



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Α.-Β. ΡΟΥΣΣΑΚΗ-ΣΟΥΛΤΣΕ



Διδακτορική Διατριβή

Αναδρομική μελέτη αιτιοπαθογένειας πομφολυγωδών νοσημάτων: Ανοσοϊστοχημική ανάλυση παραγόντων που συμβάλλουν στη δημιουργία των πομφολυγωδών νοσημάτων

Υπό

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗΣ Κ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΥ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΥ

ΛΑΡΙΣΑ 2022

©2021 ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν. 5343/1932)

**Αναδρομική μελέτη αιτιοπαθογένειας πομφολυγωδών νοσημάτων:
Ανοσοϊστοχημική ανάλυση παραγόντων που συμβάλλουν στη δημιουργία των
πομφολυγωδών νοσημάτων**

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1.Αγγελική-Βικτωρία Ρουσσάκη-Σούλτσε**, Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας **(Επιβλέπων)**
- 2.Γεώργιος Κουκούλης**, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3.Ευτέρπη Ζαφειρίου**, Επίκουρος Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (7^η/19-01-2022 ΓΣΕΣ):

1^{ος} Εξεταστής **Αγγελική-Βικτωρία Ρουσσάκη-Σούλτσε**
(Επιβλέπων) Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής **Γεώργιος Κουκούλης**
Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής **Ευτέρπη Ζαφειρίου**
Επίκουρος Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

4^{ος} Εξεταστής **Μπόγδανος Δημήτριος**
Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

5^{ος} Εξεταστής **Ιωάννου Μαρία**
Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

6^{ος} Εξεταστής **Ζαχαρούλης Δημήτριος**
Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής **Τρυποσκιάδης Φίλιππος**
Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Στους γονείς μου Κώστα και Ιωάννα

Στον Γιάννη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	8
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	12
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	15
ABSTRACT	17
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	19
1. Ενδοεπιδερμικές Πομφολυγώδεις Δερματοπάθειες	20
1.1 Κοινή πέμφιγα	20
1.2 Βλαστική πέμφιγα	29
1.3 Φυλλώδης πέμφιγα	29
1.4 Ερυθηματώδης πέμφιγα.....	31
1.5 Παρανεοπλασματική πέμφιγα	31
1.6 IgA πέμφιγα.....	33
1.7 Ερπητοειδής πέμφιγα	34
2. Διάγνωση ενδοεπιδερμικών πομφολυγωδών δερματοπαθειών	35
2.1 Ιστολογική εξέταση.....	35
2.2 Άμεσος ανοσοφθορισμός.....	37
2.3 Έμμεσος ανοσοφθορισμός.....	38
2.4 ELISA	39
3. Υποεπιδερμικές Πομφολυγώδεις Δερματοπάθειες.....	40
3.1 Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές	40
3.2 Πεμφιγοειδές των βλεννογόνων	51
3.3 Γραμμική IgA πομφολυγώδης δερματοπάθεια	53
3.4 Ερπητοειδής δερματίτιδα	55
3.5 Επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση.....	57
3.6 Αντί-ρ200/λαμινίνης γ1 πεμφιγοειδές	59
3.7 Πεμφιγοειδές της κήσης	60
4. Διάγνωση υποεπιδερμικών πομφολυγωδών δερματοπαθειών	62
4.1 Ιστολογική εξέταση.....	62
4.2 Άμεσος ανοσοφθορισμός	64
4.3 Έμμεσος ανοσοφθορισμός.....	66
4.4 ELISA	67
ΣΚΟΠΟΣ	68
ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ	68

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	70
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	83
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	106
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	107

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: Παπαδοπούλου Αικατερίνη
Ημερομηνία γέννησης: 09 Μαΐου 1987
Ειδικότητα: Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος
Διεύθυνση: Ύδρας 18, Αγία Παρασκευή, Αττική
E- mail: katerina-papad@hotmail.com

Εκπαίδευση

- 2005-2011 Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Βαθμός Λίαν Καλώς (8,01)
- 11/2011 Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος (Α.Π. 6780)
- 02/2012- σήμερα Υποψήφια διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 05/2013-05/2016 Ειδικευόμενη Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Δερματολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας
- 07/2016 Απόκτηση Τίτλου ειδικότητας Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας κατόπιν επιτυχών εξετάσεων (Α. Π. 4676)

