantikorlar sonucu meydana gelir. Dsg3 PV'de majör hedef antijendir, son dönem çalışmalarda PV'li hastalarda sıklıkla, PF'in otoantijini Dsg1'e, desmoleküllere ve desmosomların diğer transmembranöz komponentlerine de karşı otoantikorlara sahip olduğu gösterilmiştir. Aktif PV'li hastadan yeni doğan fareye transfer edilen IgG akantolizise neden olurken, remisyondaki PV'li hastalarının ve PV'e ait HLA allellerini taşıyan normal sağlıklı bireylerden alınan serumlardaki IgG'ye ise akantolizise neden olmaz. Rekombinant yöntemle oluşturulmuş Dsg3 proteini çıkarılmış PV-IgG'nin preabsorpsiyonu sonucunda tüm patojenik otoantikorların bül oluşumunda Dsg3 otoantikorları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PV hasta serumundan elde edilen ekstrasellüler alan (ES)1-2'e yakınlığı olan IgG otoantikorlarının, PV'nin tipik histopatolojik bulgusu olan suprabazal akantolizise neden olduğu görülmüştür. Farklı olarak Dsg3'ün ES3-5'e karşı IgG yeni doğan farelerde akantolize neden olmaz. Aktif PV'li hastadan IgG1 ve IgG4, ES1 ve ES2'deki epitoplara tanır. Ek olarak in vitro veriler akantolizise neden olan IgG4 direkt olarak ES2'ye ve daha az olarak ta ES1'e karşı olduğu göstermiştir. Özet olarak Dsg3'ün ES2 epitopuna karşı IgG4 otoantikoru temel akantolik antikor olurken, ES1'e karşı IgG4 otoantikoru bu süreçte kolaylaştırıcı veya güçlendirici rol oynadığı bu gözlemlerle güçlü bir şekilde desteklenmektedir.

Son çalışmalarda PV hasta serumda Dsg3'ün intrasellüler epitoplarnın olduğu tanımlanmıştır. Bunun önemi henüz net anlaşılmamıştır. Ayrıca Dsg1 ile %41 ve Dsg3'le de %50 oranında özdeşlik gösteren yeni desmosomal kadherin olan Dsg4 tanımlanmıştır. Bundan başka PV'li hastaların bir alt kümesinden olan antikorların da Dsg4 ile reaktivitede olduğu gösterilmiştir. Ancak anti-Dsg4 antikorlarının PV'nin patogenezindeki yeri tamamen açıklanamamaktadır, varlığı mukokutanöz PV ve PF'de Dsg1'e karşı antikor ile ilişkili gibi görünmektedir (1). Çeşitli çalışmalarda PV-IgG antikorlarının epidermal keratinositlere bağlanmasıyla hızlı ve geçici [Ca⁺⁺] yükselmesine ve bu



sayede de antikor-geçiren sinyalin neden olduğu hücre adezyon kaybıyla sonuçlanabileceği gösterilmiştir. Akantolizis plasminojen aktivator gibi proteazların keratinositlerin üzerine bağlanmış otoantikörleri indüklenmesiyle de meydana gelmiş olabilir. Son çalışmalarla transmembran sinyalde önemli role sahip fosfolipaz C'nin hücreler arası ayrışmada kullanılan pemfigus IgG otoantikörlerinin hücre yüzeyine bağlanmasında rolü olduğu desteklenmiştir^{1,21,22}.

