

TRABAJOS ORIGINALES

Enfermedades virales y autoinmunes en pacientes con pénfigo foliáceo endémico y su influencia en la inmunología de la enfermedad*

Viral and autoimmune disease in endemic pemphigus foliaceus patients and their influence over the disease immunology

Carlos Galarza^{1,2,3}, Willy Ramos^{1,3}, Gerardo Jiménez⁴, Jesús Díaz⁵, Ferdinand de Amat⁶, Ericsson Gutiérrez^{1,3}, Isabel Rojas⁷, Jorge Hanco³, Alex Ortega^{3,8}.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la presencia de enfermedades virales y autoinmunes en pacientes con pénfigo foliáceo endémico (PFE) y su influencia sobre la inmunología de la enfermedad.

Material y métodos: Estudio prospectivo realizado en la provincia de Coronel Portillo (Ucayali-Perú) de octubre del 2001 a septiembre del 2005. La muestra estuvo constituida por 15 pacientes con PFE captados en el Hospital Regional de Pucallpa así como en comunidades y/o distritos que cumplen con las características de foco endémico (Nueva Requena, Campo Verde, Yarinacocha) a los que se les realizó inmunofluorescencia indirecta, ELISA para anticuerpos anti desmogleína 1 y anti desmogleína 3. Para confirmar el diagnóstico previo de fiebre del dengue se evaluó la presencia de anticuerpos Ig G mediante ELISA de captura para virus del dengue.

Resultados: Para las enfermedades virales la prevalencia fue de 26.7%, se presentó un caso de herpes simple, un caso de erupción variceliforme de Kaposi y dos casos de fiebre del dengue. Las enfermedades autoinmunes se presentaron en tres casos, dos de psoriasis vulgar y otro de vitiligo no segmentario localizado. La presencia de enfermedades virales y/o autoinmunes no influyeron significativamente en los valores índices de anticuerpos antidesmogleína 1 e inmunofluorescencia indirecta.

Conclusiones: Existe una baja frecuencia de enfermedades virales y/o autoinmunes en pacientes con PFE, y cuando se presentan no influyen significativamente en la inmunología de la enfermedad.

Palabras clave: Pénfigo foliáceo endémico; Enfermedades virales; Enfermedades autoinmunes.

SUMMARY

Objective: To determine the presence of viral and autoimmune disease in endemic pemphigus foliaceus patients and their influence in the immunological profile of the disease immunology.

Material Et Methods: Prospective study in the Coronel Portillo province (Ucayali - Peru) since October 2001 to September 2005. The sample consisted of 15 endemic pemphigus foliaceus patients enrolled at the Regional Hospital of Pucallpa, as well in communities and/or districts consider as endemic foci (Nueva Requena, Campo Verde, Yarinacocha); who were tested with indirect immunofluorescence tests, ELISA for antibodies against desmoglein 1 (Dsg1) and antibodies against desmoglein 3 (Dsg3). The previous diagnosis of dengue fever was confirmed after the evaluation of presence of IgG antibodies using capture ELISA for dengue virus.

Results: Prevalence of viral diseases was 26.7%. There was 1 case of herpes simple, 1 case of Kaposi's variceliform eruption and 2 cases of dengue fever. There were 3 cases of autoimmune diseases (20%) 2 of psoriasis vulgaris and other of non segmentary localized vitiligo. The presence of viral and/or autoimmune diseases does not have a significant influence over the index values of desmoglein 1 antibodies and indirect immunofluorescence.

Conclusions: There is a low frequency of viral and/or autoimmune diseases in pemphigus foliaceus patients and their presence does not have an important influence in the immunological profile of patients with endemic pemphigus foliaceus.

Key words: Endemic pemphigus foliaceus; Viral diseases; Autoimmune diseases.

¹ Servicio Académico Asistencial de Dermatología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Sede Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima-Perú.

² Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima-Perú.

³ Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú.

⁴ Servicio de Dermatología, Hospital Regional de Pucallpa, Ucayali-Perú.

⁵ Hospital de Apoyo de Chachapoyas, Amazonas-Perú.

⁶ Servicio de Dermatología, Hospital EsSalud Carlos Alberto Seguin, Arequipa-Perú.

⁷ Puesto de Salud de Pueblo Libre, Ucayali-Perú.

⁸ Departamento de Medicina, Universidad de Carolina del Norte de Chapel Hill, EEUU.