Επαγγελματική Προϋπηρεσία

- 01/2012 – 02/2012 Ιατρός υπόχρεη υπηρεσίας υπαίθρου, Μηνιαία άσκηση, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας Κουτλιμπάνειο & Τριανταφύλλειο
- 03/2012- 02/ 2013 Ειδικευόμενη παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων
- 05/2013- 05/2016 Ειδικευόμενη Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
- 05/2016-05/ 2017 Επιστημονική Συνεργάτης Δερματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
- 05 2017- 01/2018 Ακαδημαϊκή Υπότροφος Δερματολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
- 03/2017- 06/2018 Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος Εξωτερικά Ιατρεία ΠΕΔΥ Λάρισας

- 07 2018-Σήμερα Ιδιώτης Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

Ερευνητική Εμπειρία

- Sub- investigator στην μελέτη: Επιδημιολογική μελέτη σχετικά με το θεραπευτικό αλγόριθμο, την έκβαση της θεραπείας και την ποιότητα ζωής στη μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση (PLAQUES).
- Sub- investigator στην μελέτη: Μελέτη φάσης 3 για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των σχημάτων έναρξης και συντήρησης με brodalumab έναντι εικονικού φαρμάκου και ustekinumab σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας: AMAGINE-3 (20120104).
- Sub- investigator στην μελέτη: Αναδρομική/Προοπτική μελέτη με περιγραφή των προτύπων θεραπείας στην πραγματική ζωή και των αναφερόμενων από τους πάσχοντες εκβάσεων σε ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση και θεραπεία με ετανερσέπτη σε ευέλικτο δοσολογικό σχήμα (ReProTen, B1801374).
- Sub- investigator στην μελέτη: Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων του υποδόριου secucinumab με στόχο την επίδειξη αποτελεσματικότητας σύμφωνα με την εκτίμηση του δείκτη έκτασης και σοβαρότητας της ψωρίασης στις 16 εβδομάδες θεραπείας συγκριτικά με το ustekinumab, και την εκτίμηση της μακροχρόνιας ασφάλειας, ανεκτικότητας και αποτελεσματικότητας σε άτομα με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας (CAIN457A2317). Συμμετοχή και στο investigator meeting.
- Sub- investigator for OPV116910: A randomized, double- blind, placebo- controlled parallel group study to investigate the efficacy and safety of ofatumumab injection for subcutaneous use in subjects with pemphigus vulgaris. Συμμετοχή και στο investigator meeting.
- Sub- investigator for OPTIMISE, CAIN457A3302: Long term clear skin maintenance treatment optimization in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A randomized, multicenter, open label with blinded- assessment, comparative , 52 week study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of secucinumab 300mg s.c.

Εκπαιδευτικά Σεμινάρια

- 07/2007-08/ 2007 Cardiology Department, Universitätsklinikum Halle, Germany
Research Exchange project entitled “ The role of CD16⁺ monocytes in patients with coronary heart disease”, PD Dr. A. Schlitt
- 02/2015 The Royal College of surgeons of England
Intercollegiate Basic Surgical Skills Course
- 12/2016 International Dermoscopy Society, Θεσσαλονίκη

Basic Course of Dermoscopy

- 05/ 2017 European Academy of Dermatology and Venereology, Αθήνα
Botulinum Toxin A Course
- 07/2017 Good Clinical Practice Certificate Organizer: The Global Health Network)

