



**UNIVERSITAS
MUHAMMADIYAH
BANDUNG**
Islamic Technopreneur University

JSTE

Journal of Science, Technology,
and Entrepreneurship

Epidemiologi, Patofisiologi, dan Faktor Pemicu Pemphigus Foliaceus

Nisa Ihsani^{1*}, Wulan Pertiwi¹, dan Rahayu Nabilah Rachmawati¹

¹Bioteknologi, Universitas Muhammadiyah Bandung

nisaihsani@umbandung.ac.id, wulanpertiwi@umbandung.ac.id, rhynabilah@gmail.com.

Abstrak

Pemphigus foliaceus adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan adanya adanya lesi dan bula pada kulit yang disebabkan oleh reaksi auto-antibodi antara IgG dengan desmoglein 1 (Dsg1). Lesi dan bula muncul pada seluruh bagian tubuh disertai dengan rasa gatal dan sakit. *Pemphigus foliaceus* tersebar secara sporadis dan endemik. Jumlah kasus *pemphigus foliaceus* pada kawasan endemik dapat mencapai 34 kasus/juta/tahun. *Pemphigus foliaceus* dapat dipicu dan diperparah oleh sejumlah faktor, antara lain: kelompok obat dengan gugus thiol dan phenol, sinar ultraviolet, stress, radiasi ion, dan konsumsi makanan mengandung thiol, isothiocyanate, phenol, tannin, serta allyl. Hingga saat ini belum ditemukan pengobatan yang efektif untuk penderita *pemphigus foliaceus* namun, penyakit ini dapat dikontrol dengan berbagai terapi seperti pemberian immunosupresan dan penggunaan anti-CD20 antibodi rituximab.

Kata kunci: *pemphigus foliaceus*, autoimun, epidemiologi, patofisiologi, desmoglein 1

Abstract

Pemphigus foliaceus is an autoimmune disease characterized by the appearance of lesion and bullous skin. It is caused by auto-antibodies reaction between IgG and desmoglein 1 (Dsg1). Lesion and bullae spread out all over the skin with itch and painful sensation. *Pemphigus foliaceus* occurs both in sporadic and endemic form. The incident of *pemphigus foliaceus* in endemic area reached about 34 cases/million/year. There are numerous factors that can trigger *pemphigus foliaceus*, such as thiol and phenol drugs, UV radiation, stress, ion radiation, and dietary ingredients rich in thiol, isothiocyanate, phenol, tannin, and allyl. The effective therapy has not been found for *pemphigus foliaceus* treatment. However, it can be treated by using immunosuppressant and anti-DC20 rituximab antibody.

Keywords: *pemphigus foliaceus*, autoimmune, epidemiology, pathophysiology, desmoglein 1

1. PENDAHULUAN

Pemphigus foliaceus merupakan salah satu jenis penyakit autoimun kronis yang menyerang kulit. Kulit menjadi rapuh, melepuh, dan menghasilkan lesi/luka serta bula yang tersebar pada seluruh bagian tubuh. Kondisi ini merupakan efek dari *acantholysis* intraepidermal atau pemisahan keratinosit. Area kulit yang melepuh umumnya disertai dengan rasa sakit dan gatal. Luka dan bula banyak ditemukan pada area dada, punggung, kulit kepala, dan wajah. Pada kasus tertentu, penderita dapat mengalami hiperpigmentasi atau munculnya bercak gelap pada area kulit [1] [2]. Stumpf *et al.* (2021) melaporkan gejala klinis yang tampak pada kulit penderita *pemphigus foliaceus* pada pasien laki-laki berusia 39 tahun berupa plak kulit dengan erosi yang luas pada kulit kepala, wajah, badan, lengan, dan paha meliputi 40% total luas permukaan tubuhnya (Gambar 1). Selain itu, gejala yang tampak pada penderita *pemphigus foliaceus* adalah lepuhan atau bulla berisi cairan di lapisan epidermis yang dapat menutupi sebagian besar tubuh. Bulla mudah pecah dan berubah menjadi luka yang memiliki tekstur yang bersisik dan berkerak. Bulla dan luka dapat menyebabkan gatal dan nyeri. Meskipun demikian, penyakit ini tidak menular dan dapat dikontrol [3].



