

Perfil histórico da imunopatogenia do pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem)*

*Historical profile of the immunopathogenesis of endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem)**

Valéria Aoki¹
Gunter Hans-Filho⁴

Evandro A. Rivitti²
Luis A. Diaz⁵

Luci Mari Ito³

Resumo: O fogo selvagem, ou pênfigo foliáceo endêmico, é doença órgão-específica, em que auto-anticorpos IgG, especialmente da subclasse IgG4, se dirigem contra ectodomínios da desmogleína 1, culminando no processo de acantólise. Influências genéticas e ambientais modulam essa resposta auto-imune específica; nota-se maior susceptibilidade ao pênfigo foliáceo endêmico nos indivíduos que apresentam uma determinada seqüência de alelos (LLEQRRAA) nas posições 67-74 da terceira região hipervariável do HLA-DRB1, e naqueles expostos a insetos hematófagos, em especial o *Simulium nigrimanum*. Uma possível explicação para o desencadeamento do processo auto-imune seria o mimetismo antigênico, iniciado por estímulos ambientais, nos indivíduos geneticamente predispostos.

Palavras-chave: Auto-imunidade; Imunofluorescência; Mapeamento de Epitopos; Pênfigo

Abstract: Fogo selvagem, or endemic pemphigus foliaceus, is an organ-specific disease, where IgG autoantibodies, especially from the IgG4 subclass are directed against the ectodomains of desmoglein 1, culminating in acantholysis. Genetic and environmental influences modulate this specific autoimmune response; individuals with a determined sequence of alleles (LLEQRRAA) in the positions 67-74 of the third hypervariable region of the HLA-DRB1, or those exposed to hematophagous insects, especially *Simulium nigrimanum*, are more susceptible to develop the disease. A possible explanation for the development of the autoimmune process would be antigenic mimicry, initiated by environmental stimuli in those genetically predisposed individuals.

Keywords: Autoimmunity; Fluorescent antibody technique; Epitope mapping; Pemphigus

INTRODUÇÃO

Os pênfigos são dermatoses véscico-bolhosas auto-ímmunes, que se caracterizam pela presença de anticorpos IgG dirigidos contra glicoproteínas do desmossomo.¹ A união do complexo antígeno-anticorpo leva à perda da adesão celular, ou acantólise, um fenômeno característico nos pênfigos e que clinicamente se manifesta por meio de vesículas ou bolhas presentes na pele e ou mucosas.

A classificação atual desse grupo de dermatoses bolhosas acantolíticas intra-epidérmicas auto-ímmunes e seus respectivos auto-antígenos identificados até o momento, encontram-se no quadro 1.^{2,3} Nos pênfigos vulgar (PV) e foliáceo (PF) houve reprodução clínica, histo e imunopatológica dessas enfermidades em modelos experimentais murinos após transferência passiva, comprovando a patogenicidade dos auto-

Recebido em 14.04.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 18.04.2005.

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP) - Brasil.

¹ Profa. Dra. do Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP).

² Prof. Titular do Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP).

³ Pós-graduanda do Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP).

⁴ Prof. Adjunto da Disciplina de Dermatologia, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (MS).

⁵ Prof. Titular, Department of Dermatology, University of North Carolina at Chapel Hill, USA.

QUADRO 1: Classificação dos pênfigos

Variante	Auto-anticorpo	Principais auto-antígenos
Pênfigo foliáceo clássico	IgG	Desmogleína 1
Pênfigo foliáceo endêmico	IgG	Desmogleína 1
Pênfigo vulgar	IgG	Desmogleína 3 e/ou Desmogleína 1
Pênfigo herpetiforme	IgG	Desmogleína 3 e/ou Desmogleína 1
Pênfigo droga-induzido	IgG	Desmogleína 3 ou Desmogleína 1
Pênfigo por IgA (tipo SPD)	IgA	Desmocolina 1
Pênfigo por IgA (tipo IEN)	IgA	Desconhecido
Pênfigo paraneoplásico	IgG	Desmogleína 3, BP230, Desmoplaquinas 1 e 2, Periplaquina, Proteína 170kD, Plectina