Συμμετοχή σε συνέδρια

- 2ο Διαπανεπιστημιακό Συμπόσιο Κλινικής Δερματολογίας, 20 Απριλίου 2012 , Λάρισα
Φαρμακευτικά πομφολυγώδη (στρογγυλή τράπεζα)
- Φθινοπωρινή Ημερίδα ΕΔΑΕ,7-9 Σεπτεμβρίου 2012, Costa Navarino
Φαρμακευτικά πομφολυγώδη νοσήματα (αναρτημένη ανακοίνωση)
Παπαδοπούλου Α., Ζαφειρίου Ε., Γιδαροκώστα Π., Σιώμου Π., Ρουσσάκη- Σούλτσε Α.-Β.
- Φθινοπωρινή Ημερίδα ΕΔΑΕ,7-9 Σεπτεμβρίου 2012, Costa Navarino
Ψωριασιόμορφο εξάνθημα, μυασθένεια gravis και θύμωμα (αναρτημένη ανακοίνωση)
Παπαδοπούλου Α., Ζαφειρίου Ε., Γιδαροκώστα Π., Σιώμου Π., Κατράνα Ε., Πολίτη Α. Ρουσσάκη-
Σούλτσε Α.-Β.
- Χειμερινή Ημερίδα ΕΔΑΕ, 20 Δεκεμβρίου 2014, Αθήνα
Θεραπεία ανθιστάμενης κοινής πέμφιγας με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (ελεύθερη ανακοίνωση)
Παπαδοπούλου Α., Ζαφειρίου Ε., Γιδαροκώστα Π., Σιώμου Π., Αλεξοπούλου Ε., Κουρή Α.-Μ., Ρούσσοσ Α., Παλάνης Ε., Ρουσσάκη- Σούλτσε Α.-Β.
- 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματικών Παθήσεων Κεντρικής Ελλάδος, 2015, Λάρισα
Θεραπεία φλυκταινώδους ψωρίασης με ustekinumab (αναρτημένη ανακοίνωση)
Παπαδοπούλου Α., Ζαφειρίου Ε., Γιδαροκώστα Π., Σιώμου Π., Γραβάνη Α., Σακαλή Π. Ζέρβας Δ.,
Μπατάλα Α., Ρουσσάκη- Σούλτσε Α.-Β.
- 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΔΑΕ, 3-6 Νοεμβρίου 2016, Αθήνα
Γραμμική IgA Πομφολυγώδης Δερματοπάθεια: Θεραπεία με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (αναρτημένη
ανακοίνωση)
Παπαδοπούλου Α., Ζαφειρίου Ε., Γιδαροκώστα Π., Σιώμου Π., Γραβάνη Α., Σακαλή Π. Ζέρβας Δ.,
Μπατάλα Α., Ρουσσάκη- Σούλτσε Α.-Β.
- 18th Annual European Congress of Rheumatology, 14-17 June 2017 , Madrid, Spain
Apremilast expands IL-10 producing regulatory B cells, and decreases TH1 and TH7 cells
in PsoriaticArthritis and Psoriasis (poster)
Athanasios Mavropoulos, Efterpi Zafiriou, Areti Varna, Ekaterini Papadopoulou, Ioannis Alexiou,
Aggeliki-Victoria Roussaki- Schulze, Dimitrios P. Bogdanos, Lazaros I. Sakkas.
- 1^ο Πανελλήνιο Πολυθεματικό Συνέδριο Αυτοάνοσων Παθήσεων, Ρευματολογίας και
ΚλινικήςΑνοσολογίας, 5-7 Απριλίου 2019, Πήλιο
Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση της ερπητοειδούς δερματίτιδας(εισηγήτρια)

- Πρόγραμμα πρόληψης 2016-2017 ΚΕΠ Υγείας Δήμου Τεμπών, Λάρισα Εισήγηση: Μελάνωμα και Πρόληψη
- Πρόγραμμα αγωγής υγείας 2017-2018 σε σχολεία Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσης Ν. Λάρισας Εισήγηση: Σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις

Επιστημονικές Δημοσιεύσεις

Drugs associated with bullous pemphigoid: role of HMG-COa reductase inhibitors.
Papadopoulou A, Zafiriou E, Koukoulis GK, Roussaki-Schulze AV. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Jun;34(6)

Ξένες Γλώσσες

- Αγγλικά: Proficiency in English (Michigan)
- Γαλλικά: DELF 2
- Σουηδικά: Επίπεδο B2

Μέλος Επιστημονικών Εταιρειών

- Ιατρικός Σύλλογος Λάρισας
- Ελληνική Δερματολογική και Αφροδισιολογική Εταιρεία
- Ελληνική Εταιρεία Δερματοσκόπησης
- Ελληνική Εταιρεία Κατώτερου Γεννητικού Συστήματος
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)
- IMCAS
- International Dermoscopy Society (IDS)
- International Peeling Society (IPS)
- European Society for Lasers and Energy Based Devices (ESLD)
- European Society for Pediatric Dermatology (ESPD)

