

Pemphiguserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Blasenbildende Autoimmunerkrankungen sind im Kindesalter selten. Während viele Dermatologen Kinder oder Jugendliche mit lineärer IgA-Dermatose oder Dermatitis herpetiformis betreuen oder betreut haben, kennen wir den neonatalen Pemphigus vulgaris oder Pemphigus foliaceus meist nur aus der Literatur. Die Problematik des Pemphigus vulgaris in Schwangerschaft und Neugeborenenperiode und diesbezügliche Unterschiede zwischen endemischem und nichtendemischem Pemphigus foliaceus sind ebenfalls wenig bekannt und sollen daher auch in der folgenden Übersicht besprochen werden.

Eine Einteilung der Pemphiguserkrankungen im Kindes- und Jugendalter kann nach der Lokalisation der Spaltbildung erfolgen, wie **Tab. 1** zeigt, in der auch einige wichtige Differenzialdiagnosen aufgeführt sind.

Die Morphologie der blasenbildenden Autoimmunerkrankungen im Kindesalter ist ähnlich wie bei Erwachsenen, der Verlauf allerdings variabel: Während der neonatale Pemphigus infolge des Abbaus der maternalen Autoantikörper meist innerhalb des 1. Lebensjahres spontan abheilt, kann der Pemphigus bei Kindern jenseits des 10. Lebensjahres einen protrahierten Verlauf nehmen und bei endemischem Pemphigus foliaceus durch Gedeihstörungen oder assoziierte Allgemeinsymptome kompliziert sein.

Der Häufigkeit nach unterscheiden wir innerhalb der Pemphigusgruppe die in **Tab. 2** aufgeführten Formen.

Endemischer Pemphigus foliaceus bei Kindern und Jugendlichen

Der endemische Pemphigus foliaceus (PF; Brasilianischer Pemphigus foliaceus, Fogo Selvagem) tritt zwischen dem 45. und 60. westlichen Längengrad, dem 5. und 25. Breitengrad sowie in einer bevorzugten Höhe von 500–800 m über dem Meeresspiegel auf. Endemiegebiete haben ein subtropisches Klima und werden hauptsächlich landwirtschaftlich genutzt. Hauptbetroffene gehören zu der armen Landbevölkerung, deren Behausungen häufig von Nagetieren und Insekten belastet sind. Fast immer sind diese Ansiedlungen an Flüssen gelegen. Typische Beispiele hierfür sind der Parana und Parapananema im Süden sowie der Tocantins und Araguaia im Norden: In anderen südamerikanischen Staaten wie Argentinien, Bolivien, Paraguay, Peru und Kolumbien werden Fälle von endemischem PF nur selten beobachtet, hier kann die Unterscheidung von dem bei uns vorkommenden nichtendemischen PF schwierig sein [22].

Der endemische PF tritt v. a. bei Kindern, Heranwachsenden und jungen Erwachsenen auf, wobei eine familiäre Häufung beobachtet wird. Geschlechtsunterschiede oder ethnische Zugehörigkeiten

scheinen keine Rolle zu spielen, obwohl auffällt, dass in den Endemiegebieten Asiaten seltener als europäische oder afrikanische Einwanderer betroffen sind [16].

In der retrospektiven Analyse durch die „Corporative Group on Fogo Selvagem Research“ [38] waren 3% von 196 Patienten mit endemischem Pemphigus jünger als 10 Jahre, 29,5% im Alter von 11–20 Jahren und nur 21,6% bei Erkrankungsbeginn älter als 40 Jahre; 68% der Kinder und Jugendlichen weisen bei Krankheitsbeginn umschriebene, die übrigen bereits generalisierte Veränderungen auf. Die Kopfhaut war in 75% schon initial betroffen. Bei 60% aller Patienten war der Krankheitsverlauf chronisch-rezidivierend, wobei die klinischen Remissionsphasen bei nur etwa 12% der Patienten länger als 1 Jahr andauerten; zur vollständigen Abheilung kam es in weniger als 10% der Fälle. Bei 8% war der endemische PF mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert, darunter mit rheumatoider Arthritis, diskoidem Lupus erythematodes und Dermatomyositis.

Aufgrund der Bevorzugung junger, in enger familiärer und sozialer Gemeinschaft lebender Menschen, die sich viel im Freien aufhalten, wird ein infektiöses Agens als Auslöser für den endemischen PF nach wie vor diskutiert, und viele Au-

Tab. 1 Einteilung von Pemphiguserkrankungen und Differenzialdiagnosen

Bildung	Pemphigusvariante	Differenzialdiagnosen (Auszug)
Subkorneal	Pemphigus foliaceus Endemisch/nichtendemisch	Impetigo contagiosa, „staphylococcal scalded skin syndrome“ (SSSS)
Intraepidermal	Pemphigus vulgaris Pemphigus vegetans	Hand-Fuß-Mund-Erkrankung, Herpes simplex, akute Ekzeme, Epidermolysis bullosa simplex (EBS)

toren halten die Übertragung durch blut-saugende Stechmücken in den Endemie-gebieten für wahrscheinlich. Dazu gehö- ren verschiedene Arten von *Simulium nig- ri manum*, die im Brasilianischen als „bor- rachudo“ (Schwarzfliegen) bekannt sind, während an der Atlantikküste, wo die Er- krankung seltener ist, eine andere Spezi- es *Simulium pertinax* als Vektor diskutiert wird [22]. Neue Fälle von endemischem Pemphigus foliaceus treten am häufigs- ten am Ende der Regenzeit auf, wenn die meisten Insekten vorhanden sind. Mit zunehmender Verbesserung der Lebens- bedingungen nimmt die Häufigkeit des endemischen PF offensichtlich ab, z. B. nach Rodung der flussnahen Wälder und dem Bau hygienischer Wohnhäuser. Eine Übertragung der Erkrankung auf medizi- nisches Personal oder durch Blutprodukte und Körperflüssigkeiten wurde bisher nicht beschrieben, auch keine Auslösung durch Medikamente. Pathogenetisch be- deutsam sind wahrscheinlich auch gene- tische Faktoren, worauf die familiäre Häu- fung des endemischen PF hinweist. Mo- raes et al. [32] beschrieben 1991 eine As- soziation zwischen endemischem PF und dem humanen Leukozytenantigen HLA- DR1, speziell mit dem Allel DRB1-0102.