Klasik PV temel olarak mukozal lezyon ve Dsg3'e karşı IgG otoantikörlerin varlığı ile karakterizedir. Mukokutanöz lezyonlu PV serumlarında farklı olarak Dsg3 ve PF otoantijeni olan Dsg1'e karşı, IgG4 daha fazla olmak üzere ayrıca IgG1 otoantikörlerini de içerirler. PV serumundan tanımlanmış Dsg1'in epitoplari NH2 terminal bölgede lokalizedirler. PV'de karakteristik otoantikör profili ile farklı klinik varyantların bulunması Dsg1 ve Dsg3'ün kornifiye olan ve olmayan çok katlı epitelde farklı paternde sunulmalarıyla açıklanmaktadır. Deride Dsg1 granüler tabaka gibi üst epidermal tabakada bulunur, oysaki Dsg3 belirgin bir biçimde subrabazal tabakada bulunur. Keratinize olmayan çok katlı epitelde, örneğin oral mukozada, Dsg3 tüm epidermis boyunca eksprese edilirken Dsg1 zayıf olarak eksprese edilir. Böylece Dsg3 oral mukozada lezyon oluşmasında çok önemli bir hedef antijen iken PV'nin kutanöz lezyonlarında daha az miktarda etkilidir. Farklı olarak PF'de Dsg1'e karşı otoantikör varlığı mukozal bül oluşumuna neden olmaz. Anti-Dsg1 ve anti-Dsg3 otoantikörlerin aynı anda varlığı hem mukozal hem de kutanöz büllerin oluşmasına neden olur (Şekil 1). Bir çalışmada büllöz impetigonun selektif bir proteaz olan toksininin Dsg1 azaltarak PF için karakteristik olan subkorneal ayrışmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular PF lezyonlarının patolojisinde yalnızca anti-Dsg1'in sorumlu olduğunu desteklemektedir^{1-4, 23,24}.

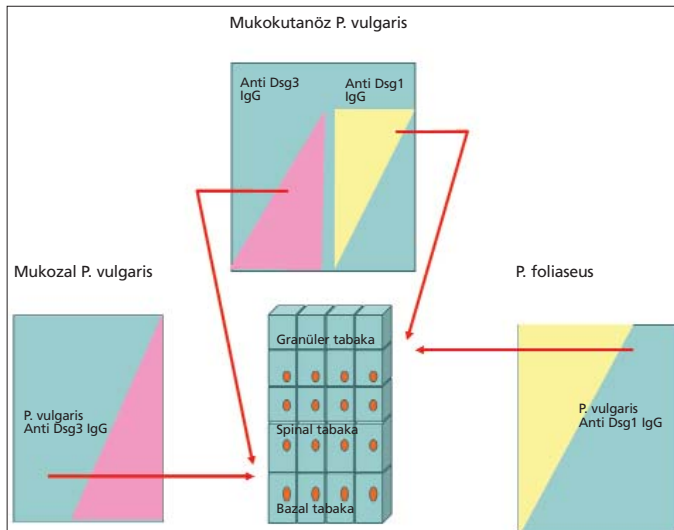
Son dönem bulgular PV'nin hedef antijenlerinin beklenenden daha fazla heterojen olduğunu göstermiştir (Tablo 1). Pek çok otoimmün büllöz hastalıkta dolaşımdaki farklı IgG altgruplarının otoantikörleri tarafından ekstra sellüler antijenler kadar plakogloblin gibi intrasellüler epidermal antijenleri de tanımlandığından dolayı hastalığın seyri sırasında antijen yayılımı gözlenebilir. İmmunoelektron çalışmalarda PV otoantikörlerinin sadece desmosomların ekstrasellüler desmoglein (ESD)

bölgesine değil ayrıca keratinositlerin desmosomal yapılarının dışındaki büyük parçalar boyunca da bağlandığı gösterilmiştir. PV'li hastaların sirkülasyonundaki IgG'nin Dsg3 ve Dsg1'e ek olarak insan desmokolliinleri ve sığır desmokolliin 2 ile reaksiyona girdiği saptanmıştır. PV antijenlerinin Dsg3/- farelerde intersellüler boyama oluşturduğu gösterilmiştir, bu durum Dsg1 veya Dsg3 keratinosit proteinlerini dışında diğer desmosomal kadherinler veya sinyal reseptörlerinin de PV IgG'i için hedef antijen olduğunu desteklemektedir. Son zamanlarda kolinerjik reseptörler grubu arasında yer alan iki yeni potansiyel hedef antijenler tanımlanmıştır. Pemfaksin bir anneksin homoloğu olup asetilkoline bağlanır. İkincisi ise PV'li hastadan serum IgG ile hedef olunan keratinositler üzerinde bulunan $\alpha 9$ asetilkolin reseptörüdür, bununla birlikte asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikörlerin PV patogenezindeki kesin rolü hala açıklamaya ihtiyaç duymaktadır¹.