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα αποτελούν μια σύνθετη ομάδα δερματοπαθειών που παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια στην κλινική εικόνα. Χαρακτηρίζονται από παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι των μορίων προσκόλλησης των κυττάρων. Κοινό τους χαρακτηριστικό επίσης αποτελεί η έκθυση πομφολύγων στο δέρμα ή/και τους βλεννογόνους. Ανάλογα με τον εντοπισμό της πομφόλυγας στην ιστοπαθολογική εξέταση ταξινομούνται σε 2 ομάδες, τις ενδοεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες και τις υποεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες.

Τα τελευταία χρόνια καταγράφεται σημαντική αύξηση της επίπτωσης όλων των αυτοάνοσων πομφολυγωδών νοσημάτων, καθώς και του αριθμού των νέων μορφών τους που μπορούμε να αναγνωρίσουμε. Η βελτίωση των διαγνωστικών εργαλείων και η καταγραφή ισχυρών συσχετίσεων μεταξύ των αυτοάνοσων πομφολυγωδών νοσημάτων και γενετικών παραγόντων, συστηματικών παθήσεων και φαρμάκων βοηθούν στην βαθύτερη κατανόηση της αιτιοπαθογένειας αυτής της σύνθετης ομάδας δερματοπαθειών. Επιπλέον η αναγνώριση νέων και πολλαπλών αντιγονικών επιτόπων έρχεται να ρίξει φως στους περίπλοκους ανοσολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια των αυτοάνοσων πομφολυγωδών δερματοπαθειών και να βοηθήσει στην βελτίωση της πρόγνωσης τους και στην καλύτερη θεραπευτική τους αντιμετώπιση.

Πάνω σε αυτές τις παρατηρήσεις στηρίχθηκε η παρούσα μελέτη που σκοπό έχει να καταγράψει τα επιδημιολογικά δεδομένα των αυτοάνοσων πομφολυγωδών δερματοπαθειών στον Ελληνικό πληθυσμό, να διερευνήσει τα αίτια των

αυτοάνοσων πομφολυγωδών δερματοπαθειών στους ασθενείς της Κεντρικής Ελλάδας και να προσδιορίσει το κλινικό και εργαστηριακό τους προφίλ.

Στο γενικό μέρος γίνεται ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την επιδημιολογία, την κλινική εικόνα, τους αντιγονικούς στόχους, την παθογένεια, τις διαγνωστικές μεθόδους και τις θεραπείες των αυτοάνοσων πομφολυγωδών νοσημάτων.

Στο ειδικό μέρος αναλύεται η μεθοδολογία της μελέτης και παρατίθενται τα αποτελέσματα, τα οποία συγκρίνονται με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν και τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια αυτής μου της προσπάθειας.

Ευχαριστώ θερμά την Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας κα Αγγελική-Βικτωρία Ρουσσάκη-Σούλτσε, για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω την παρούσα διατριβή αλλά και για την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια εκπόνηση αυτής.

Ξεχωριστά ευχαριστώ τον Καθηγητή Παθολογικής Ανατομίας κο Γεώργιο Κουκούλη για τις εύστοχες παρατηρήσεις του και την καθοδήγηση του στην ιστοπαθολογία του δέρματος.

Ευχαριστώ επίσης την Επίκουρη Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας κα Ευτέρπη Ζαφειρίου για τη σημαντική της βοήθεια στα δύσκολα σημεία της παρούσας μελέτης και τη διευκόλυνση της προσπάθειας μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην Βιοστατιστικό κα Πελαγία-Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου, M.sc. για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Χωρίς την πολύτιμη βοήθεια της δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση και η δημοσίευση της παρούσας μελέτης.

Θα ήθελα να ευχαριστώ και όλους τους συναδέλφους της Δερματολογικής Κλινικής και των Εξωτερικών Ιατρείων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για την βοήθεια τους στην συλλογή των περιστατικών.