Die serologische Autoimmundiagnostik des endemischen Pemphigus foliaceus ist durch den Nachweis von Antikörpern gegen Dsg1 charakterisiert

Die serologische Autoimmundiagnostik des endemischen Pemphigus foliaceus ist durch den Nachweis von Antikörpern ge- gen Desmoglein 1 (Dsg1) charakterisiert, wobei das Antigen bei endemischem und nichtendemischem Pemphigus foliaceus identisch ist und ein konformationelles und kalziumabhängiges Epitop von Dsg1 darstellt [4, 11]. Bemerkenswert sind die epidemiologisch-serologischen Befunde der „Corporative Group on Fogo Selva- gem Research“ von Diaz et al. [11], nach denen mehr als 50% der nicht erkrankten Bevölkerung in Endemiegebieten nied- rig-affine Dsg1-Antikörper der IgM-Klas- se aufweisen. Hoch-affine Dsg1-Autoan- tikörper der IgG-Klasse treten in dieser Po- pulation dagegen wesentlich seltener und

Hautarzt 2009 · 60:208–216 DOI 10.1007/s00105-009-1733-1
© Springer Medizin Verlag 2009

M. Meurer

Pemphiguserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Zusammenfassung

Pemphiguserkrankungen gehören zu den schwersten bullösen Autoimmunkrankheiten der Haut, von denen in Mitteleuropa v. a. Er- wachsene im mittleren und höheren Lebens- alter betroffen sind. Der endemische Pemphi- gus foliaceus in Südamerika ist dagegen vor- wiegend unter Kindern und Jugendlichen verbreitet. Alle nichtendemischen Pemphigus erkrankungen, einschließlich des paraneo- plastischen Pemphigus, können auch bei Ju- gendlichen auftreten, sehr selten bei Kindern unter 10 Jahren. Ein wenig bekanntes medi- zinisches Problem kann der Pemphigus vul- garis in der Schwangerschaft darstellen, der nicht nur zu Fehl- oder Frühgeburten, son- dern auch – in etwa 30% – zu einem neona-

talen Pemphigus bei den Neugeborenen füh- ren kann. Im Gegensatz dazu löst die diaplaz- entare Übertragung von Anti-Desmoglein- 1-Antikörpern bei Schwangeren mit Pemphi- gus foliaceus fast nie einen neonatalen Pem- phigus foliaceus aus. Die Gründe dafür liegen in dem unterschiedlichen Verteilungsmus- ter und Kompensationsvermögen der beiden Pemphigusantigene Desmoglein 1 und Des- moglein 3 in neonataler oder adulter Haut bzw. Schleimhaut.

Schlüsselwörter

Pemphiguserkrankungen · Bullöse Autoim- munkrankheiten · Kinder und Jugendliche · Schwangerschaft · Pemphigusantigene

Pemphigus diseases in children and adolescents

Abstract

The pemphigus diseases, which include some of the most severe bullous autoimmune skin reactions, are seen predominantly in middle- aged and elderly individuals. Only endemic pemphigus foliaceus in South America most frequently affects juveniles and children. All non-endemic pemphigus diseases, includ- ing paraneoplastic pemphigus, have been reported to occur in adolescents and even very rarely in children younger than 10 years. Pemphigus vulgaris in pregnancy represents a frequently overseen medical problem and may result in fetal growth retardation, intra- uterine death, premature delivery and – in about 30% – in neonatal pemphigus vulgar-

is of the newborn. Contrary to pemphigus vulgaris, the transplacental crossing of auto- antibodies against desmoglein1 in pregnant women with pemphigus foliaceus hardly ev- er leads to neonatal skin lesions in the off- spring. This phenomenon can be explained by differences in the distribution and cross- compensation of the pemphigus antigens desmoglein3 and 1 in neonatal and adult skin or mucosa, respectively.

Keywords

Pemphigus diseases · Bullous autoimmu- ne skin reactions · Children and adolescents · Pregnancy · Pemphigus antigens

Hier steht eine Anzeige.



altersabhängig auf: so in der Altersgruppe von 5–10 Jahren bei 2,9%, bei 11- bis 15-Jährigen in 7,2% und in 29% bei Jugendlichen und Erwachsenen über 16 Jahren. Diese Befunde lassen vermuten, dass eine IgM-Dsg1-Autoantikörperantwort bei der Bevölkerung in Endemiegebieten die früheste Phase der Autosensibilisierung darstellt, an die sich altersabhängig eine IgG-Antwort gegen Dsg1 anschließen kann, die schließlich zu dem endemischen PF führt. Die IgM-Antwort hängt möglicherweise mit einer wiederholten oder persistierenden Exposition gegenüber kreuzreagierenden Antigenen in dem natürlichen Umfeld der frühen Kindheit zusammen, die bis ins spätere Leben anhält, falls das Endemiegebiet nicht verlassen wird. Dagegen scheint sich die Dsg1-IgM-Antwort bei den MigrantInnen, die in urbane Regionen umsiedeln, zu verlieren. Auch bei anderen Pemphigusformen ist diese frühe, IgM-gekoppelte Sensibilisierung gegenüber Dsg1 nicht nachgewiesen worden [24].

Klinik des endemischen Pemphigus foliaceus

Die „Corporative Group on Fogo Selvagem Research“ schlägt die in **Tab. 3** zusammengefasste Klassifikation des endemischen PF vor.

Diese Verlaufsformen können lokalisiert oder generalisiert auftreten: Bei lokalisiertem endemischem PF entwickeln sich Hautveränderungen v. a. in seborrhoischen Körperarealen, am Stamm und im Gesicht. Bei den generalisierten Formen unterscheidet man 3 Untergruppen:

- die bullös-exfoliative Variante, eine häufig akute und besonders aggressive Verlaufsform,
- eine exfoliativ-erythrodermatischen Variante mit oberflächlichen konfluierenden Erosionen, sekundärer Krustenbildung und bakterieller Besiedelung, die an die nichtendemische Form erinnert (**Abb. 1**), und
- die disseminiert-keratotische Variante mit keratotischen Plaques und z. T. knotigen Hautveränderungen.

Nach Abheilung zeigten PF-Patienten häufig großflächige, Hyper-, z. T. auch Hypopigmentierungen und Dyschroma-

sien in befallenen, gelegentlich auch in zuvor nicht befallenen Hautarealen.

Anders als bei der nichtendemischen Form werden beim endemischen PF nicht selten endokrinologische Veränderungen mit Infertilität, Azoospermie, fehlender Sexualbehaarung oder Minderwuchs sowie Osteoporose mit Knochenfrakturen, Osteomalazie sowie Diarrhö mit Kachexie gesehen. Die jugendlichen PF-Patienten sind häufig untergewichtig, auch Arthralgien und Myalgien, selten mit Gelenkergüssen, Gelenkversteifung und Muskeldystrophie, können auftreten [22, 38].