Gambar 1. Kondisi kulit pada penderita pemphigus foliaceus [3]

2. METODE PENELITIAN

2.1. Epidemiologi Pemphigus Foliaceus

Jumlah penyandang autoimun pemphigus di dunia cukup rendah. Rata-rata kasus pada seluruh tipe pemphigus berkisar pada angka 0,076 hingga 5 pada setiap 100.000 penduduk [4]. Namun demikian, prevalensi jumlah kematian pada penyakit ini cukup besar, khususnya pada sub tipe pemphigus vulgaris, yaitu 0.5-3.2 kasus per 100,000 penduduk [5][6][7]. Risiko kematian pemphigus vulgaris 3 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan populasi orang sehat [5].

Jika dibandingkan dengan sub tipe pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus memiliki jumlah penderita yang lebih sedikit. Jumlah penyandang pemphigus sub tipe ini ditemukan sebanyak 1-7 kasus per juta per tahun di kawasan Amerika Utara dan Eropa Barat [8]. Akan tetapi, persentase angka kematian pemphigus foliaceus di Haifa pada tahun 2017 cukup tinggi, yaitu sebesar 23,3%. Jumlah pasien yang meninggal tercatat sebanyak 7 dari 30 penderita [5]. Sementara itu, Suniti dan Tenny (2018) juga melaporkan adanya kasus transisi pada pemphigus foliaceus menjadi pemphigus vulgaris di Indonesia [9]. Hal ini menunjukkan bahwa pemphigus foliaceus memiliki potensi yang cukup berbahaya seperti halnya pemphigus vulgaris.

Penyakit pemphigus foliaceus tersebar secara sporadis dan endemik [10]. Pada sebaran penyakit yang bersifat sporadis, jumlah penyakit ini cenderung rendah, yakni 1,1 kasus per juta penduduk di Korea Selatan [11] dan 0,8 kasus per juta penduduk di Israel Utara [12]. Di Indonesia, penderita pemphigus foliaceus ditemukan tersebar secara sporadis [13][14][4]. Jumlah penderita pemphigus foliaceus di kawasan endemik ditemukan lebih banyak dibandingkan dengan kawasan yang bersifat sporadis. Di kawasan endemik Brazil, prevalensi jumlah penderita pemphigus foliaceus terhitung sebanyak 34 kasus/juta/tahun [15].

2.2. Patofisiologi Pemphigus Foliaceus

Penyakit pemphigus foliaceus disebabkan oleh adanya reaksi autoantibodi antara IgG dengan protein desmoglein 1 (Dsg1). Protein Dsg1 merupakan protein penyusun desmosom yang berperan dalam pengikatan antar sel dalam jaringan. Pada kasus pemphigus foliaceus, immunoglobulin G (IgG) menyerang protein Dsg1 keratinosit sehingga menyebabkan terjadinya destabilisasi protein Dsg1 yang berujung pada hilangnya adhesi keratinosit epidermis kulit [16]. Hal ini menyebabkan epidermis terpisah satu sama lain sehingga muncul sebagai lesi/luka pada kulit [1].

Patofisiologi penyakit pemphigus foliaceus merupakan interaksi dari faktor genetik, sistem imun, dan lingkungan [17]. Warren *et al.* (2003) melaporkan adanya peningkatan titer antibodi IgG4 pada pasien pemphigus foliaceus sebesar 19,3 kali lipat dibandingkan dengan kontrol. Peningkatan titer antibodi ini berasosiasi dengan kondisi pasien, yakni antara kondisi aktifnya penyakit dengan remisi [18]. Adanya reaksi autoimun antara IgG dan Dsg1 ini juga berasosiasi dengan level ekspresi atau polimorfisme sejumlah gen, antara lain: gen *DSG1*, human leukosit antigen (HLA) *DR/DQ*, *HLA STR*, *IL4*, *FoxP3*, *STAT3* [19], *IL6* [20], gen-gen pengkode B-cell co-stimulatory (*CD40L*, *CD40*, dan *BLYS*) [21], *CDID*, *LILRB2*, *CDA*, *IFI30*, *LGALS1*, *LGALS3*, *LYZ*, *NKG7*, dan *TNFSF13B* [22]. Hal ini

diperkuat dengan adanya indikasi bahwa pasien *pemphigus foliaceus* memiliki imunitas yang abnormal terutama pada aktivitas B dan T limfosit, sel dendritik, dan monosit. Hasil pengukuran titer serum autoantibodi pada sel dendritik diketahui lebih banyak ditemukan pada pasien dibandingkan dengan kontrol dan berkorelasi dengan patogenesis pasien [23].