Ολοκληρώνοντας ευχαριστώ τους γονείς μου και τις αδελφές μου, Τζωρτζίνα και Αλεξάνδρα για την αδιάκοπη ενθάρρυνση, εμπύχωση και συμπαράσταση τους όλα αυτά τα χρόνια.

Τέλος, ευχαριστώ τον σύζυγο μου Γιάννη για την αμέριστη στήριξη, υπομονή και κατανόηση καθόλη τη διάρκεια αυτής μου της προσπάθειας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα αποτελούν μια σύνθετη ομάδα δερματοπαθειών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από το σχηματισμό πομφόλυγας στην επιδερμίδα. Τα τελευταία χρόνια καταγράφεται σημαντική αύξηση της επίπτωσης όλων των αυτοάνοσων πομφολυγωδών νοσημάτων, καθώς και του αριθμού των νέων μορφών τους που μπορούμε να αναγνωρίσουμε.

Σκοπός: Σκοπός ήταν η μελέτη της αιτιοπαθογένειας των αυτοάνοσων πομφολυγωδών νοσημάτων στην Κεντρική Ελλάδα και η ανοσοϊστοχημική ανάλυση των παραγόντων που συμβάλλουν στην εκδήλωση αυτών.

Μέθοδοι: Καταγράφηκαν τα επιδημιολογικά και κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά όλων των ασθενών με πομφολυγώδη νοσήματα που εισήχθησαν στην Δερματολογική Κλινική ή παρακολουθούνταν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Δερματολογικής Κλινικής του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας από τον Ιανουάριο 2002 έως το Δεκέμβριο 2015. Η διάγνωση βασίστηκε στην ιστοπαθολογική εξέταση, στον ανοσοφθορισμό και στην ανίχνευση αντισωμάτων.

Αποτελέσματα: Καταγράφηκαν 109 ασθενείς με αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα με αναλογία ανδρών: γυναικών 1:1.09 και μέσο όρο ηλικίας 62.58 ± 23.2 έτη. 88 ασθενείς διαγνώστηκαν με υποεπιδερμικά πομφολυγώδη νοσήματα και 21 με ενδοεπιδερμικά. Στην ομάδα των υποεπιδερμικών πομφολυγωδών νοσημάτων, 85 ασθενείς διαγνώστηκαν με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, 1 ασθενής με πεμφιγοειδές της κύησης, 1 ασθενής με γραμμική IgA πομφολυγώδη δερματοπάθεια και 1 με πεμφιγοειδές των βλεννογόνων. Η ετήσια επίπτωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς στο κέντρο μας υπολογίστηκε σε 8.4 νέες

περιπτώσεις ανά 1000000 άτομα. Στην ομάδα της πέμφιγας 20 ασθενείς διαγνώστηκαν με κοινή πέμφιγα και 1 με βλαστική πέμφιγα. Η ετήσια επίπτωση της κοινής πέμφιγας καταγράφηκε σε 2 νέες περιπτώσεις ανά 1000000 άτομα. Το 86.4% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές είχαν περισσότερα από 2 χρόνια νοσήματα. Το 81% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έπασχε από καρδιαγγειακά νοσήματα. Κάθε ασθενής λάμβανε 4.4 ± 2.6 φάρμακα (min 1-max 11). Τα συχνότερα λαμβανόμενα φάρμακα ήταν οι αναστολείς HMG-CoA αναγωγής (40%), οι β-αποκλειστές (34.1%), τα διουρητικά αγκύλης (28.2%) και οι αναστολείς DDP-4 (24.7%). Το 55% των ασθενών με κοινή πέμφιγα είχαν περισσότερα από 2 χρόνια νοσήματα. Το 40% έπασχαν από δυσλιπιδαιμία. Το 35% των ασθενών με κοινή πέμφιγα έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και αρτηριακή υπέρταση. Κάθε ασθενής λάμβανε 3.05 ± 3 φάρμακα (min 0-max 11). Τα συχνότερα λαμβανόμενα φάρμακα ήταν οι αναστολείς HMG-CoA αναγωγής (40%), οι β-αποκλειστές (25%), οι σουλφονουρίες (25%) και οι αΜΕΑ/θειαζιδικά διουρητικά (20%).