Therapie des endemischen Pemphigus foliaceus

Die moderne Behandlung des endemischen Pemphigus foliaceus bei Kindern und Jugendlichen gleicht der des nichtendemischen PF, wobei brasilianische Dermatologen Triamcinolon in mittlerer Dosierung (50–80 mg Prednisolonäquivalent pro Tag, Erhaltungsdosis 5–10 mg pro Tag) bevorzugen. Der endemische PF spricht häufig innerhalb kurzer Zeit, d. h. bereits nach 2–6 Wochen, auf eine Steroidmonotherapie an; daher besteht relativ wenig Erfahrung über die Wirksamkeit von Second-line-Therapieformen z. B. mit Immunsuppressiva oder Dapson. In den südamerikanischen Endemiegebieten ist bei den jugendlichen steroidbehandelten Patienten auf die Entwicklung oder Exazerbation einer Tuberkulose besonders zu achten [22, 38].

Nichtendemischer Pemphigus foliaceus bei Kindern und Jugendlichen

Der nichtendemische oder sporadische Pemphigus foliaceus (PF) ist bei Kindern wesentlich seltener. In der Literatur wurden von 1961 bis heute etwa 30–40 Fälle beschrieben [28]. Ähnlich wie bei Erwachsenen wurden auch bei Kindern mit PF intensive Sonneneinwirkung und Medikamenteneinnahme als Triggerfaktoren vermutet, ebenso wie bakterielle und virale Begleitinfektionen. Auch das klinische Bild bei Kindern ähnelt der adulten Form: Charakteristisch wichtig für die differenzialdiagnostische Abgrenzung des Pemphigus vulgaris, der bei Kindern meist ei-

ne schlechtere Prognose hat, ist die Ausparung der Schleimhäute [6]. Gesicht, obere Rumpffregion und Arme sind Prädisloktionsstellen auch des Pemphigus foliaceus bei Kindern und Jugendlichen. Typische Effloreszenzen sind verkrustete Plaques und Erosionen, selten werden intakte Bläschen gesehen. Das Verteilungsmuster ist meist unregelmäßig, polyzyklisch oder zirkunär, nur selten wird eine generalisierte Erythrodermie gesehen. Wir haben kürzlich ein 14-jähriges Mädchen mit schweren Pemphigus foliaceus mit ausgeprägtem Kopfhautbefall betreut, bei der es zu umschriebenem, alopezierartigem Haarausfall kam, der sich unter einer kombinierten Therapie mit Prednisolon, Immunapharesen und 3 Zyklen IVIG parallel zu dem Titerabfall der Dsg1-Antikörper zurückbildete (■ **Abb. 2**). Während bei felltragenden Tieren, bei denen Pemphigus foliaceus relativ oft vorkommt, diese Form der Alopezie häufig gesehen wird, ist sie bei Kindern oder Erwachsenen mit PF bisher nicht beschrieben worden [30].

Entscheidend ist die rechtzeitige Durchführung einer dermatohistopathologischen Untersuchung der Haut mit paralleler direkter Immunfluoreszenzuntersuchung zum Nachweis der charakteristischen netzförmigen interzellulären Ablagerungen von IgG in der ganzen Breite der inter- wie intrafollikulären Epidermis (■ **Abb. 3**). Für die Diagnose eines PF bzw. Abgrenzung eines Pemphigus vulgaris ist der Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Desmoglein 1 (Dsg1) wichtig, der in Deutschland in einigen Speziallaboratorien mit der ELISA-Technik unter Verwendung rekombinanter Dsg1/3-Antigene durchgeführt wird [15]. Auch bei PF können Antikörper gegen Desmoglein 3 (Dsg3) vorkommen, allerdings in wesentlich niedrigeren Titern als Anti-Dsg1-Antikörper. Der alleinige Nachweis von interzellulären IgG-Antikörpern durch die indirekte Immunfluoreszenz ist hingegen für die Diagnosesicherung nicht ausreichend. Im Gegensatz zu dem brasilianischen Pemphigus foliaceus (s. oben) sind bei Patienten mit nichtendemischen PF niedrigaffine IgM-Autoantikörper gegen Dsg1 der IgM-Klasse bisher nicht nachgewiesen worden.

Therapie des nichtendemischen Pemphigus foliaceus

Viele Kinder mit PF sprechen auf eine Monotherapie mit systemischen Kortikosteroiden an. Als adjuvante Secondline-Therapie wird relativ häufig Dapson eingesetzt [23]. Wir haben bei der oben erwähnten 14-jährigen Patientin mit ausgedehntem PF, bei der aufgrund einer Hepatopathie die Immunsuppression mit Azathioprin kontraindiziert war, ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit wiederholten Immunapharesen, hoch dosierten löslichen Immunglobulininfusionen (IVIG) in Kombination mit Prednisolon (initial 100 mg und einer Erhaltungstherapie mit 30 mg über 6 Monate) beobachtet [30]. Die meisten Kinder mit PF heilen unter der eingesetzten Therapie innerhalb eines Jahres ab, allerdings sind die berichteten Nachbeobachtungszeiten meist nur kurz. Im Jahr 2007 wurde über ein 21 Monate altes Mädchen mit generalisiertem erythrodermischem Pemphigus foliaceus berichtet, deren Erkrankung nach Therapieversuchen mit systemischen Steroiden und monatlichen IVIG-Zyklen erst nach Beginn einer Therapie mit wöchentlichen Rituximab-Infusionen (375 mg/m² Körperoberfläche) abheilte [3].

Neonataler Pemphigus foliaceus

Rocha-Alvarez et al. wiesen bereits 1992 in einem Kollektiv von 19 schwangeren Müttern mit endemischem Pemphigus foliaceus (PF) nach, dass keines der Neugeborenen dieser erkrankten Mütter PF-typische Hautveränderungen aufwies (bei länger betreuten erkrankten Müttern waren die Neugeborenen aus Folgeschwangerschaften ebenfalls hautgesund). Von 17 der Neugeborenen konnten Hautproben gewonnen werden, wobei sich in 5 Biopsien mithilfe der direkten Immunfluoreszenz schwache interzelluläre Antikörperniederschläge in der Epidermis nachweisen ließen. In 5 von 12 untersuchten Nabelschnurvenenblutproben fanden sich Pemphigusantikörper in niedrigen Titern, während die zugehörigen Mütter auffällig hohe Pemphigusantikörper aufwiesen [39].