Keberadaan populasi sel T CD4⁺ dengan T helper tipe 2 (Th2) sitokin merupakan penciri kemunculan dari penyakit *pemphigus foliaceus*. Malheiros *et al.* (2014) telah mengidentifikasi adanya peningkatan level ekspresi beberapa gen pada sel CD4⁺ pasien *pemphigus foliaceus*, yaitu: gen *CDID* (4 kali lipat), *LILRB2* (4,7 kali lipat), *CDA* (1,8 kali lipat), *IFI30* (2,3 kali lipat), *LGALS1* (1,3 kali lipat), *LGALS3* (2,5 kali lipat), *LYZ* (4,7 kali lipat), *NKG7* (2,4 kali lipat), *TNFSF13B* (1,6 kali lipat) [22].

Di samping adanya perbedaan level ekspresi beberapa gen, polimorfisme genetik juga ditemukan pada populasi sampel pasien *pemphigus foliaceus*. Dari hasil analisis *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) pasien *pemphigus foliaceus* di Paris dan Tunisia, ditemukan adanya transisi basa nukleotida timin (T) menjadi sitosin (C) pada posisi 809 area ekson 7 dari cds gen *DSG1*. Hal ini dibuktikan dengan tingginya frekuensi genotip homozigot tipe C/C pada posisi 809 dari pasien pengidap *pemphigus foliaceus* di kawasan endemik Tunisian, Brazil [10]. Polimorfisme genetik SNP yang berasosiasi dengan penyakit *pemphigus foliaceus* juga ditemukan pada *intragentic regulatory region*, gen *LENG8*, *FCAR*, dan *LILRB1* [24].

2.3. Faktor Pemicu Pemphigus Foliaceus

Aktivitas imunitas yang tidak normal pada pasien *pemphigus foliaceus* didukung oleh faktor lingkungan yang dapat menginduksi munculnya lesi pada *pemphigus foliaceus*. Beberapa diantaranya yaitu: kelompok obat dengan gugus thiol dan phenol [25], sinar ultraviolet [26], stress [27], radiasi ion [28], dan konsumsi makanan mengandung *thiol*, *isothiocyanate*, *phenol*, *tannin*, serta *allyl* [29].

Kelompok obat-obatan seperti kelompok obat gugus thiol, phenol, dan beberapa kelompok obat non-thiol serta non-phenol diketahui dapat memicu munculnya penyakit *pemphigus foliaceus*. Obat-obatan dengan gugus thiol dapat menghambat aktivitas enzim yang berperan dalam menjaga keutuhan keratinosit dan mengaktivasi enzim yang dapat memisahkan keratinosit. Sementara itu, kelompok obat-obatan phenol dapat menstimulasi keratinosit untuk mengeluarkan sitokin (*tumor necrosis factor-alpha*/ *TNF-α*) dan IL-1 yang berperan dalam *acantholysis*, yaitu hilangnya koneksi (kohesi) antar keratinosit [25].

Paparan sinar UVB dilaporkan dapat memicu munculnya penyakit *pemphigus foliaceus* [30]. Pasien rentan terkena paparan sinar UVR karena dapat memicu terjadinya *acantholysis*. Hal ini disebabkan karena kadar *proinflammatory cytokine* IL1, IL6, dan *TNF-α* meningkat saat terpapar sinar UV [31].

Stress dapat memperparah kondisi pasien *pemphigus foliaceus*. Sekresi hormon glukokortikoid yang merupakan respon dari stress/depresi dapat menyebabkan produksi cytokine pada pasien *pemphigus foliaceus*. Kondisi depresi pada pasien diketahui berkorelasi dengan *pemphigus foliaceus* dan lebih banyak ditemukan pada pria dibandingkan wanita pada usia kurang dari 40 tahun dan lebih dari 80 tahun [27].