Συμπεράσματα: Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και η κοινή πέμφιγα παρουσίασαν σημαντική αύξηση της επίπτωσης τους στο τέλος της υπό μελέτης περιόδου. Στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έπασχαν από πολλαπλές παθήσεις και λάμβαναν πολλαπλά φάρμακα. Το ίδιο παρατηρήθηκε και στους ασθενείς που εκδήλωσαν κοινή πέμφιγα. Η αναγνώριση των συννοσηροτήτων και των φαρμάκων που έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση πομφολυγωδών νοσημάτων μπορεί να οδηγήσει στην έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση των πομφολυγωδών δερματοπαθειών.

ABSTRACT

Background: Autoimmune bullous diseases represent a heterogenous group of skin diseases, which is characterized by blister formation in skin and/or mucosa. Many reports suggest an increasing incidence of autoimmune bullous diseases and new types are continuously recognized.

Objectives: Objective of this study was to investigate the causes and pathogenesis of autoimmune bullous diseases in Central Greece and detect new pathogenic autoantigen.

Methods: This was a retrospective study. We included all the patients who were hospitalized to the Dermatology Department or visited the Dermatology Outpatient Department of General University Hospital of Larissa with the diagnosis of autoimmune bullous diseases, from January 2002 till December 2017. The diagnosis was based on histopathology, direct and indirect immunofluorescence and detection of circulating autoantibodies by ELISA. We analyzed the epidemiologic data, the medical and drug history before the onset of bullous diseases, as it was supplied by patients' hospital records.

Results: A total of 109 patients with autoimmune bullous diseases (mean age 62.58±23.2 years, M: F ratio 1:1.09) were enrolled. 88 patients were identified with subepidermal and 21 patients with intraepidermal bullous diseases. There were 85 cases of bullous pemphigoid (BP), 1 case of pemphigoid gestationis (PG), 1 case of linear IgA bullous dermatosis (LAD) and 1 case of mucous membrane pemphigoid (MMP). In Intraepidermal bullous diseases group, 20 patients were diagnosed with pemphigus vulgaris (PV) and 1 with pemphigus vegetans (Pv). Estimated BP incidence was 8.4 cases per 100000 persons per year. Estimated PV incidence was 2.6 cases per 100000 persons per year. 86.4% of BP patients had more than 2 comorbidities, with cardiovascular diseases being the most frequent. Each BP patient used 4.4±2.6 drugs (min 1-max 11). HMG-CoA reductase inhibitors (40%), b-blockers (34.1%), loop diuretics (28.2%) and DDP-4 inhibitors (24.7%) were used with a higher frequency. 55% of PV patients were diagnosed with more than 2 comorbidities. 40% of PV cases presented with dyslipidemia and 35% with diabetes mellitus type II and hypertension. Each PV patient used 3.05±3 drugs (min 0-max 11). HMG-CoA reductase inhibitors (40%), b-blockers (25%), sulfonylurea (25%) and ACE inhibitors/thiazide diuretics (20%) were the most common.

Conclusions: BP and PV recorded an increasing incidence during the study. Our findings also demonstrate that a high percentage of BP and PV patients present with

multimorbidity and polypharmacy. Recognition of comorbidities and drugs that have been associated with bullous diseases might help the early diagnosis and proper treatment of this group of diseases.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα δερματοπαθειών που χαρακτηρίζονται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι διαφόρων μορίων προσκόλλησης των κυττάρων του δέρματος και των βλεννογόνων.

Ανάλογα με το επίπεδο της επιδερμίδας στο οποίο σχηματίζεται η πομφόλυγα, οι αυτοάνοσες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες ταξινομούνται σε 2 ομάδες: στις ενδοεπιδερμικές και τις υποεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες (Πίνακας 1).