Ebenso bemerkenswert ist es, dass – im Gegensatz zu den vielen in der Lite-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer



Abb. 1 ▲ Erytematöse und erosiv verkrustete Läsionen im Gesicht einer 14-jährigen Patientin mit nichtendemischem Pemphigus foliaceus (Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Dresden)



Abb. 2 ▲ Alopecia-areata-artiger Haarausfall bei einer 14-jährigen Patientin mit nichtendemischem Pemphigus foliaceus (Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Dresden)

ratur berichteten Fällen von neonatalem Pemphigus vulgaris – nur 2 Fälle von neonatalem, nichtendemischem PF publiziert sind: Die Arbeitsgruppe von Robert Jordan aus Houston beschrieb 1995 ein neugeborenes Mädchen, das als drittes Kind einer 24-jährigen Mutter mit seit 3 Jahren bestehendem schwerem Pemphigus foliaceus nach der Geburt vereinzelt Blasen an den Armen aufwies. Histologisch zeigten sich intraepidermale Spaltbildung mit eosinophilen Granulozyten, in der direkten Immunfluoreszenzuntersuchung interzelluläre Niederschläge von C₃ und IgG sowie im Serum ein Pemphigusantikörpertiter von 1:80 (bei der Mutter 1:640). Innerhalb von 2 Wochen kam es zur Abheilung der Blasen, die später nicht wieder auftraten [49]. In dem zweiten von Hirsch et al. berichteten Fall zeigte das Erstgeborene einer 23-jährigen Patientin mit seit mehreren Jahren gesichertem Pemphigus foliaceus nach der Entbindung verkrustete Erosionen im Gesicht, Ohrbereich, an Armen, Beinen und Brust; die Schleimhäute waren frei. Histologie und direkte Immunfluoreszenz waren typisch für Pemphigus foliaceus, im Serum Nachweis von Pemphigusantikörpern mit einem Titer von 1:320. Auch in diesem Fall war die rasche Abheilung

sämtlicher Hautveränderungen innerhalb von 2 Tagen unter topischen Kortikosteroiden auffällig. In der serologischen Kontrolluntersuchung nach 2 Wochen war der Pemphigusserumtiter negativ [18].

Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe von John Stanley von der University of Pennsylvania erklären, warum die diaplazentare Übertragung von Dsg1-Antikörpern durch eine PF-Schwangere auf ihr sich entwickelndes Kind nicht oder nur sehr selten zu neonatalen Hauterscheinungen führt: Whu et al. konnten zeigen, dass die Verteilung des PF-Antigens Dsg1 in neonataler Haut der in adulter Haut gleicht und die gesamte Epidermis betrifft. Das Pemphigus-vulgaris-Antigen Dsg3 ist in neonataler Haut ebenfalls in allen Schichten der gesamten Epidermis nachweisbar, in adulter Haut dagegen nur in der unteren, d. h. suprabasalen Epidermis. In der neonatalen Epidermis kann daher – anders als bei Erwachsenen – intaktes Dsg3 den durch Autoantikörper induzierten Funktionsverlust von Dsg1 in der oberen, d. h. subkornealen Epidermis kompensieren und eine subkorneale Spaltbildung verhindern [50].

Aus der unterschiedlichen Koexpression von Dsg1 bzw. -3 in der adulten

Schleimhaut bzw. Haut lässt sich in analoger Weise die krankheitstypische Aussparung der Schleimhäute bei Pemphigus foliaceus ableiten [25].

Die beiden in der Literatur berichteten neonatalen PF-Fälle sind schwierig zu interpretieren: Eine mögliche Erklärung könnten die sehr hohen Anti-Dsg1-Antikörpertiter bei der Mutter des ersten Säuglings sein, die den von Whu et al. postulierten Dsg3/1-Kompensationsmechanismus überfordern könnten. Alternativ ist zu diskutieren, ob von beiden Müttern der neonatalen PF-Säuglinge neben Dsg1- auch Dsg3-Autoantikörper diaplazentar übertragen wurden und zu der flüchtigen Blasenbildung geführt haben. Ein ELISA-Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen Dsg1 bzw. Dsg3 mithilfe rekombinanter Antigene war in beiden Fällen allerdings nicht durchgeführt worden.

Differenzialdiagnostisch ist in beiden Fällen auch an einen „Pemphigus neonatorum“, eine geringfügig ausgeprägte Variante des „staphylococcal scalded skin syndrome“ (SSSS) oder M. Ritter von Rittershain zu denken [10]. Leider wurden in keinem der beiden Fälle Abstriche aus lässionaler Haut zum Nachweis oder Ausschluss von *Staphylococcus aureus* durchgeführt. Heute wissen wir, dass Dsg1 das Zielprotein von staphylogenen Toxinen, v. a. des exfoliativen Toxins A (ETA) darstellt, das als Serinprotease dieses desmosomale Adhäsionsprotein spezifisch spaltet und so zu einer subkornealen Blasenbildung wie bei Pemphigus foliaceus führt [34].

Die putative Rolle von *Staphylococcus aureus* bzw. von ETA als Kofaktoren in der Pathogenese des Pemphigus foliaceus wurde bisher nicht untersucht. Es kann spekuliert werden, ob die proteolytische Einwirkung von ETA auf Dsg1 ebenfalls den Kompensationsmechanismus zwischen Dsg1 und Dsg3 unwirksam machen bzw. schwächen könnte oder ob die Bindung des ETA an Dsg1 zu einer konformationellen Änderung von Dsg1 führt, welche die autoantigene Sensibilisierung fördert und/oder die Reaktion mit Dsg1-Autoantikörpern potenziert.

Pemphigus vulgaris in der Schwangerschaft

Es ist wenig bekannt, dass – wesentlich ausgeprägter als bei Herpes gestationis – der Pemphigus den Schwangerschaftsverlauf und -ausgang erheblich beeinflussen kann. Von Ruach et al. wurden 1995 die Krankengeschichten von 23 Schwangeren mit Pemphigus vulgaris analysiert: In 4 Fällen war es in der 25.–34. Schwangerschaftswoche zu einem Abort, 2-mal zu einer Frühgeburt gekommen, 4 Föten bzw. Neugeborene waren im Verhältnis zum Gestationsalter zu klein. In den 4 Fällen mit intrauterinem Fruchttod wiesen die Mütter einen ausgeprägten Befall der Haut und Schleimhäute und hohe Antikörpertiter auf. Auch 2 der 4 Föten zeigten vesikulöse Hautveränderungen, bei einem fanden sich zusätzlich Hinweise auf eine Zytomegalievirusinfektion [40].