* Trabajo ganador de la III Jornada Dermatológica del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen (Noviembre 2006).

Correo electrónico: investcl@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

El pénfigo foliáceo endémico (PFE) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de ampollas subcorneales y anticuerpos que son específicos para la región extracelular de la glicoproteína desmosomal desmogleína 1¹⁻³. Se ha identificado diversos factores etiológicos, sin embargo se ha planteado la hipótesis que un antígeno(s) de insectos hematófagos (simulidos, flebotominos o triatominos) podrían desencadenar la formación de anticuerpos en humanos como resultado de una reacción cruzada con antígenos de la epidermis. No se ha aislado agentes infecciosos de las lesiones de los pacientes^{1,4,5}. PFE se ha descrito en Brasil, Colombia, Paraguay, Perú y Túnez^{3,6-13}.

Se ha sugerido que diversos factores ambientales como patógenos microbianos podrían actuar desencadenando enfermedades e induciendo autoinmunidad. Existe evidencia que las infecciones virales predisponen a los individuos a enfermedades específicas y mediante la modificación indirecta del genoma de las células del huésped induciendo inmunosupresión o inmutación. De este modo, infecciones virales pueden desencadenar fenómenos autoinmunes temporales como anemia hemolítica, crioglobulinemia, vasculitis y síndrome de Guillain-Barré, así como preceder a enfermedades organoespecíficas como diabetes tipo 1, hepatitis autoinmune, vitiligo, miastenia gravis, incluso provocar recaídas en pacientes con esclerosis múltiple. La base molecular del vínculo entre infección viral y enfermedad no es totalmente comprendido, pero la respuesta inflamatoria inducida por patógenos parece desempeñar un rol central¹⁴⁻²¹.

La infección viral ha sido implicada en la patogénesis de diversas enfermedades ampollares autoinmunes. Memar y cols. (1997) encontraron ADN de herpesvirus humano tipo 8 (HVH-8) en lesiones de seis pacientes con pénfigo foliáceo y en cuatro de seis pacientes con pénfigo vulgar²². Tuffano y cols. (1999) estudiaron mediante reacción en cadena de la polimerasa en células mononucleares de sangre periférica y biopsias de piel de 20 pacientes con pénfigo (15 con pénfigo vulgar, dos con pénfigo foliáceo, dos con pénfigo eritematoso y uno con pénfigo herpetiforme) y encontraron secuencias de ADN de virus de herpes simple en el 50% de muestras de células mononucleares de sangre periférica y en 71% de las biopsias de piel, virus de Epstein Barr en 15% y 5%, y herpes virus humano tipo 6 en muestras de células mononucleares de sangre periférica²³. Drago y cols. (2005) evaluaron la infección por herpesvirus

humano en 22 muestras de biopsia de piel de lesiones de pacientes con pénfigoide buloso mediante reacción en cadena de la polimerasa, encontrando infección en seis especímenes (27%) los cuales correspondieron a ADN de citomegalovirus en tres pacientes, de virus de Epstein-Barr y de herpesvirus humano en dos pacientes²⁴.

En nuestro país no existen estudios publicados relacionados a la infección viral por herpesvirus humano y virus de Epstein Barr (clínica o subclínica) en pacientes con pénfigo foliáceo y su influencia sobre la enfermedad.

El dengue es una enfermedad ampliamente distribuida en la amazonía de los países sudamericanos coexistiendo en regiones geográficas con el PFE. Brasil, que es el país con mayor frecuencia de casos de PFE y que en los últimos años ha reportado el 70% de casos de fiebre del dengue en las Américas y donde se ha identificado que circulan los serotipos 1, 2 y 3 en 22 de 27 estados²⁵⁻²⁷.

En el Perú, la provincia de Coronel Portillo (Ucayali) es endémica para PFE y para la fiebre del dengue habiéndose identificado durante los años 2000 y 2001 principalmente los serotipos 1 y 3^{28,29}. La difícil accesibilidad a servicios de salud por las características geográficas de la zona, la ausencia de laboratorio con pruebas inmunológicas en los centros de salud y un inadecuado sistema de registro, han impedido documentar la existencia de enfermedades autoinmunes y en particular a PFE.