Bugünkü kavramlar otoreaktif T hücrelerinin hem antikor hem de hücre ilişkili otoimmün hastalıkların başlangıcında ve idamesinde önemli role sahip olduğunu göstermektedir. PV'de B hücreleri tarafından patojenik otoantikör üretiminin devamında otoreaktif T hücreleri kritik destek sağlıyor olabilir. PV'de CD+4 T lenfosit tutulumunun patogenezini PV ile güçlü birlikteliği olan HLA-DR $\beta 1$ *0402 ve HLA-DR $\beta 1$ * 0503 ile ilgilidir. PV'li hastalardan oluşturulan T hücre dizin ve klonları CD+4 reseptörlerinin çoğunlukta CD+8 reseptörlerinin ise azınlıkta eksprese olduğu gösterilmiştir. Hem TH1 ve TH2-benzeri Dsg3-spesifik T hücreleri PV hastalarında belirlenmiştir. TH2 sitokinlerden interlökin (IL)-4 ve IL-13, aktive B hücreleri tarafından

Tablo 1. Pemfigus tiplerinin antijenleri

PEMFİGUS tipleri	HEDEF ANTİJEN
Pemfigus vulgaris	Desmoglein 3 Desmoglein 1 Desmoglein 4 Desmokolliinler
Pemfigus vejetans	Diğer kadherinler (?) Kolinerjik reseptör Pemfaksin $\alpha 9$ asetilkolin reseptör
Pemfigus foliaseus	Desmoglein 1 Diğer kadherinler (?) Periplakin/envoplakin
Paraneoplastik pemfigus	Desmoplakinler I, II BP230 Desmoglein 1 Desmoglein 3 Periplakin/envoplakin HD1/plektin
IgA pemfigus -SPD tipi	Desmokolliinler Desmokolliin 1
-IEN tipi	Desmoglein 1 Desmoglein 3
İlaçla indüklenmiş pemfigus	Desmoglein 3 Desmoglein 1
Pemfigus herpetiformis	Desmoglein 1 Desmoglein 3
Pemfigus eritematozus (Senear Usher)	Desmoglein 1 Nükleer antijenler



Resim 1. Dsg 1 ve Dsg 3'ün epitel hücrelerindeki dağılımı

salgılanan IgG4 ve IgE salınımını düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca TH1 sitokini olan interferon- γ , IgG1 sekresyonunu uyarır. PV serumunda Dsg3'e karşı TH1 ile düzenlenen IgG1 ve TH2 ile düzenlenen IgG4, IgA (ve IgE) oto antikorlarından dolayı, oto-reaktif TH1 ve TH2 hücrelerinin her ikisi de direkt B hücrelerinden patojenik oto antikor üretiminin düzenini sağlıyor görünmektedir. Dsg3'e spesifik otoreaktif T hücreleri spesifik hedef olarak, PV ve PF'de T hücre bağımlı patojenik otoantikor üretimini düzenini sağlıyor olabilir. PV hastalarından otoreaktif T hücreleri ve sağlıklı bireylerde Dsg3 benzer epitopların tanımlaması kuvvetle desteklemektedir ki PV, B hücre seviyesine tolerans kaybı sonucudur. Bu sonuç Dsg3-reaktif sağlıklı bireylerde PV hastalarına göre daha yüksek sayıda Dsg3-spesifik T regülatör hücrelerine sahip olduğu saptanmıştır ki bu Dsg3'e karşı periferik toleransın devamı için gerekli olabileceğini desteklemektedir^{1,25,26}.

Anhalt ve ark. yeni doğan BALB/c farelerine PV'li serumun pasif transferi ile PV'ye benzer klinik tabloyu oluşturduklarını göstermişlerdir. PV-IgG bu farelerde subrabasiller akantolizise neden olur ve insanlardaki tipik intersellüler boyama özelliğinde de rol alır. Pasif transfer modelini kullanarak rekombinant Dsg3 ile oluşan PV-IgG preabsorbsiyonlu farelerde anti-Dsg3 ile akantolizisi oluşturduğu gösterilmiştir. Hayvan modeli kullanılarak anti-Dsg1 otoantikorunun PF'de anti-Dsg IgG'in PV ve aynı zamanda PNP serumunda bül formasyonu için kritik olduğu da gösterilmiştir^{1,27}.