Der Pemphigus kann den Schwangerschaftsverlauf und -ausgang erheblich beeinflussen

Wie **Tab. 4** zeigt, wird der Schwangerschaftsverlauf meist deutlich von der Pemphigusausrprägung bei der Mutter beeinflusst, wiewohl es Ausnahmen gibt, da einerseits nicht alle Neugeborenen von Müttern mit schwerem Pemphigus Hautveränderungen aufweisen müssen und andererseits ein neonataler Pemphigus bei nur gering ausgeprägtem, z. B. enoralem, oder zum Zeitpunkt der Schwangerschaft und Entbindung abgeheilten Pemphigus der Mutter vorkommen kann [12]. Die Fälle von intrauterinem Fruchttod, fetaler Wachstumsretardierung oder Frühgeburt traten dagegen sämtlich bei Müttern mit schwerem Pemphigus auf. Die Schwangerschaftskomplikationen bzw. das Auftreten eines neonatalen Pemphigus scheinen allerdings nicht nur von der Schwere, sondern auch von der Bestandsdauer des Pemphigus vor und in der Schwangerschaft – und wahrscheinlich auch von den durchgeführten Therapiemaßnahmen – abzuhängen [6, 40].

Neonataler Pemphigus vulgaris

Der erste Fall von neonatalem Pemphigus vulgaris (PV) wurde 1975 von Roucco

Tab. 2 Pemphigusformen

Endemischer Pemphigus foliaceus (Brasilianischer Pemphigus foliaceus, „Fogo selvagem“)
Pemphigus vulgaris
Nichtendemischer Pemphigus foliaceus
Pemphigus vegetans
Paraneoplastischer Pemphigus

Tab. 3 Klassifikation des endemischen PF

Akuter PF (Bestanddauer unter 6 Wochen)
Chronischer PF (Bestanddauer über 6 Wochen)
Rekurrenter PF (mit wiederholten Rezidiven und Remissionen unterschiedlicher Zeitdauer)
Inaktiver PF (ohne Krankheitsaktivität über mehr als 1 Jahr)

Tab. 4 Einfluss der Pemphigusausrprägung auf den Schwangerschaftsverlauf und das Neugeborene

	Schwerer Hautbefall der Mutter	Mittelschwerer Hautbefall der Mutter	Geringer Hautbefall der Mutter	Unbekannt
<i>Schwangerschaftsverlauf</i>				
Beeinträchtigt ^a	6	0	0	1
Normal	1	6	7	2
Gesamt	7	6	7	3
<i>Pemphigus vulgaris</i>				
Neonataler PV	5	3	5	1
Kein neonataler PV	2	3	2	2
Gesamt	7	6	7	3

^aIntrauteriner Fruchttod, Frühgeburt, Wachstumsverzögerung bezogen auf Gestationsalter

et al. [41] publiziert, und seit Einführung der Immunfluoreszenzdiagnostik sind etwa 50–60 Fälle von neonatalem Pemphigus vulgaris beschrieben worden [6, 40]. Das Übertragungsrisiko eines Pemphigus vulgaris von einer Schwangeren auf ihr neugeborenes Kind wird auf 35% geschätzt und liegt damit wesentlich höher als bei dem neonatalem LE und Herpes gestationis [21]. Wie oben ausgeführt, liegt die Inzidenz des neonatalen PV deutlich höher als die des neonatalen PF, obwohl die Schwangerschafts- und Geburtenhäufigkeit bei Frauen mit endemischen PF in Südamerika die der Frauen mit Pemphigus vulgaris wahrscheinlich weit übersteigt. Aus **Tab. 4** geht hervor, dass in der Regel das Übertragungsrisiko mit dem klinischen Schweregrad des Pemphigus bei der schwangeren Mutter assoziiert ist; Multiparae mit Pemphigus vulgaris können sowohl betroffene als auch nichtbetroffene Neugeborene oder, wie kürzlich aus Japan berichtet, in 2 aufeinanderfolgenden Schwangerschaften jeweils ein Neugeborenes mit neonatalem Pemphi-

Tab. 5 Auftretenshäufigkeit des Pemphigus vulgaris in Abhängigkeit vom Alter

Alter in Jahren	Männlich	Weiblich	Gesamt
0–2	0	0	0
3–5	5	2	7
6–10	2	2	4
11–16	17	18	35
Gesamt	24	22	46

gus zur Welt bringen [48]. Zu berücksichtigen ist auch, dass viele Mütter im Verlauf der Schwangerschaft eine immunsuppressive Therapie absetzen, sodass sich der Pemphigus graduell bis zum Geburtstermin verschlechtern kann.

Das klinische Bild des neonatalen PV ist polymorph: Gesicht, Halsregion und distale Extremitäten zeigen relativ häufig einzeln stehende oder konfluierende erosive Veränderungen, selten mit intakten Bläschen (**Abb. 4**). Auch die Perioralregion, die Lippen und die Zunge können betroffen sein, während – anders als bei adultem Pemphigus vulgaris [29] –

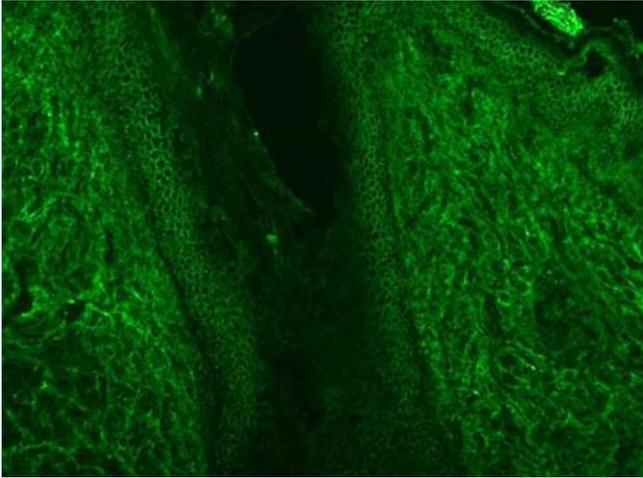


Abb. 3 ▲ Direkte Immunfluoreszenzuntersuchung der Alopecia-areata-artigen Kopfhautläsion einer 14-jährigen Patientin mit nichtendemischem Pemphigus foliaceus: interzelluläre Ablagerungen von Pemphigusautoantikörper der IgG-Klasse in Epidermis und infundibulärem Follikel-epithel (Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Dresden)

ein Befall der Mundschleimhaut nicht zu den Erstmanifestationen des neonatalen Pemphigus gehört. Über die Entwicklung eines Befalls der Mundschleimhaut wird bei neonatalem PV auffälligerweise nur sehr vereinzelt berichtet [31, 9].