Ενδοεπιδερμικές Πομφολυγώδεις Δερματοπάθειες	Υποεπιδερμικές Πομφολυγώδεις Δερματοπάθειες
Κοινή πέμφιγα	Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές
Βλαστική πέμφιγα	Πεμφιγοειδές των βλεννογόνων
Φυλλώδης πέμφιγα	Γραμμική IgA πομφολυγώδης δερματοπάθεια
Ερυθρηματώδης πέμφιγα	Ερπητοειδής δερματίτιδα
Παρανεοπλασματική πέμφιγα	Επίκτητη επιδερμόλυση
IgA πέμφιγα	Αντί p200/λαμίνης γ1 πεμφιγοειδές
Ερπητοειδής πέμφιγα	Πεμφιγοειδές της κύησης

Πίνακας 1: Ταξινόμηση αυτοάνοσων πομφολυγώδων δερματοπαθειών.

1. Ενδοεπιδερμικές Πομφολυγώδεις Δερματοπάθειες

1.1 Κοινή πέμφιγα

Η κοινή πέμφιγα (*pemphigus vulgaris*) αποτελεί την πιο συχνή ενδοεπιδερμική πομφολυγώδη δερματοπάθεια. Στο 70% των ασθενών με πέμφιγα διαγιγνώσκεται η κοινή πέμφιγα(1). Αποτελεί μια χρόνια πομφολυγώδη δερματοπάθεια με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Η κοινή πέμφιγα παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια στη γεωγραφική κατανομή και στην ετήσια επίπτωση της λόγω της συσχέτισης της με μόρια HLA σε συγκεκριμένους πληθυσμούς. Εκδηλώνεται συχνότερα σε Εβραίους ασθενείς, κυρίως της φυλής Ashkenazi και σε ασθενείς με μεσογειακή καταγωγή(2). Η ετήσια επίπτωση της κυμαίνεται από 0.76 περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμό στην Φιλανδία έως 16.1 νέες περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμό στο Ισραήλ. Η ηλικία εκδήλωσης ποικίλλει, με την συχνότερη ηλικία έναρξης να παρατηρείται σε γυναίκες ηλικίας 40-60 ετών(3).

Στην πλειοψηφία των ασθενών, η κοινή πέμφιγα εκδηλώνεται με επώδυνες διαβρώσεις κυρίως της στοματικής κοιλότητας. Διαβρώσεις εκδηλώνονται και σε άλλους βλεννογόνους, όπως του φάρυγγα, του οισοφάγου, των επιπεφυκώτων και των γεννητικών οργάνων. Οι βλάβες των βλεννογόνων μπορεί να προηγούνται 3-4 μήνες της εκδήλωσης των δερματικών βλαβών(4). Στο δέρμα η κοινή πέμφιγα χαρακτηρίζεται από πλαδαρές πομφόλυγες επί υγιούς δέρματος οι οποίες συχνά ρήγνυνται και στη θέση τους ανευρίσκονται διαβρώσεις ή εφελκίδες. Κατά την κλινική εξέταση το άμεσο και το έμμεσο σημείο Nikolsky είναι θετικά(5) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1 : Κλινική εικόνα κοινής πέμφιγας(5).

Η κοινή πέμφιγα χαρακτηρίζεται από ισχυρή γενετική προδιάθεση και αυτό εξηγεί την γεωγραφική της ποικιλομορφία(6). Πολλά HLA II μόρια έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση της κοινής πέμφιγας ,με την ισχυρότερη συσχέτιση να φορά αυτή των μορίων HLA-DRB1*402 που ανευρίσκονται στους Ashkenazi Εβραίους(7). Τελευταία ανιχνεύονται και non-HLA πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, όπως το αυτοαντιγόνο της πέμφιγας Dsg3, την IL-6, την πρωτεΐνη ATP2 και το ST18 , το οποίο υπερκεφράζεται στο δέρμα ασθενών με κοινή πέμφιγα (8,9).

Η πιο ισχυρή συσχέτιση της κοινής πέμφιγας είναι με τις αυτοάνοσες παθήσεις. Οι ασθενείς με κοινή πέμφιγα εκδηλώνουν συχνότερα άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα, σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι(10).

Η εκδήλωση ή η επιδείνωση της κοινής και της φυλλώδους πέμφιγας έχει συσχετιστεί με λοιμώξεις, , κυρίως με τον herpes simplex virus, με εμβολιασμούς, με την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε φαινόλες, θειόλες, τανίνες, την ακτινοθεραπεία, το ψυχολογικό στρες ,την έκθεση στην UV ακτινοβολία, τα θερμικά/ηλεκτρικά εγκαύματα, την έκθεση σε εντομοκτόνα και με φάρμακα.