SPD: dermatose pustulosa subcórnea

TEN: intraepidérmico neutrofílico

anticorpos encontrados nessas enfermidades.^{4,5}

O pênfigo foliáceo endêmico (PFE), ou fogo selvagem (FS) é de extrema importância no Brasil pois associa aspectos endêmicos à auto-imunidade. Do ponto de vista clínico e imunológico, o PFE assemelha-se à forma clássica do pênfigo foliáceo. Entretanto, a ocorrência do PFE em crianças e adultos jovens, a presença de casos familiares e a identificação de áreas geográficas endêmicas (em especial no Brasil) o tornam uma doença de características únicas.⁶⁻⁸

A etiopatogenia do PFE é complexa e multifatorial, com o envolvimento de fatores genéticos, ambientais e imunológicos.

ETIOPATOGENIA DO PFE

1. Fatores genéticos

A ocorrência de PFE familiar é característica que o diferencia do PF clássico.¹ Em estudo realizado em Goiás, no qual 2.686 doentes de PFE foram analisados,⁶ os casos familiares representavam 18% do total. A expressão dos alelos HLA DRB1 0404, 1402 ou 1406 está significativamente relacionada ao PFE (RR14);⁹ esses alelos dividem um epítipo comum, que é representado por uma seqüência de aminoácidos (LLEQR-RAA) presente na região hipervariável do gene DRB1 nas posições 67-74 e confere susceptibilidade ao PFE.¹⁰

2. Fatores imunológicos

2.1 A resposta humoral no PFE

As primeiras evidências de que os auto-anticorpos no PFE se dirigiam contra estruturas do cimento

intercelular foram descritas em 1968 por Beutner et al.¹¹ que, por meio de técnicas de imunofluorescência, mostraram a presença de anticorpos IgG, tanto na pele quanto na circulação sanguínea dos doentes de PFE, dirigidos contra os espaços intercelulares da epiderme, à semelhança do PF clássico (Figura 1).

A comprovação da patogenicidade dos auto-anticorpos no PFE, entretanto, só foi obtida em 1985, por Roscoe et al., do grupo cooperativo de estudos do fogo selvagem criado por Diaz et al.⁵ Esses autores realizaram a transferência passiva de IgG oriunda do soro de doente de PFE, por injeção intraperitoneal em

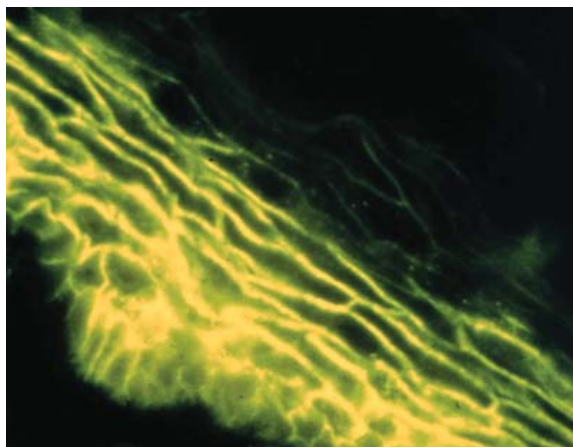


FIGURA 1: Depósito de IgG intercelular, intraepidérmico no pênfigo foliáceo endêmico (Imunofluorescência indireta)

camundongos BALBc neonatos. Os animais submetidos ao experimento reproduziram as lesões cutâneas de forma similar à doença humana, com sinal de Nikolsky e formação de bolhas na pele murina. Do ponto de vista laboratorial, os animais apresentaram: 1) clivagem intra-epidérmica intramalpighiana alta com acantólise (exame histopatológico); 2) depósitos de IgG e C3 intercelulares, intraepidérmicos (imunofluorescência direta); 3) depósitos de IgG intercelulares e intraepidérmicos (imunofluorescência indireta).