Der neonatale PV wird durch diaplazentare Übertragung von Autoantikörpern gegen Desmoglein 3 (Dsg3), hauptsächlich der IgG-4-Klasse ausgelöst [37]. Dsg3 ist in neonataler Haut stärker als in adulter exprimiert, sodass Hautveränderungen bei neonatalem PV auch dann auftreten können, wenn eine Mutter mit Schleimhautpemphigus ausschließlich Anti-Dsg3-Antikörper aufweist [50, 9]. Allerdings sind bei Müttern von Neugeborenen mit neonatalem PV häufig auch Autoantikörper gegen Dsg1 zu finden, die bei Erwachsenen mit PV zur Auslösung von Blasen an der Haut notwendig sind [37, 17].

Wie beim neonatalen Pemphigus foliaceus bestehen die Haut- und Schleimhauterscheinungen nur kurzfristig und heilen ohne Therapie innerhalb weniger Wochen residuenfrei ab, ein Übergang in juvenilen oder adulten PV wurde nicht beschrieben.

Pemphigus vulgaris bei Kindern und Jugendlichen

Familiär auftretender Pemphigus vulgaris ist – im Gegensatz zu Pemphigus foliace-

us – sehr selten und wurde meist nur bei Verwandten 1. Grades von PV-Patienten beschrieben [13], obwohl mehrere Untersuchungen v. a. aus Israel und Italien zeigen, dass diese in bis zu 70% Pemphigusantikörper im Serum aufweisen können [1, 8]. Die Pemphigusinzidenz ist in verschiedenen ethnischen Populationen unterschiedlich: Innerhalb der jüdischen Bevölkerung osteuropäischer Herkunft, bei Japanern und in der indischen Bevölkerung ist sie häufiger als in Nordamerika und Mitteleuropa [47]. Die Assoziation von Pemphigus vulgaris mit HLA-Klasse-II-Allelen wurde in unterschiedlichen ethnischen Populationen untersucht, wobei eine deutliche Assoziation mit HLA-DR4 [36], v. a. mit DRB1*0402 und DRB1*1401 besteht. Diese Allele sind bei Ashkenazy-Juden, bei nichtjüdischen Iranern und innerhalb der sardinischen Bevölkerung besonders häufig. DQB1*0503, das sich mit den beiden oben genannten Allelen im Kopplungsungleichgewicht befindet, stellt möglicherweise ein weiteres Krankheitsempfindlichkeitsallel für Pemphigus vulgaris dar [47].

Die **Tab. 5** zeigt, dass Pemphigus vulgaris bei Kindern unter 10 Jahren sehr selten ist und in den meisten Fällen erst in der Pubertät zwischen dem 11. und 16. Lebensjahr auftritt. In der deutschsprachigen Literatur wurde über den Pemphigus im Kindesalter erstmals von S. Tappiner [45] berichtet, in dessen Statistik

aus den Jahren 1920–1952 unter 215 Pemphiguspatienten 10 Kinder im Alter von 10 Monaten bis 16 Jahren waren. Die juvenilen PV-Formen unterscheiden sich in der klinischen Ausprägung, im Verlauf und in der Ansprache auf immun-suppressive Therapien nicht von der Erwachsenenform. Wie beim erwachsenen Pemphigus vulgaris beginnt die Erkrankung im jugendlichen Alter in etwa 60% in der Mundhöhle [2], und auch bei Kindern können Medikamente, z. B. Enalapril oder Propylthiouracil, die Pemphiguserkrankung triggern oder exazerbieren [21, 46].

Der Verlauf des kindlichen bzw. jugendlichen PV ist in der Regel gutartiger als der bei Erwachsenen, die Krankheitsdauer überschreitet selten 1–5 Jahre. Chronisch-rezidivierende Verlaufsformen, die sich in das Erwachsenenalter fortsetzen, wurden nicht berichtet. Todesfälle sind sehr selten und in der Regel durch eine infolge immunsuppressiver Therapie ausgelöste Sepsis bedingt [2].

Therapeutisch kommt am häufigsten die Standardkombination aus Kortikosteroiden und Azathioprin zum Einsatz

Die Diagnose des Pemphigus vulgaris bei Kindern und Jugendlichen erfordert eine sorgfältige Aufarbeitung mit Histologie, direkter und indirekter Immunfluoreszenz und – wenn möglich – Bestimmung der Antikörperfeinspezifität, da gerade bei Kindern die Unterscheidung zu bullösen Genodermatosen, bakteriellen und viralen Hauterkrankungen mit Blasenbildung und anderen bullösen Autoimmundermatosen wie Epidermolysis bullosa acquisita und lineärer IgA-Dermatose klinisch sehr schwierig sein kann [14, 15]. In den wenigen Fällen von Pemphigus vulgaris bei Kindern und Jugendlichen mit ausschließlichem Mundschleimhautbefall können im Serum lediglich Antikörper gegen das klassische PV-Antigen Dsg3 nachweisbar sein, bei Kindern und Jugendlichen mit Haut- und Schleimhautbefall finden sich in der Regel sowohl Antikörper gegen Dsg3 wie Dsg1 [9]. Auch die Therapie des juvenilen PV entspricht der im Erwachsenenalter: Am häufigsten

ist die Standardkombination aus Kortikosteroiden und Azathioprin [2, 19]; alternativ zu Letzterem wurden Dapson, Gold, hoch dosierte lösliche Immunglobuline [7, 33, 35, 44] und in neuester Zeit auch der monoklonale anti-CD20-Antikörper Rituximab eingesetzt [26].