Tümör nekroz faktör (TNF)- α ve IL-1 gibi farklı sitokinler pemfigus otoantikorlarının desmozomal hedef antijenlere bağlanmasında önemli inflamatuvar mediatör olarak görünmektedir. Feliciani ve ark., IL-1 ve TNF- α eksik olan farelere pasif transfer yöntemi yaptıkları çalışmalarda TNF- α ve IL-1'in pemfigustaki rolünü doğrulamışlardır. TNF- α eksik fareler pemfigus otoantijenlerinin pasif transferine azalmış duyarlılık göstermiştir ki bu durum TNF- α 'ın PV patogenezinde kritik rol oynadığını göstermiştir^{1,27,28}.

Kaynaklar

- Hertl M. Autoimmune Diseases of the skin. Second, Revised and Enlarged edition. Pathogenesis, Diagnosis, Management. Springer-Verlag Wien. Printed in Austria. 2005:45-71.
- Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:523-8.
- Amagai M. Pemphigus. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP Eds. *Dermatology*. Mosby. Printed in Spain. 2003:449-462.
- Pemphigus Freedber MI, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI Eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Sixth Edition. The McGraw-Hill Companies. Printed in United States of America. 2003:558-567.
- Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol* 1982;62:491-6.
- Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974; 38: 382-7.
- Micali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol* 1998;37:197-200.
- Kyriakis KP, Vareltzidis AG, Tosca AD. Environmental factors influencing the biologic behavior of patterns of pemphigus vulgaris: epidemiologic approach. *Int J Dermatol*. 1995;34:181-185.
- Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjeva J et al. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995). *Int J Dermatol* 2000; 39:104-8.
- Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M, Bröcker EB, et al. Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:68-71.
- Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol* 1995;104:302-5.
- Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, et al. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1977 to 1977. *Arch Dermatol* 1980;116:1035-7.
- Tallab T, Joharji H, Bahamdan K, Karkashan E, et al. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2001;40:570-2.
- Mahe A, Flageul B, Cisse I, Kéita S, et al. Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol* 1996;134:114-9.
- Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghli NM, Dvorak R. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol* 1999;38:351-6.
- Aboobaker J, Morar N, Ramdial PK, Hammond MG. Pemphigus in South Africa. *Int J Dermatol* 2001; 40:115-9.
- Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 110; 88: 7658-62.
- Ahmed AR, Mohimen A, Yunis A. Linkage of pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients. *J Exp Med* 1993;177:419-24.
- Kricheli D, David M, Frusic-Zlotkin M. The distribution of pemphigus vulgaris IgG subclasses and reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and first-degree relatives. *B J Dermatol*. 2000; 143:337-42.
- Matzner Y, Erlich HA, Brautbar C, Sanilevitch A, et al. Identical HLA class II alleles predispose to drug-triggered and idiopathic pemphigus vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1995;75:12-4.
- Seishima M, Kitajima Y, Hashimoto T, Mori S, et al. Pemphigus IgG, but not bullous pemphigoid IgG, causes a transient increase in intracellular calcium and inositol 1,4,5-triphosphate in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. *J Invest Dermatol* 1995;104:33-7.
- Esaki C, Kitajima Y, Osada K, Osada K, et al. Pharmacologic evidence for involvement of phospholipase C in pemphigus IgG-induced inositol 1,4,5-triphosphate generation, intracellular calcium increase, and plasminogen activator secretion in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. *J Invest Dermatol* 1995;105:329-33.
- Amagai M, Koch PJ, Nishikawa T, Stanley JR. Pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) is localized in the lower epidermis, the site of blister formation in patients. *J Invest Dermatol*. 1996;106:351-5.
- Shimizu H, Masunaga T, Ishiko A, Kitkuchi A, et al. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera show an inversely graded binding pattern to extracellular regions of desmosomes in different layers of human epidermis. *J Invest Dermatol* 1995;105:153-9.
- Sinha AA, Brautbar C, Szafer F, Freidmann A, Tzfon E, et al. A newly characterized HLA-DQB allele associated with pemphigus vulgaris. *Science* 1988;239:1026-9.
- Veldman C, Hohne A, Dieckmann D, Schuler G, et al. 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;172:6468-75.
- Anhalt GJ, Labib KS, Vorhees JS, Beals TF, et al. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982;306:1189-92.
- Feliciani C, Toto P, Amerio P, Pour SM, et al. In vitro and in vivo expression of interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor-alpha mRNA in pemphigus vulgaris: interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor-alpha are involved in acantholysis. *J Invest Dermatol* 2000;114:71-7.