A caracterização dos isotipos de IgG pela imunofluorescência indireta (IFI) revelou que a subclasse predominante no PFE é a IgG4. Auto-anticorpos da classe IgG1 e IgG2 são detectados em baixos títulos, enquanto a IgG3 está ausente. Estudos em murinos revelaram ser a IgG4 um isotipo patogênico capaz de induzir o PFE em modelo experimental.^{12,15} Em estudo recente foi demonstrado que a IgG4 em baixos títulos à IFI pode ser encontrada em 56% dos doentes de PFE em remissão clínica e que isso poderia representar maior possibilidade de reativação da enfermidade, caso esses auto-anticorpos estejam se dirigindo contra os epítomos patogênicos da desmogleína 1(Dsg1).¹⁴

A heterogeneidade dos isotipos de IgG nas diferentes fases clínicas do PFE foi amplamente abordada por técnicas de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) com a desmogleína 1 recombinante (rDsg1).¹⁵ O padrão de predomínio da resposta humoral à custa da IgG4 em altos títulos na fase da doença em atividade foi coincidente com os achados da IFI. Neste estudo, um dado interessante foi a detecção de auto-anticorpos IgG1 em baixos títulos em pacientes em remissão ou em controles sadios habitantes de áreas endêmicas.

2.2 Desmogleína 1: o auto-antígeno do PFE

A identificação do auto-antígeno no PFE foi realizada por Stanley et al. em 1986;¹⁶ neste estudo comprovou se que a Dsg1, glicoproteína de 160 kD, é o auto-antígeno tanto do pêfigo foliáceo clássico quanto do endêmico.

A Dsg 1 pertence à superfamília das caderinas, que são moléculas de adesão calciodependentes. As caderinas medeiam a adesão celular e mantêm a integridade celular. São proteínas transmembranas e acredita-se que o domínio intracelular esteja envolvido com as funções de adesão e integridade do citoesqueleto, enquanto a porção extracelular, além das funções de adesão, participe da patogenia de processos auto-imunes, por conter os determinantes antígenicos (epítomos). Existem duas formas de caderinas, as chamadas clássicas, localizadas nas junções aderentes (caderina-E e caderina-P), e as desmossomais, localizadas nos desmossomos (desmogleínas 1,2,3 e 4; desmocollinas 1, 2, 3).¹⁷

Um estudo comparativo das técnicas de detec-

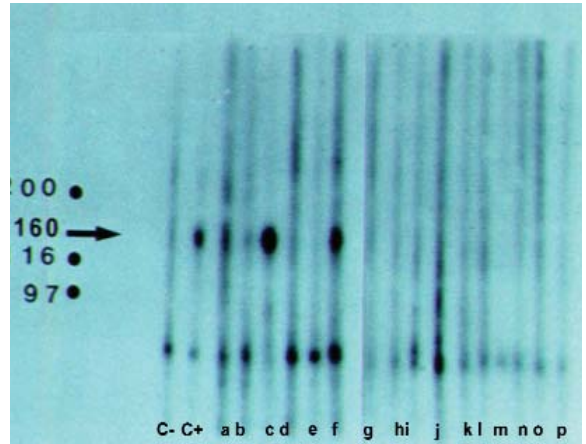


FIGURA 2: Immunoblotting/reatividade contra a desmogleína 1(160kD) nas fileiras a-c e f. C:controle negativo; C+:controle positivo. Extratos epidérmicos, 7,5% SDS-PAGE.

ção de auto-anticorpos no PFE utilizando o immunoblotting (IB) com extratos epidérmicos (Figura 2) e a imunoprecipitação (IP) com a Dsg 1 bovina mostra que o IB, apesar de específico, é pouco sensível. Uma das possíveis explicações para esse fato seria a quebra da estrutura terciária da proteína no preparo do antígeno, dificultando a ligação antígeno-anticorpo. Em contrapartida, a IP revelou-se técnica altamente sensível e específica, apresentando reatividade em 100% dos casos de PFE com a Dsg1 bovina, provavelmente por não modificar a conformação da Dsg1.¹⁸

2.3 Avanços das técnicas de detecção dos auto-anticorpos no PFE

Com o desenvolvimento da biologia molecular e das técnicas de produção de antígenos recombinantes, houve grande avanço no diagnóstico laboratorial das dermatoses bolhosas auto-imunes.