Se ha reportado a la autoinmunidad como un mecanismo patogénico en la fiebre del dengue/síndrome del shock del dengue; de este modo, anticuerpos contra la proteína no estructural NS1 reaccionan de manera cruzada contra células endoteliales y plaquetas humanas mediante un mecanismo de mimetismo molecular que sería el responsable de la producción de autoanticuerpos³⁰. Además, se sabe que luego de la entrada a través de la picadura de vectores hematófagos (*Aedes sp*) el virus del dengue ingresa a la piel humana generando una serie de trastornos secundarios a la interacción de partículas de virales con células de diversos estratos de la piel (dendríticas, monocitos y macrófagos) lo que podría generar reacciones de autoinmunidad^{31,32}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal y observacional realizado en la provincia de Coronel Portillo (Ucayali-Perú) en setiembre del 2005 (**Gráfico 1**). La muestra estuvo constituida por 15 pacientes con PFE captados en el Hospital Regional de Pucallpa y en las comunidades y/o distritos que cumplen con las características de foco endémico (Nueva Requena, Campo Verde, Yarinacocha).



Gráfico 1. Mapa de la provincia de Coronel Portillo (Ucayali-Perú).
(Fuente: Banco de información distrital del Instituto Nacional de Estadística e Informática, Perú.)

Se obtuvo muestras de sangre de los pacientes para determinar los niveles séricos de anticuerpos anti desmogleína 1 y anti desmogleína 3 mediante ELISA y se determinó las subclases de IgG anti desmogleína 1 (Laboratorios de investigación Dermatológica de la Universidad de Carolina del Norte de Chapel Hill; EEUU).

Para determinar antecedente de fiebre del dengue, se evaluó la presencia de cuadro clínico compatible y presencia de anticuerpos Ig G mediante ELISA de captura para virus del dengue (Instituto Nacional de Salud). Luego se comparó los niveles séricos de anticuerpos en los pacientes con y sin enfermedades virales o autoinmunes.

Con relación a los aspectos éticos se obtuvo el consentimiento informado de los participantes de la investigación respetándose los derechos de los pacientes de acuerdo a la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se estudió a 15 pacientes con PFE. El 66.7% correspondió al sexo masculino y el 33.3% al sexo femenino, la edad promedio fue de 24.8 ± 17.8 años y el grupo etario más afectado se situó entre los 20 y 29 años (46.7%). La distribución por grupo etario se puede apreciar en la **tabla I**.

Tabla I. Distribución por grupos etarios de los pacientes con PFE, provincia de Coronel Portillo (Ucayali-Perú), setiembre de 2005.

Grupo etario	Frecuencia	Porcentaje
0 – 9 años	0	0.0
10 – 19 años	4	26.7
20 – 29 años	7	46.7
30 – 39 años	3	20.0
40 – 49 años	0	0.0
50 – 59 años	0	0.0
60 – 69 años	1	6.6
Total	15	100.0

La forma clínica predominante fue la generalizada la cual se presentó en 11 pacientes (73.3%), mientras que la localizada se presentó en cuatro pacientes (26.7%); la evolución fue crónica activa en 13 pacientes y los dos restantes se encontraban en remisión por más de dos años (uno de forma clínica generalizada y el otro localizada).

La prevalencia de enfermedades virales fue de 26.7%. Se presentó un caso de herpes cutáneo (6.7%) en una paciente de 15 años con la forma clínica generalizada el cual remitió sin presencia de complicaciones y un caso de erupción variceliforme de Kaposi (6.7%). No se observó influencia importante sobre la inmunología de la enfermedad ya que la Inmunofluorescencia indirecta realizada durante ambos episodios (no tratados aún con corticosteroides) mostró títulos de 1/160 y 1/640 respectivamente.

Se detectó anticuerpos IgG para virus del dengue en dos pacientes (13.3%) PFE (forma clínica localizada) y tuvieron diagnóstico de fiebre del dengue, 14 años y dos años antes de desarrollar PFE. Uno de ellos se encontraba en remisión desde hace tres años (valor índice DSG-1 negativo) mientras que la otra en la forma crónica activa. Sin embargo, el valor índice para anticuerpos anti desmogleína 1 no fue superior al de los demás pacientes.

Ninguno de los pacientes con infección por el virus del dengue expresaron anticuerpos anti desmogleína 3.