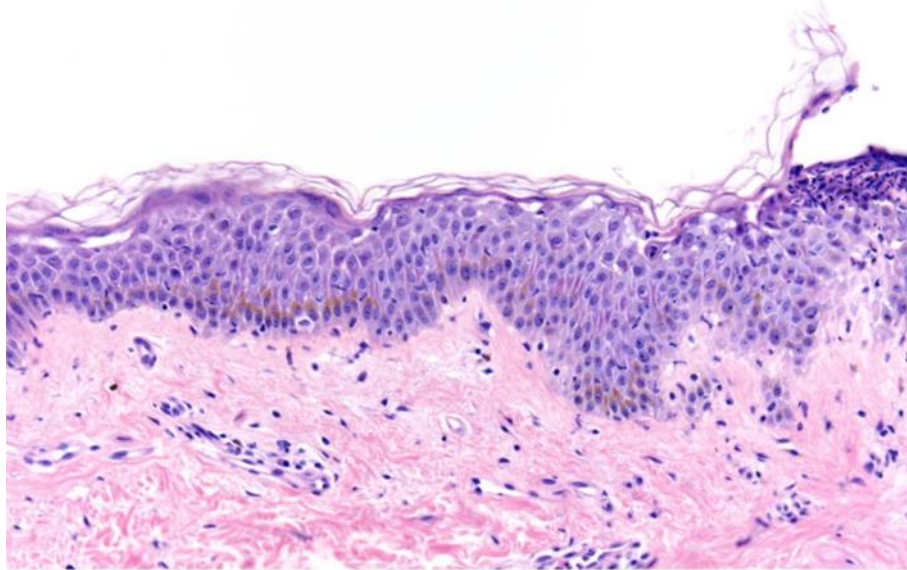
Radiasi ion diduga dapat menginduksi *pemphigus foliaceus*. Kalayciyan *et al.* (2006) melaporkan bahwa pasien *pemphigus foliaceus* yang mengidap kanker mengalami kondisi yang semakin parah pasca radioterapi 5040 cGy dan 3000 cGy [28]. Hal yang serupa ditemukan pada pasien *pemphigus vulgaris* pasca radioterapi dengan radiasi ion 70 Gy [32]. Kondisi tersebut muncul setelah satu hingga tiga bulan pasca radioterapi [28][32]. Radiasi ion diduga dapat menyebabkan perubahan imunoreaktivitas pada desmoglein dan mengubah antigen pada keratinosit. Namun demikian, parahnya luka dapat juga disebabkan oleh kanker yang diderita oleh pasien sehingga adanya efek radiasi ion pada pasien perlu ditelusuri lebih lanjut [32].

Diet autoimun telah menjadi salah satu upaya untuk menjaga remisi pada pasien autoimun, termasuk *pemphigus foliaceus*. Beberapa komponen yang terkandung pada makanan diduga dapat menginduksi munculnya luka pada pasien *pemphigus*. Makanan yang mengandung *thiol*, *isothiocyanate*, *phenol*, *tannin*, dan *allyl* diketahui dapat menginduksi munculnya penyakit *pemphigus foliaceus*. Hal ini disebabkan karena *thiol*, *allyl*, dan *tannin* dilaporkan dapat menginduksi *acantholysis* pada kultur sel manusia secara *in vitro*. *Thiol* dan *isothiocyanate* banyak ditemukan dalam bawang putih, mustard, cabai merah, dan lada hitam. Sementara *phenol* dan *tannin* banyak ditemukan dalam kelapa

dan mangga. *Allyl* merupakan komponen yang banyak ditemukan pada genus *Allium*, yakni bawang putih, daun bawang, dan bawang bombay. [29].