2.3.1 Produção de proteínas recombinantes humanas

Uma das principais aplicações da engenharia genética é a habilidade de produzir, em grande escala, grandes quantidades de polipeptídeos codificados por um ácido desoxirribonucléico complementar (cDNA). Um determinado cDNA humano, quando ligado a um vetor de expressão, produz um gene híbrido (humano/bacteriano). Essa molécula recombinante de cDNA é inserida numa célula hospedeira (bactéria ou vírus), que passa a expressar em grandes quantidades a proteína desejada (proteína de fusão).

Os baculovírus representam um sistema utilizado para a expressão de genes diversos. Eles têm sido empregados para expressar genes de diferentes origens (bactérias, vírus, plantas e mamíferos). Podem

ser transfectados para células hospedeiras, como células de inseto (*Spodoptera frugiperda*, ou Sf9). As partículas virais penetram a célula hospedeira por endocitose ou fusão e se dirigem para seu núcleo; o DNA viral é replicado após seis horas da infecção.¹⁸

2.3.2 Técnicas imunológicas modernas de detecção de auto-anticorpos no PFE

A clonagem genética e a produção de proteínas recombinantes por meio de sua expressão no baculovírus permitiram o desenvolvimento de novas técnicas imunológicas de detecção dos auto-anticorpos no PFE.

O sistema de expressão da Dsg1 recombinante baseado no baculovírus¹⁹ trouxe importantes contribuições para o desenvolvimento do diagnóstico laboratorial dos pênfigos. Foi criada uma Dsg1 quimérica (PFIg), que consiste no domínio extracelular da Dsg1, vinculado à região constante da IgG1 humana. O código genético dessa Dsg1 quimérica passa a ser expresso no sistema baculovírus e é transfectado para células de inseto Sf9. Os vírus recombinantes são transferidos para células *High Five* e são reproduzidos em grande escala. A partir dessa Dsg1 recombinante, denominada PFIg, foram realizados ensaios em modelos murinos, que comprovam a patogenicidade dos anticorpos do PF, dirigidos contra o ectodomínio da Dsg1, principalmente contra os ectodomínios EC-1 e EC-2.

A técnica de Elisa utilizando as desmogleínas recombinantes (rDsg1 e rDsg3) expressas em baculovírus foi introduzida em 1997.²⁰ Sua positividade foi de 96% para doentes de pênfigo foliáceo e de 94% para doentes de pênfigo vulgar (1997), oferecendo ferramenta laboratorial altamente sensível e específica para o diagnóstico dos pênfigos.

Um estudo envolvendo a resposta contra a rDsg1 por meio da imunoprecipitação (IP) no PFE mostrou que a IP é positiva em 100% dos casos, independente do grau de atividade da doença (Figura 3). Essa técnica ainda revelou auto-anticorpos presentes em indivíduos normais vivendo em áreas endêmicas e que apresentaram o PFE após dois anos de seguimento em 10% dos casos analisados. Dado muito interessante foi a ocorrência de controles sadios soropositivos para rDsg1 em 14% dos indivíduos analisados, sugerindo que essa população de risco para o PFE deveria estar sob vigilância imunoepidemiológica.¹⁸

2.3.3 Significado do Epitope Spreading no PFE

Epitope spreading ou expansão dos epítomos é fenômeno que pode ocorrer em doenças auto-imunes. Uma das possíveis explicações para esse mecanismo seria a migração do alvo dos auto-anticorpos, que pode estender-se para outros epítomos na mesma proteína ou em proteínas distintas. Outra situação inclui a exposição de antígenos ocultos, que

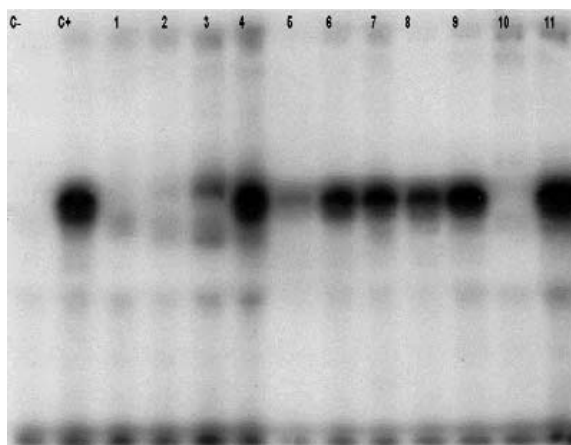


FIGURA 3: Imunoprecipitação/reatividade contra a Desmogleína 1 recombinante (66kD) nas fileiras de 1 a 11; C-:controle negativo; C+:controle positivo. 12%SDS-PAGE.