Se presentaron tres casos de enfermedades autoinmunes asociadas (20%). Las enfermedades asociadas fueron psoriasis vulgar y vitiligo no segmentario. En el primer caso, la psoriasis vulgar apareció en un paciente con PFE con la forma clínica generalizada de siete años de enfermedad, el cual expresaba anticuerpos anti desmogleína 1 y anticuerpos anti desmogleína 3 con valores índice relativamente bajos e inmunofluorescencia indirecta negativa. En el segundo caso, el vitiligo no segmentario localizado siguió un curso estable de cuatro años hasta el momento del diagnóstico, con bajos títulos en la inmunofluorescencia indirecta (1/160).

El tercer caso correspondió a una paciente que presentó psoriasis vulgar un año antes de la aparición de PFE la cual fue positiva para anticuerpos anti desmogleína 1 mediante inmunofluorescencia indirecta (1/160) e inmunoprecipitación;

los valores índice para ELISA anti desmogleína 1 se situaron en la zona indefinida (Entre 14 y 20) y no expresó anticuerpos anti desmogleína 3.

TABLA II: Enfermedades virales y autoinmunes en pacientes con PFE, provincia de Coronel Portillo (Ucayali-Perú), setiembre de 2005.

Código del paciente	Forma clínica	Enfermedad viral	Enfermedad autoinmune	IFI NHS	Elisa anti DSG-1	Elisa anti DSG-3
PFE01	Generalizada	Herpes cutáneo	Vítigo localizado	1/160	NSM	NSM
PFE02	Generalizada	No	No	1/160	13.42	-156.94
PFE03	Generalizada	No	No	1/1280	85.23	-34.60
PFE04	Generalizada	No	No	1/2560	97.53	-82.03
PFE05	Generalizada	No	No	1/1280	101.81	-141.66
PFE06	Localizada	No	Psoriasis vulgar	1/160	16.01	-39.25
PFE07	Generalizada	Erupción variceliforme de Kaposi	No	1/640	NSM	NSM
PFE08	Generalizada	No	No	1/2560	101.56	-155.21
PFE09	Generalizada	No	No	1/2560	84.84	-45.51
PFE10	Generalizada	No	No	1/2560	99.32	113.89
PFE11	Localizada	Dengue	No	1/160	82.79	-120.52
PFE12	Localizada	No	No	1/640	92.88	139.07
PFE13	Localizada	No	No	1/620	89.08	142.24
PFE14	Remisión	Dengue	No	Negativa	-3.19	-150.17
PFE15	Generalizada	No	Psoriasis vulgar	Negativa	42.02	53.19

NSM: No se realizó medición.

DISCUSIÓN

Diversos estudios realizados principalmente en la Reservación de Terena (Lima Verde-Brasil) sugieren que la presencia de insectos hematófagos en las viviendas constituirían un factor de riesgo relevante para el desarrollo de PFE. De este modo se ha vinculado la presencia de anticuerpos anti desmogleína 1 con enfermedades parasitarias (leishmaniasis, enfermedad de Chagas y oncocerquiasis) atribuyéndose a la saliva de sus vectores la capacidad de producir inmunización y desencadenar la producción de anticuerpos mediante reacción cruzada inicialmente no patogénicos que posteriormente se harían patogénicos en individuos genéticamente predispuestos como consecuencia de exposición repetida a agentes sensibilizantes⁴.

En este estudio, se muestra una baja frecuencia de enfermedades virales en pacientes con PFE; sin embargo, la presencia de éstas no modifica significativamente la inmunología de la enfermedad. Se encontró casos de herpes cutáneo y erupción variceliforme de Kaposi lo cual concuerda

con lo descrito acerca de la asociación de herpesvirus en pacientes con pénfigo^{22,24}. No se presentaron casos de infección conjuntival con expresión clínica en nuestros pacientes.

La transmisión de la fiebre del dengue mediante un vector hematófago flebotomino, la coexistencia de dengue y pénfigo en áreas endémicas, y la presencia de fenómenos de autoinmunidad nos llevó a evaluar si el virus del dengue estaría asociado a PFE. La prevalencia de infección por el virus del dengue en pacientes con PFE (13.3%) no difiere significativamente de la prevalencia en sujetos sanos de áreas endémicas de Perú donde se ha reportado alcanzar el 26% (Reiskind, 2001)³⁴ y de otros países de Sudamérica donde la prevalencia varía de 9-23% (Figueiredo, 1995; Rodríguez, 2005)^{35,36}.

Si bien es cierto que los niveles de anticuerpos anti desmogleína 1 en los sujetos en los que se pudo comprobar infección previa por el virus del dengue no fueron superiores que los que no presentaban infección, en ambos pacientes seropositivos para dengue además de la respuesta patogénica IgG4 se presentó respuesta IgG2, la cual es un patrón habitual en este grupo de pacientes.