2.4. Deteksi Penyakit Pemphigus Foliaceus

Deteksi penyakit *pemphigus foliaceus* dapat dilakukan dengan menggunakan teknik ELISA atau *immunofluorescence microscopy* anti-Dsg1 dan Dsg3 [33]. Elisa dapat mendeteksi antigen target (Dsg1 dan Dsg3). Elisa sangat sensitif dan spesifik, dengan sensitivitas hingga 100% untuk *pemphigus* yang tidak diobati dan spesifitas hingga 98% dilaporkan dalam beberapa penelitian [34]. *Pemphigus foliaceus* positif untuk Dsg1 dan negatif Dsg3. Antibodi Dsg1 dikaitkan dengan akantolisis superfisial dan perpecahan subkornea [35]. Titer Dsg1 pada pasien yang ditunjukkan Gambar 1 positif pada level 183,7. *Direct immunofluorescence* (DIF) pada penderita *pemphigus foliaceus* juga dapat digunakan sebagai alat diagnosis. Hasil DIF menunjukkan deposisi immunoglobulin antar sel yang konsisten. Biopsi kulit dengan pewarnaan hematoxylin dan eosin (H&E) juga menunjukkan adanya subkorneal akantolisis pada sampel kulit penderita *pemphigus foliaceus* seperti pada Gambar 2 [3].



Gambar 2. Sampel kulit dari H&E biopsi pasien *pemphigus foliaceus* [3]

2.5. Terapi Penyakit Pemphigus Foliaceus

Hingga saat ini belum ditemukan pengobatan yang efektif untuk penderita penyakit *pemphigus foliaceus* [7]. Terapi pengobatan yang umum dilakukan untuk pasien *pemphigus foliaceus* yaitu dengan cara pemberian obat golongan kortikosteroid untuk menekan aktivitas sistem imun. Pemberian immunosupresan lainnya juga umum diberikan pada pasien *pemphigus foliaceus* seperti: azathioprine, mycophenolate mofetil, dan methotrexate. Akan tetapi, terapi pengobatan ini berisiko jika dikonsumsi dalam jangka waktu yang panjang [36][7]. Alternatif terapi pengobatan *pemphigus foliaceus* dapat dilakukan dengan menggunakan anti-CD20 antibodi rituximab atau *intravenous immunoglobulins* (IVIG) [37]. European Medicines Agency (EMA) dan the United States Food and Drug Administration telah merekomendasikan penggunaan anti-CD20 antibodi rituximab pada penderita *pemphigus foliaceus* moderat [38].