se expõem em consequência a um processo inflamatório decorrente da auto-imunidade.²¹

No caso do PFE, o *epitope spreading* intramolecular poderia explicar a presença de auto-anticorpos em indivíduos sadios que vivem em áreas endêmicas e que não desenvolvem a enfermidade.²² Os achados de Li et al.²³ demonstram que esses controles normais de áreas endêmicas exibem auto-anticorpos que reconhecem porções não patogênicas da Dsg1 (EC-5). Caso apresentem a seqüência de alelos no HLADRB1 (vide item 1) e recebam um estímulo ambiental capaz de deflagrar o reconhecimento das porções patogênicas da Dsg1 (EC1-2), haveria a instalação do PFE (Figura 4).

2.4 Imunidade celular e PFE

O eixo da imunidade celular no PFE mostra que há predomínio da resposta celular do tipo Th2. Isso pode ser demonstrado no trabalho de Lin et al.,²⁴ des-

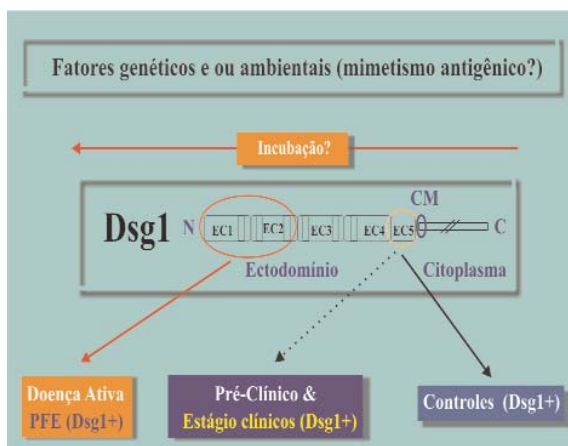


FIGURA 4: Epitope spreading intramolecular da Dsg1 no pênfigo foliáceo endêmico

crita a seguir: linfócitos T (LT) de soros de PFE reagem contra o ectodomínio da rDsg1, exibem fenótipo CD4+, e produzem padrão de citocinas Th2, resposta essa dependente do sistema MHC classe II (HLA-DR). O padrão Th2 leva à produção de IgG4 por meio da liberação de interleucinas 4, 5 e 6, explicando o predomínio dessa subclasse de IgG. Tal resposta poderia ser provocada por um estímulo ambiental, que estaria mimetizando ou modificando o ectodomínio da Dsg1.

O papel da imunidade celular no PFE foi também analisado sob o ponto de vista imunopatológico, caracterizando fenotipicamente a resposta celular no tecido: há o predomínio das células T CD4+, que expressam IL-2R e HLA-DR, caracterizando um padrão de resposta celular no PFE com perfil de citocinas tipo Th2.²⁵

3. Fatores ambientais

O papel de possíveis agentes ambientais no envolvimento do PFE tem sido incansavelmente aventado, especialmente o do simulídeo ou borrachudo. Em um dos primeiros estudos epidemiológicos do grupo cooperativo do fogo selvagem, foi reportado que picaduras de simulídeos eram 4,7 vezes mais frequentes em indivíduos com PFE do que em controles.²⁶ Em trabalho posterior,²⁷ o *Simulium nigrimanum* foi detectado como sendo a espécie predominante em área de alta prevalência do PFE, a reserva indígena Terena de Limão Verde, a 25km de Aquidauana, MS.²⁸ Esse achado despertou interesse, uma vez que a espécie de simulídeo predominante na área endêmica diferia das espécies das áreas não endêmicas.