De esta manera, la presencia de enfermedades virales en pacientes con PFE no produjo cambios importantes en la inmunología ni en la actividad de la enfermedad en comparación con el resto de pacientes.

Existen pocos reportes de enfermedades autoinmunes en pacientes con PFE. En nuestro estudio encontramos dos casos de psoriasis vulgar y uno de vitiligo no segmentario localizado, lo cual no ha sido reportado en la literatura internacional.

La presencia de enfermedades autoinmunes tampoco ha mostrado influir significativamente en la inmunología de la enfermedad así como en la inmunología de la enfermedad.

A partir de los resultados podemos concluir que las enfermedades virales y autoinmunes se presentan con baja frecuencia en pacientes con PFE procedentes de la provincia de Coronel Portillo (Ucayali-Perú) y su presencia no afecta de manera importante la inmunología ni la actividad de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis A. Díaz de la Universidad de Carolina del Norte de Chapel Hill por su apoyo en el procesamiento de muestras para el estudio inmunopatológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- WARREN S, LIN MS, GIUDICE G, et al. The Prevalence of antibodies against Desmoglein 1 in Endemic Pemphigus Foliaceus in Brazil. *N Eng J Med.* 2000;343:23-30.
- SAMPAIO SA, RIVITTI EA, AOKI V, et al. Brazilian Pemphigus Foliaceus, endemic pemphigus foliaceus, or Fogo Selvagem (Wild Fire). *Dermatol Clinics.* 1994;12:765-76.
- DIAZ LA, SAMPAIO SA, RIVITTI EA, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol.* 1989;92:4-12.
- DIAZ LA, ARTEAGA LA, HILARIO J, 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.
- EATON DP, DIAZ LA, HANS-FILHO G, et al. Comparison of black fly species (Diptera Simuliidae) on an Amerindian reservation with a high prevalence of Fogo Selvagem to neighboring disease of free sites in the States of Matto Grosso do Sul, Brazil. The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Med Entomol.* 1998;35:120-31.
- HANS-FILHO G, DOS SANTOS V, KATAYAMA JH, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. *J Invest Dermatol.* 1996;107:68-75.
- ROBLEDO MA, PRADA S, JARAMILLO D, et al. South American Pemphigus Foliaceus: study of an epidemic in El Bagre and Necho, Colombia 1982 to 1986. *Br J Dermatol.* 1988;118:737-44.
- ABREU AM. Pénfigo Foliáceo Endémico. Situación en Colombia. *Acta Med Colomb.* 1996;21:27-34.
- ALDAMA A, et al. Tipos y variantes de Pénfigo en el Hospital Nacional de Paraguay. Revisión de 70 casos. *Med Cut ILA.* 2000;28:242-7.
- MORINI JP, JOMAA B, GEORGI Y, et al. Pemphigus Foliaceus in Young Women. An Endemic Focus in the Sousse area of Tunisia. *Arch Dermatol.* 1993;129:69-73.
- HEIMGARTNER E, DE HEIMGARTNER V. Experiencias en enfermedades dermatológicas endémicas en la selva peruana: Leishmaniasis y Pénfigo Foliáceo Endémico. *Med Cut ILA.* 1976;1:1-6.
- CASTILLO A, MAGUIÑA C. Pénfigo Foliáceo variedad Fuego Salvaje en la Selva Peruana. *Bol Soc Per Med Int.* 1993;6:65-7.
- GALARZA C, RONCEROS G, MENDOZA D, SÁNCHEZ G, VILCARRROMERO M, RÁEZ E, et al. Pénfigo Foliáceo Endémico en el departamento de Ucayali-Perú. Reporte de 16 casos. *An Fac Med.* 2002;63:19-24.
- MALAVIGUE GN, FERNANDO S, FERNANDO DJ, SENEVIRATNE SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J.* 2004;80:588-601.
- SHIOHARA T. Viral infections, allergy and autoimmunity: a complex, but fascinating link. *J Dermatol Science.* 2000;22:149-51.
- PANOUTSAKOPOULOU V, CANTOR H. On the relationship between viral infection and autoimmunity. *J Autoimmunity.* 2001;16:341-45.
- FAIRWEATHER D, KAYA Z, SHELLAM GR, LAWSON CM, ROSE NR. From Infection to Autoimmunity. *J Autoimmunity.* 2001;16:175-86.
- PAROLI M, SCHIAFFELLA E, DI ROSA F, BARNABA V. Persisting viruses and autoimmunity. *J Neuroimmunology.* 2000;107:201-04.
- FLONDSTRÖM-TULLBERG M. Viral infections their elusive role in regulating susceptibility to autoimmunity diseases. *Microbes Infect.* 2003;5:911-21.
- GRIMES PE, SEVALL JS, VOJDANI A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:21-6.
- GALARZA C, RONCEROS SG, RAMOS W, ORTEGA A, ORÉ R, AVILA J, et al. Infección cutánea por citomegalovirus en relación con el mecanismo patogénico inicial del vitiligo generalizado de inicio reciente. *Dermatol Peru.* 2004;14:181-84.
- MEMAR OM, RADY PL, GOLDBLUM RM, et al. Human herpesvirus 8 DNA sequences in blistering skin from patients with pemphigus. *Arch Dermatol.* 1997;133:1247-51.
- TUFANO MA, BARONI A, BUOMMINO E, RUOCCO E, LOMBARDI