Pemphigus vegetans bei Kindern und Jugendlichen

Der Pemphigus vegetans ist eine seltene Variante des Pemphigus, die vorwiegend in intertriginöser Lokalisation (Typ Hallopeau) auftritt oder einen ausgedehnten therapierefraktären Verlauf nimmt (Typ Neumann). Der Pemphigus vegetans macht weniger als 1% aller Pemphigus-erkrankungen aus. Er ist klinisch – v. a. initial – durch einen ausgeprägten erosiven Schleimhautbefall (Pyostomatitis vegetans) charakterisiert, zu dem später vegetierende Plaques mit papillomatöser und verruziformer Oberfläche, v. a. in den Achselhöhlen (■ **Abb. 5**) oder periorifizielle oberflächliche Blasen mit Erosionen treten [20, 43]. Fast immer sind läsional Staphylokokken in hoher Keimdichte nachweisbar. Die Histologie zeigt – wie bei der 2001 aus der Münchner Universitätshautklinik berichteten 18-jährigen Patientin – eine deutliche Akanthose mit Papillomatose und Spongiose der Epidermis sowie suprabasalen akantolytischen Blasen. Mittels der direkten Immunfluoreszenz lassen sich Pemphigus-typische Niederschläge von IgG und Komplement C3 nachweisen, im Serum interzelluläre anti-epidermale Pemphigusantikörper der Klasse IgG. Bei der Münchner Patientin war – wie häufig bei Pemphigus vulgaris – der HLA-Typ DR4 nachweisbar. Unter einer initial antibakteriellen, später immunsuppressiven Therapie mit Methylprednisolon und intensiver Lokalthherapie mit Antiseptika und steroidhaltigen Cremes kam es innerhalb kurzer Zeit zur vollständigen Abheilung aller erosiven Hautveränderungen [20].

Paraneoplastischer Pemphigus bei Kindern und Jugendlichen

Der paraneoplastische Pemphigus (PNP) wurde 1990 von Anhalt et al. [5] als blasenbildende Autoimmunerkrankung mit

Abb. 4 ► Neonataler Pemphigus vulgaris. Blasen und Erosionen am rechten Fuß eines männlichen Neugeborenen, Abheilung innerhalb von 3 Wochen. (Aus: [15])



ausgeprägter polymorpher Haut- und Schleimhautbeteiligung sowie Assoziation mit internen Neoplasien charakterisiert. In der Literatur sind etwa 15 Fälle von PNP bei Kindern dokumentiert [42]. Wie bei Erwachsenen lagen der Erkrankung unterschiedliche Neoplasien zugrunde, darunter Non-Hodgkin-Lymphome, chronisch-lymphatische Leukämien oder andere lymphatische Neoplasien, HHV-8-negative Castleman-Tumoren, M. Waldenström, Thymome, inflammatorische Pseudotumoren [27, 42]. Die Prognose ist ähnlich schlecht wie bei Erwachsenen, v. a. durch die Ausdehnung des Schleimhautbefalls auf das Bronchialepithel mit Entwicklung einer letalen Broncheolitis obliterans [27].

Die Histologie des PNP zeigt epidermale Akantholyse und Nekrose sowie zusätzlich häufig eine lichenoider Interface-Dermatitis mit ausgeprägter entzündlicher Infiltration. Die direkte Immunfluoreszenz ist vom Pemphigus kaum zu unterscheiden, häufig finden sich zusätzlich bandförmige, LE-artige Antikörper- und Komplementablagerungen entlang der Basalmembranzone. Durch indirekte Immunfluoreszenz-, Westernblot- und ELISA-Untersuchungen lässt sich ein breites Spektrum an epidermalen und BMZ-Autoantikörpern nachweisen wie Desmoplakin I, das 230-kDa-bullöse Pemphigoidantigen, Desmoplakin II und Envoplakin, Periplakin und Plektin. Die Plaktine gehören wie das 230-kDa-BP-Antigen zu der Plakinfamilie von zytoplasmatischen Proteinen. Zusätzlich reagieren PNP-Seren auch mit den desmosomalen Pemphigusantigenen Dsg1 und Dsg3 [42]. Charakteristisch ist die Reaktion der PNP-Seren in der indirekten Immunfluoreszenz mit Übergangsepithelien (z. B. Blasenepi-



Abb. 5 ▲ Pemphigus vegetans: papillomatöser und verruziformer Plaque in der linken Achselhöhle einer 18-jährigen Patientin. (Aus: [20])

thel von Ratten oder Affen). Diese Reaktion ist hochspezifisch für PNP und findet sich bei keiner anderen Pemphigus-erkrankung [5, 15].

Die Prognose des juvenilen PNP ist ebenso wie bei Erwachsenen durch die assoziierte Tumorart und die Entwicklung einer Broncheolitis obliterans geprägt. Das Nichtansprechen des PNP auf hoch dosierte und kombiniert eingesetzte immunsuppressive Therapien ist gefürchtet. Möglicherweise kann die schlechte Prognose durch den Einsatz von anti-CD20-monoklonalen Antikörpern (Rituximab) und durch neuere Immunsuppressiva wie Mycophenolatmofetil gebessert werden [42].

Fazit für die Praxis

Der endemische Pemphigus foliaceus in Südamerika ist vorwiegend unter Kindern und Jugendlichen verbreitet. Alle nichtendemischen Pemphiguserkrankungen, einschließlich des paraneoplastischen Pemphigus, können auch bei Jugendlichen auftreten, sehr selten bei Kindern unter 10 Jahren. Der Pemphigus vulgaris in der Schwangerschaft kann nicht nur zu Fehl- oder Frühgeburten, sondern auch – in etwa 30% – zu einem neonatalen Pemphigus bei den Neugeborenen führen. Im Gegensatz dazu löst die diaplazentare Übertragung von Anti-Desmoglein-1-Antikörpern bei Schwangeren mit Pemphigus foliaceus fast nie einen neonatalen Pemphigus foliaceus aus.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Meurer

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Michael.Meurer@uniklinikum-dresden.de

Interessenkonflikt. Keine Angaben.