A exposição do doente a outros fatores ambientais, tais como outros insetos hematófagos (triatomídeos e cimexídeos) e moradias rústicas, com tetos de sapé e paredes de adobe mostrou-se relevante no desencadeamento do PFE.²⁹

Recente trabalho do Grupo Cooperativo de Estudos do Fogo Selvagem reforça um possível estí-

mulo ambiental desencadeado por provável exposição contínua a picada de hematófagos;³⁰ nesse estudo, soros de pacientes portadores de leishmaniose, doença de Chagas e oncocercose reconhecem a porção não patogênica (EC-5) da Dsg1. Leishmaniose e doença de Chagas são enfermidades endêmicas no Brasil, transmitidas por vetores hematófagos. É possível que alguns indivíduos que iniciam essa resposta não patogênica, com predisposição genética ao PFE, possam apresentar o fenômeno de *epitope spreading*, passando a reconhecer as porções patogênicas da Dsg1, após picadas repetidas de insetos hematófagos.

COMENTÁRIOS FINAIS

O fogo selvagem ou pênfigo foliáceo endêmico é enfermidade auto-imune, cuja etiopatogenia sofre a influência de fatores genéticos, ambientais e imunológicos. O auto-antígeno envolvido é a desmogleína 1 (Dsg1), uma glicoproteína localizada no core do desmossomo. Auto-anticorpos não patogênicos contra a porção extracelular 5 da Dsg1 podem ocorrer em indivíduos sadios que habitam as áreas endêmicas. Caso esses indivíduos possuam predisposição genética ou sofram a influência de algum estímulo ambiental, tal como exposição repetida à picadura de insetos hematófagos, auto-anticorpos patogênicos passam a reconhecer outros determinantes antigênicos da Dsg1 (EC1-2), caracterizando o fenômeno de *epitope spreading* e deflagrando a enfermidade cutânea. Um possível mecanismo de mimetismo antigênico parece estar implicado no desencadeamento da resposta auto-imune. □

AGRADECIMENTO

“Cooperative Group for Fogo Selvagem Research”.

REFERÊNCIAS

1. Sampaio SAP, Rivitti EA, Aoki V, Diaz IA. Brazilian pemphigus foliaceus, endemic pemphigus foliaceus, or fogo selvagem (Wild Fire). *Dermatol Clin.* 1994; 12: 765-76.
2. Santi CG, Maruta CW, Aoki V, Sotto MN, Rivitti EA, Diaz IA. Pemphigus herpetiformis is a rare clinical expression of nonendemic pemphigus foliaceus, fogo selvagem and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34:40-6.
3. Oliveira JP, Gabbi TG, Hashimoto T, Aoki V, Santi CG, Maruta CW, et al. Two brazilian cases of IgA pemphigus. *J Dermatol.* 2003; 30:886-91.
4. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Diaz IA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med.* 1982; 306:1189-96.
5. Roscoe JT, Diaz L, Sampaio AS, Castro RM, Labib RS, Takahashi Y, et al. Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies are pathogenic to BALB/c mice by passive transfer. *J Invest Dermatol.* 1985; 85:538-41.
6. Auad A. Pênfigo foliáceo Sul-Americano no Estado de Goiás, Brazil. *Rev Patol Trop.* 1972;1:293-346.
7. Diaz IA, Sampaio SAP, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic Pemphigus foliaceus (fogo selvagem). I. Clinical features and immunopathology. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20:657-69.
8. Diaz IA, Sampaio SAP, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic Pemphigus foliaceus (fogo