3. KESIMPULAN

Pemphigus foliaceus merupakan penyakit autoimun yang identik dengan adanya lesi pada kulit yang disebabkan oleh reaksi auto-antibodi antara IgG dengan desmoglein 1 (Dsg1). Penyebaran *pemphigus foliaceus* di dunia bersifat sporadis dan endemik. *Pemphigus foliaceus* dapat dipicu oleh sejumlah faktor, antara lain: kelompok obat dengan gugus thiol dan phenol, sinar ultraviolet, stress, radiasi ion, dan konsumsi makanan mengandung *thiol*, *isothiocyanate*, *phenol*, *tannin*, serta *allyl*. Hingga saat ini belum ditemukan pengobatan yang efektif untuk penderita *pemphigus foliaceus* namun, penyakit autoimun yang tidak menular ini dapat dikontrol dengan berbagai terapi seperti pemberian immunosupresan dan penggunaan anti-CD20 antibodi rituximab.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] K. A. James, D. A. Culton, and L. A. Diaz, "Diagnosis & clinical features of pemphigus foliaceus," *Dermatol Clin*, vol. 29, no. 3, pp. 405–412, 2011.
- [2] E. Schmidt, M. Kasperkiewicz, and P. Joly, "Pemphigus," *Lancet*, vol. 394, no. 10201, pp. 882–894, 2019.
- [3] N. Stumpf, S. Huang, L. D. Hall, and S. Hsu, "Differentiating pemphigus foliaceus from pemphigus vulgaris in clinical practice," *Cureus*, vol. 13, no. 9, pp. 0–4, 2021.
- [4] W. K. Budianti, E. M. Fitri, P. R. Meilinda, E. Novianto, S. Anindya, and A. A. Debinta, "Clinical characteristics and treatment regimen of pemphigus patients : A retrospective study," *J Gen Proced Dermatol Venereol Indones.*, vol. 5, no. 2, pp. 79–85, 2021.
- [5] K. Kridin, S. Zelber-Sagi, and R. Bergman, "Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: Differences in epidemiology and mortality," *Acta Derm. Venereol.*, vol. 97, no. 9, pp. 1095–1099, 2017.
- [6] B. Zeina, "Pemphigus vulgaris," 2020. [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/1064187-overview#:~:text=Pemphigus vulgaris incidence varies from,familial cases have been reported>.
- [7] V.-V. Costan, C. Popa, M. Hâncu, E. Porumb-Andrese, and M. Toader, "Comprehensive review on the pathophysiology, clinical variants and management of pemphigus (Review)," *Exp. Ther. Med.*, vol. 22, no. 5, pp. 1–13, 2021.
- [8] S. Bastuji-Garin *et al.*, "Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France. Incidence of foliaceus pemphigus in young Tunisian women," *Ann Dermatol Venereol*, vol. 123, no. 5, pp. 337–342, 1996.
- [9] Suniti and T. S. Dewi, "Transisi pemphigus foliaceus menjadi pemphigus vulgaris dengan keterlibatan oral: laporan kasus," *J. B-Dent.*, vol. 5, no. 2, pp. 101–115, 2018.
- [10] M. B. Ayed *et al.*, "Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with desmoglein 1 gene polymorphism," *Genes Immun.*, vol. 3, no. 6, pp. 378–379, 2002.
- [11] Y. B. Lee, J. H. Lee, S. Y. Lee, J. W. Kim, D. S. Y, and K. D. Han, "Incidence and death rate of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Korea: a nationwide, population-based study (2006-2015)," *J Dermatol.*, vol. 45, p. 1396e402, 2018.
- [12] K. Kridin, "Pemphigus group : overview , epidemiology , mortality , and comorbidities," *Immunol. Res.*, vol. 66, no. 2, pp. 255–270, 2018.
- [13] A. Y. Pranata *et al.*, "A Nosocomial Infection Manifested as Erysipelas in Pemphigus Foliaceous Patient under Intravenous Dexamethasone Treatment," *Indones. J. Trop. Infect. Dis.*, vol. 6, no. 2, p. 46, 2016.
- [14] Y. Fadilla, D. Febrina, N. S. Haryati, O. Suwarsa, and H. P. Darmadji, "Psoriasis pustulosa generalisata dan pemfigus foliaceus pada seorang pasien yang diterapi dengan kombinasi metotreksat dan azatioprin," *MDVI*, vol. 45, no. 1, pp. 33–38, 2018.
- [15] L. A. Diaz *et al.*, "Endemic pemphigus foliaceus (fogo salvagem). II. Current and historic epidemiologic studies.," *Invest Dermatol*, vol. 92, pp. 4–12, 1989.
- [16] J. Waschke, P. Bruggeman, W. Baumgartner, D. Zillikens, and D. Drenckhahn, "Pemphigus foliaceus IgG causes dissociation of desmoglein 1-containing junctions without blocking desmoglein 1 transinteraction," *J. Clin. Invest.*, vol. 115, no. 11, pp. 3157–3165, 2005.
- [17] J. A. Bellanti, *Immunology IV, Clinical Applications in Health and Disease*. Bethesda, Maryland, USA: I Care Press, 2012.
- [18] S. J. P. Warren *et al.*, "The Role of Subclass Switching in the Pathogenesis of Endemic Pemphigus Foliaceous," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 120, no. 1, 2003.
- [19] O. Abida *et al.*, "Chromosome 2q33 genetic polymorphisms in Tunisian endemic pemphigus foliaceus," *Mol. Genet. Genomic Med.*, vol. 8, no. 11, pp. 1–12, 2020.
- [20] N. F. Pereira, J. A. Hansen, M. T. Lin, V. M. M. S. Roxo, K. Braun, and M. L. Petzl-Erler, "Cytokine gene polymorphisms in endemic pemphigus foliaceus: A possible role for IL6 variants," *Cytokine*, vol. 28, no. 6, pp. 233–241, 2004.
- [21] D. Malheiros and M. L. Petzl-Erler, "Individual and epistatic effects of genetic polymorphisms of B-cell co-stimulatory molecules on susceptibility to pemphigus foliaceus," *Genes Immun.*, vol. 10, no. 6, pp. 547–558, 2009.