Literatur

- Ahmed AR, Mohimen A, Yunis et al (1993) Linkage of pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients. *J Exp Med* 177:419–424
- Ahmed AR, Salm M (1983) Juvenile pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 8:799–807
- Alvarez Connelly E, Aber C, Kleiner G et al (2007) Generalized erythrodermic pemphigus foliaceus in a child and its successful response to rituximab treatment. *Pediatr Dermatol* 24:172–176
- Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH et al (2000) Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med* 6:1275–1277
- Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR et al (1990) Paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 323:1729–1735
- Bjarnason B, Flosadóttir E (1999) Childhood, neonatal, and stillborn pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 38:680–688
- Bjarnason B, Skoglund C, Flosadóttir E (1998) Childhood pemphigus vulgaris treated with dapsone: a case report. *Pediatr Dermatol* 15:381–383
- Brandsen R, Frusic-Zlotkin M, Lyubimov H et al (1997) Circulating pemphigus IgG in families of patients with pemphigus: comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence, an immunoblotting. *J Am Acad Dermatol* 36:44–52
- Campo-Voegeli A, Muñiz F, Mascaró JM et al (2002) Neonatal pemphigus vulgaris with extensive mucocutaneous lesions from a mother with oral pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 147:801–805
- Dancer SJ, Poston SM, East J et al (1990) An outbreak of pemphigus neonatorum. *J Infect* 20:73–82
- Diaz LA, Prisyanyh PS, Dasher DA et al (2008) The IgM anti-desmoglein 1 response distinguishes Brazilian pemphigus foliaceus (fogo selvagem) from other forms of pemphigus. *J Invest Dermatol* 128:667–675
- Fenniche S, Benmously R, Marrak H et al (2006) Neonatal pemphigus vulgaris in an infant born to a mother with pemphigus vulgaris in remission. *Pediatr Dermatol* 23:124–127
- Feinstein A, Yorav S, Movshovitz M, Schewach-Millet M (1991) Pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 30:347–351
- Fölster-Holst R (2007) Bullöse und vesikulöse Hauterkrankungen im Kindesalter. *CME Dermatologie* 2:42–60
- Goebeler M, Zillikens D (2003) Blistering autoimmune diseases of childhood. *Hautarzt* 54:14–24
- Gonzales F, Sáenz AM, Cirocco A et al (2006) Endemic pemphigus foliaceus in Venezuela: report of two children. *Pediatr Dermatol* 23:132–135
- Gushi M, Yamamoto Y, Mine Y et al (2008) Neonatal pemphigus vulgaris. *J Dermatol* 35:529–535
- Hirsch R, Anderson J, Weinberg JM et al (2003) Neonatal pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 49:S187–S189
- Janisson-Dargaud D, Reguiá Z, Perceau G et al (2008) Juvenile pemphigus vulgaris. *Ann Dermatol Venereol* 135:843–847
- Jansen T, Messer G, Meurer M, Plewig G (2001) Pemphigus vegetans. *Hautarzt* 52:504–509
- Kaplan RP, Callen JP (1983) Pemphigus associated diseases and induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1:42–71
- Kunte C, Barbosa JM, Wolff H, Meurer M (1997) Brazilian pemphigus foliaceus (Fogo selvagem). *Hautarzt* 48:228–233
- Leibowitz MR, Voss SP (1993) Juvenile pemphigus foliaceus: response to dapsone. *Arch Dermatol* 129:910
- Loayza AG, Ramos W, Elgart G et al (2006) Antibodies against desmoglein 1 in healthy subjects in endemic and nonendemic areas of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in Peru. *Int J Dermatol* 45:538–542
- Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K et al (1999) Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 103:461–468
- Mamelak AJ, Eid MP, Cohen BA, Anhalt GJ (2007) Rituximab therapy in severe juvenile pemphigus vulgaris. *Cutis* 80:335–340
- Mar WA, Glaesser R, Struble K et al (2003) Paraneoplastic pemphigus with bronchiolitis obliterans in a child. *Pediatr Dermatol* 20:238–242
- Mettry DW, Hebert AA, Jordon RE (2002) Nonendemic pemphigus foliaceus in children. *J Am Acad Dermatol* 46:419–422
- Meurer M, Millns JL, Rogers RS, Jordon RE (1977) Oral pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 113:1520–1524
- Mlynek A, Bauer A, Bär M, Meurer M (2009) Juvenile pemphigus foliaceus associated with severe non-scarring alopecia. *Br J Dermatol* (accepted)
- Moncada B, Kettelsen S, Hernández-Moctezuma JL, Ramirez F (1982) Neonatal pemphigus vulgaris: role of passively transferred pemphigus antibodies. *Br J Dermatol* 106:465–467
- Moraes RJ, Moraes ME, Fernandez-Vina M et al (1991) HLA antigens and risk for development of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in endemic areas of Brazil. *Immunogenet* 33:388–391
- Nanda A (2009) How effective are intravenous immunoglobulins in pediatric dermatology? *Exp Rev Dermatol* (in press)
- Nishifuji K, Sugai M, Amagai M (2008) Staphylococcal exfoliative toxins: „molecular scissors“ of bacteria that attack the cutaneous defense barrier in mammals. *J Dermatol Sci* 49:21–31
- Paltzik RL, Laude RA (1978) Childhood pemphigus treated with gold. *Arch Dermatol* 114:768–769
- Park MS, Terasaki PI, Ahmed AR, Tiwari JL (1979) HLA-DRW4 in 91% of Jewish pemphigus vulgaris. *Lancet* 2:441–442
- Parlowsky T, Weizel J, Amagai M et al (2003) Neonatal pemphigus vulgaris: LgG4 autoantibodies to desmoglein 3 induce skin blisters in newborns. *J Am Acad Dermatol* 48:623–625
- Ribeiro M, Alvarez RR, Friedman H et al (2005) The profile of fogo selvagem (endemic pemphigus foliaceus) at the University Hospital of Brasilia-Brazil. *Epidemiological and clinical considerations. Int J Dermatol* 44:293–298
- Rocha-Alvarez R, Friedman H, Campbell IT et al (1992) Pregnant women with endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) give birth to disease-free babies. *J Invest Dermatol* 99:78–82
- Ruach M, Ohel G, Rahav D, Samueloff A (1995) Pemphigus vulgaris and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 50:755–760
- Ruocco V, Rossi A, Astarita C et al (1975) A congenital acantholytic bullous eruption in the newborn infant of a pemphigus mother. *Ital Gen Rev Dermatol* 12:169–174
- Sehgal VN, Srivastava G (2009) Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Int J Dermatol* 48:162–169
- Sillevis Smitt JH, Mulder TJ, Albeda FW, Van Nierop JC (1992) Pemphigus vegetans in a child. *Br J Dermatol* 127:289–291
- Szép Z, Danilla T, Buchvald D (2005) Treatment of juvenile pemphigus vulgaris with intravenous immunoglobulins. *Cas Lek Cesk* 144:700–703
- Tappeiner S (1954) Pemphigus und Rasse. *Z Haut- und Geschlechtskrankh* 16:360–363
- Thami GP, Kaur S, Kanwar AJ (2001) Severe childhood pemphigus vulgaris aggravated by enalapril. *Dermatology* 202:341
- Tron F, Gilbert D, Mouquet H et al (2005) Genetic factors in pemphigus. *J Autoimmun* 24:319–328
- Ugajin T, Yahara H, Moriyama Y et al (2007) Two siblings with neonatal pemphigus vulgaris associated with mild maternal disease. *Br J Dermatol* 157:192–194
- Walker DC, Kolar KA, Hebert AA, Jordon RE (1995) Neonatal pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol* 131:1308–1311
- Wu H, Wang ZH, Yan A et al (2000) Protection against pemphigus foliaceus by desmoglein 3 in neonates. *N Engl J Med* 343:31–35