- selvagem): II. Current and historic epidemiological studies. *J Invest Dermatol.* 1989; 92:4-12.
9. Friedman H, Campbell I, Rocha-Alvarez R, Ferrari I, Coimbra CE, Moraes JR, et al. Endemic Pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in native Americans from Brazil. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32: 949-56.
 10. Moraes ME, Fernandez-Viña M, Lazaro A, Diaz LA, Filho GH, Friedman H, et al. An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic Pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. *Tissue Antigens.* 1997; 49:35-40.
 11. Beutner EH, Prigenzi LS, Hale W, Leme CA, Bier OG, et al. Immunofluorescent studies of antibodies to intercellular areas of epitelia in Brazilian pemphigus foliaceus. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1968; 127: 81-6.
 12. Rock B, Martins CR, Theofilopoulos AN, Balderas RS, Anhalt GJ, Labib RS, et al. Restricted heterogeneity of IgG Subclasses in fogo selvagem (endemic pemphigus foliaceus). *N Engl J Med.* 1989;1320: 1463-9.
 13. Rock B, Labib RS, Diaz LA. Monovalent Fab' immunoglobulin fragments from endemic pemphigus foliaceus autoantibodies reproduce the human disease in neonatal Balb/c mice. *J Clin Invest.* 1990;85:296-9.
 14. Aoki V, Huang MT, Perigo AM, Fukumori LMI, Maruta CW, Santi CG, et al. Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem) and pemphigus vulgaris: Immunoglobulin G Heterogeneity Detected by Indirect Immunofluorescence. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2004; 59:251-6.
 15. Warren S, Arteaga LA, Rivitti EA, Aoki V, Hans-Filho G, Qaish BF, et al. The role of IgG subclass switch in the pathogenesis of Fogo Selvagem. *J Invest Dermatol.* 2003; 120:104-8.
 16. Stanley JR, Klaus-Kotvun V, Sampaio SAP. Antigenic specificity of fogo selvagem autoantibodies is similar to North American pemphigus foliaceus and distinct from pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1986; 87:197-201.
 17. Buxton RS, Cowin P, Franke WW, Garrod DR, Green KJ, King IA, et al. Nomenclature of the desmosomal cadherins. *J Cell Biol.* 1993; 121:481-3.
 18. Aoki V. Avaliação da técnica de imunoprecipitação com a desmogleína 1 recombinante em população de risco para o pêfego foliáceo endêmico (fogo selvagem) [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo: Faculdade de Medicina; 1999.
 19. Amagai M, Hashimoto T, Green KJ, Shimizu N, Nishikawa T. Antigen-specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol.* 1995; 104:895-901.
 20. Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S, et al. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculo-virus expressed recombinant desmogleins. *J Immunol.* 1997;159: 2010-7.
 21. Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, Nishikawa T, Zone JJ, Black MM, et al. Epitope spreading lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol.* 1998; 110:103-9.
 22. Warren SJP, Lin MS, Giudice GJ, Hoffman RG, Hans-Filho G, Aoki V, et al. The prevalence of antibodies against desmoglein 1 in endemic pemphigus foliaceus in Brazil. *N Engl J Med.* 2000; 343:23-30.
 23. Li N, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti EA, Diaz LA. The role of intramolecular epitope spreading in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Exp Med.* 2003; 9:34-40.
 24. Lin MS, Fu CL, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti EA, Moraes JR, et al. Development and characterization of desmoglein-1 specific T lymphocytes from patients with endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem). *J Clin Invest.* 2000;105:207-13.
 25. Santi CG and Sotito MN. Immunopathologic characterization of the response in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44:446-50.
 26. 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: 847-50.
 27. Eaton DP, Diaz LA, Hans-Filho G, Santos VD, Aoki V, Friedman H, et al. Characterization of Black Fly Species on an Amerindian Reservation with a High prevalence of Fogo Selvagem and Neighboring Disease-free Sites in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *J Med Entomol.* 1998; 35:120-31.
 28. Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH, Aoki V, Rivitti EA, Sampaio SA, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. *J Invest Dermatol.* 1996;107:68-75.
 29. Aoki V, Millikan RC, Rivitti EA, Hans-Filho G, Eaton DP, Warren SJ, et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004; 9:34-40.
 30. Diaz LA, Arteaga LA, Hilario-Vargas, Valenzuela JG, Li N, Warren S, et al. Anti-desmoglein 1 antibodies in onchocerciasis, leishmaniasis and Chagas disease suggest a possible etiological link to fogo selvagem *J Invest Dermatol.* 2004; 123:1045-51.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Valéria Aoki

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 3º andar sala 3016 - ICHC-FMUSP

São Paulo SP 05403-002

Tel: (11) 3088-4894 ramal 34

Fax: (11) 3088-9145

E-mail: valaoki@hotmail.com

O arquivo disponível sofreu correções conforme ERRATA publicada no Volume 80 Número 4 da revista.