- [22] D. Malheiros, R. A. Panepucci, A. M. Roselino, A. G. Araújo, M. A. Zago, and M. L. Petzl-Erler, "Genome-wide gene expression profiling reveals unsuspected molecular alterations in pemphigus foliaceus," *Immunology*, vol. 143, no. 3, pp. 381–395, 2014.
- [23] M. P. V. Chiosi, R. S. Costa, and A. M. F. Roselino, "Dermal dendritic cell number correlates with serum autoantibody titers in Brazilian pemphigus foliaceus patients," *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, vol. 37, no. 3, pp. 337–341, 2004.
- [24] F. Ticiania Della Justina, D. G. Augusto, R. C. De Almeida, D. Malheiros, and M. L. P. Erler, "Screening the full leucocyte receptor complex genomic region revealed associations with pemphigus that might be explained by gene regulation," *Immunology*, vol. 156, pp. 86–93, 2018.
- [25] A. D. Katsambas, T. M. Lotti, C. Dessinioti, and A. M. D'Erme, *European Handbook of Dermatological Treatments*. 2015.
- [26] D. L. Cram and R. K. Winkelmann, "Ultraviolet-induced acantholysis in pemphigus," *Arch Dermatol.*, vol. 92, pp. 7–13, 1965.
- [27] Y. Wohl, M. J., K. A., H.-R. S., and C. A.D., "Pemphigus and depression comorbidity: a case control study," *J Dermatol.*, vol. 25, pp. 602–605, 2015.
- [28] A. Kalayciyan, T. Makosz, C. Assaf, C. C. Geilen, and C. E. Orfanos, "Ionizing radiation-induced pemphigus foliaceus," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 54, no. 5, pp. 251–252, 2006.
- [29] V. Ruocco, S. Brenner, and E. Ruocco, "Pemphigus and diet: does a link exist?," *Int. J. Dermatol.*, vol. 40, pp. 161–163, 2001.
- [30] V. M. S. Reis, R. P. Toledo, A. Lopez, L. A. Diaz, and J. E. C. Martins, "UVB-induced acantholysis in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) and pemphigus vulgaris," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 42, no. 4, pp. 571–576, 2000.
- [31] M. Kennedy *et al.*, "Ultraviolet irradiation induces the production of multiple cytokines by human corneal cells," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 38, no. 12, pp. 2483–2491, 1997.
- [32] T. Badri, H. Hammami, A. Lachkham, R. Benmously-Mlika, I. Mokhtar, and S. Fenniche, "Radiotherapy-induced pemphigus vulgaris with autoantibodies targeting a 110kDa epidermal antigen," *Int. J. Dermatol.*, vol. 50, no. 12, pp. 1475–1479, 2011.
- [33] S. Tavakolpour, "Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus," *Arch. Dermatol. Res.*, vol. 310, no. 2, pp. 95–106, 2018.
- [34] K. E. Harman, M. J. Gratian, P. T. Seed, B. S. Bhogal, S. J. Challacombe, and M. M. Black, "Diagnosis of pemphigus by ELISA: A critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3," *Clin. Exp. Dermatol.*, vol. 25, no. 3, pp. 236–240, 2000.
- [35] G. Hans-Filho, V. Aoki, N. R. Hans Bittner, and G. C. Bittner, "Fogo selvagem: Endemic pemphigus foliaceus," *An. Bras. Dermatol.*, vol. 93, no. 5, pp. 638–650, 2018.
- [36] A. M. Porro, G. H. Filho, and C. G. Santi, "Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus – Brazilian society of dermatology," *An. Bras. Dermatol.*, vol. 94, no. 2, pp. 20–32, 2019.
- [37] R. Eming *et al.*, "S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid," *JDDG - J. Ger. Soc. Dermatology*, vol. 13, no. 8, pp. 833–845, 2015.
- [38] D. F. Murrell, S. Pena, P. Joly, B. Marinovic, T. Hashimoto, and *et al.* Diaz, L.A., "Diagnosis and management of pemphigus: recommendations of an international panel of experts," *J Am Acad Dermatol*, vol. 82, p. 575e85.e1, 2020.