- LM, RUOCCO V. Detection of herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells and skin lesions of patients with pemphigus by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol.* 1999;141:1033-39.
24. DRAGO F, NOZZA P, CASAZZA P, BRUSATI C, BANDELLONI R, REBORA A. Human Herpesviruses in bullous pemphigoid lesions. *Br J Dermatol.* 2005;152:375-76.
25. SIQUEIRA JB, MARTELLI CMT, COELHO GE, DA ROCHA SIMPLICIO AC, HATCH DL. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:48-53.
26. TEIXEIRA MG, COSTA MCN, GUERRA Z, BARRETO ML. Dengue in Brazil: situation 2001 and trends. *Dengue Bull.* 2002;26:70-76.
27. TEIXEIRA MG, COSTA MCN, BARRETO ML, MOTA E. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based in trends, surveillance and control experiences. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro* 2005; 21:1307-1315.
28. Ortega-Loayza AG, Ramos W, Elgart G, Bowman P, Jiménez J, Avila J, Rojas I, Vilcaromero M, Hurtado J, Lindo G, Galarza C. Antibodies against desmogleina 1 in healthy subjects in endemic and nonendemic areas of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in Peru. *Int J Dermatol* 2005; 45: 538-42.
29. COBOZ M, GUTIÉRREZ P, GARCÍA M, MAMANI E, FERNÁNDEZ R, RIMARACHIN R, et al. Estudio serológico y virológico del brote de dengue en la provincia de Coronel Portillo. Ucayali-Perú (2001 - 2001). *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2004;21:139-45.
30. LIN CF, LEI HY, LIU CC, LIU HS, YEH TM, CHEN SS, LIN YS. Autoimmunity in Dengue Virus Infection. *Dengue Bull.* 2004;28:51-57.
31. MAROVICH M, GROUARD-VOGEL G, LOUDER M, ELLER M, SUN W, WU SJ, et al. Human dendritic cells targets of dengue virus infection. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2001;6:219-24.
32. LIMON AY, PEREZ M, ESTRADA I, VAUGHAN G, ESCOBAR A, CALDERON J, et al. Dengue virus inoculation to human skin explants: An effective approach to asses in situ the early infection and the effects in cutaneous dendritic cells. *Int J Exp Pathol.* 2005;86:323-34.
33. AOKI V, MILLIKAN RC, RIVITTI EA, HANS-FILHO G, EATON DP, WARREN SJP, LI N, HILARIO J, et al. Environmental risk factors in Endemic Pemphigus Foliaceus. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9:34-40.
34. REISKIND MH, BAISLEY KJ, CALAMPA C, SHARP TW, WATTS DM, WILSON ML. Epidemiological and ecological characteristics of past dengue virus infection in Santa Clara, Peru. *Trop Med Int Health.* 2001;6:212-18.
35. FIGUEIREDO LT, OWA MA, CARLUCCI RH, DAL FABBRO AL, DE MELLO LV, CAPUANO DM, SANTILI LB. Dengue serologic survey in Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil. *Bull Pn Am Health Organ.* 1995;29:59-69.
36. RODRÍGUEZ H, DE LA HOZ F. Dengue and dengue vector behaviour in Caqueza, Colombia, 2004. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2005;7:1-15.