Αμφιλεγόμενος είναι ο ρόλος των αντισυλληπτικών και η εποχιακή κατανομή στην εκδήλωση της πέμφιγας. Το κάπνισμα έχει αποδειχθεί ότι ασκεί προστατευτική δράση(11).

Τα τελευταία χρόνια αυξάνεται ο αριθμός των φαρμάκων που ενέχονται στην πρόκληση της πέμφιγας. Αντιβιοτικά, αναλγητικά, αντιυπερτασικά, ψυχιατρικά φάρμακα κ.α. έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση ακανθόλυσης. Ανάλογα με την βιοχημική τους δομή διακρίνονται σε 4 ομάδες: : α)αυτά που στο μόριο τους περιέχουν θειόλες (thiol drugs ή – SH drugs), β) αυτά που περιέχουν φαινόλες (phenol drugs) γ)αυτά που περιέχουν αμίδες και δ) αυτά που δεν περιέχουν καμία από τις παραπάνω ομάδες (non thiol-non phenol drugs)(12–15). Υπάρχουν επίσης αναφορές για την εφαρμογή τοπικών φαρμάκων που περιέχουν φαινόλες ή θειόλες και μπορεί να προκαλέσουν πέμφιγα(16) (Πίνακας 2).

Θειόλες	Φαινόλες	Αμίδες	Μη φαινόλες Μη θειόλες
Πενικιλλαμίνη Καπτοπρίλη	Ασπιρίνη ΡΙφαμπικίνη	Πενικιλίνη Κεφαλοσπορίνες	ΜΣΑΦ αΜΕΑ
Θειοπρορίνη Πιροξικάμη Θειομαζόλη Χρυσός	Λεβοντόπα Ηρωίνη	Εναλαπρίλη Καρντεσάνη	Αναστολείς διαύλων ασβεστίου Γλιμπενκλαμίδη Πυραζολόνες

ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αΜΕ: Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης

Πίνακας 2: Φάρμακα που έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση πέμφιγας.

Οι θειόλες αποτελούν την πιο γνωστή και καλά μελετημένη ομάδα φαρμάκων. Στην ομάδα αυτή ανήκουν η πενικιλλαμίνη και η καπτοπρίλη. Σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, τα φάρμακα που στο μόριο τους περιέχουν θειόλες προκαλούν βιοχημική και ανοσολογική ακανθόλυση(17). In vitro μελέτες έχουν

δείξει ότι τα φάρμακα αυτά παρεμποδίζουν την φυσιολογική ανάπτυξη των κερατινοκυττάρων, διαταράσσουν την διακυτταρική τους σύνδεση και προκαλούν βιοχημική ακανθόλυση. Επίσης, γνωρίζουμε πως η σύνδεση των θειολών στα κερατινοκύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση πρωτεολυτικών ενζύμων, τα οποία διασπούν τις συνδέσεις των κυττάρων προκαλώντας ακανθόλυση. Για την ανοσολογική ακανθόλυση έχουν προταθεί 2 μηχανισμοί. Οι θειόλες προκαλούν αλλαγή των επιδερμικών αντιγόνων με αποτέλεσμα ενεργοποίηση της ανοσιακής απάντησης . Επίσης η πενικιλλαμίνη προκαλεί λειτουργική διαταραχή των T-κυττάρων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση B-κλώνων και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων(18).

Στην ομάδα των φαινολών ανήκουν η ασπιρίνη και η ριφαμπικίνη, που έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση φαρμακευτικής πέμφιγας. Οι φαινόλες απελευθερώνουν κυτοκίνες, όπως ο TNF-α και η IL-1, οι οποίες με τη σειρά τους μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και διαφόρων πρωτεασών συμμετέχουν στη διαδικασία της ακανθόλυσης(19–21). Οι μηχανισμοί με τους οποίους προκαλούν ακανθόλυση οι υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων δεν έχει διευκρινισθεί.

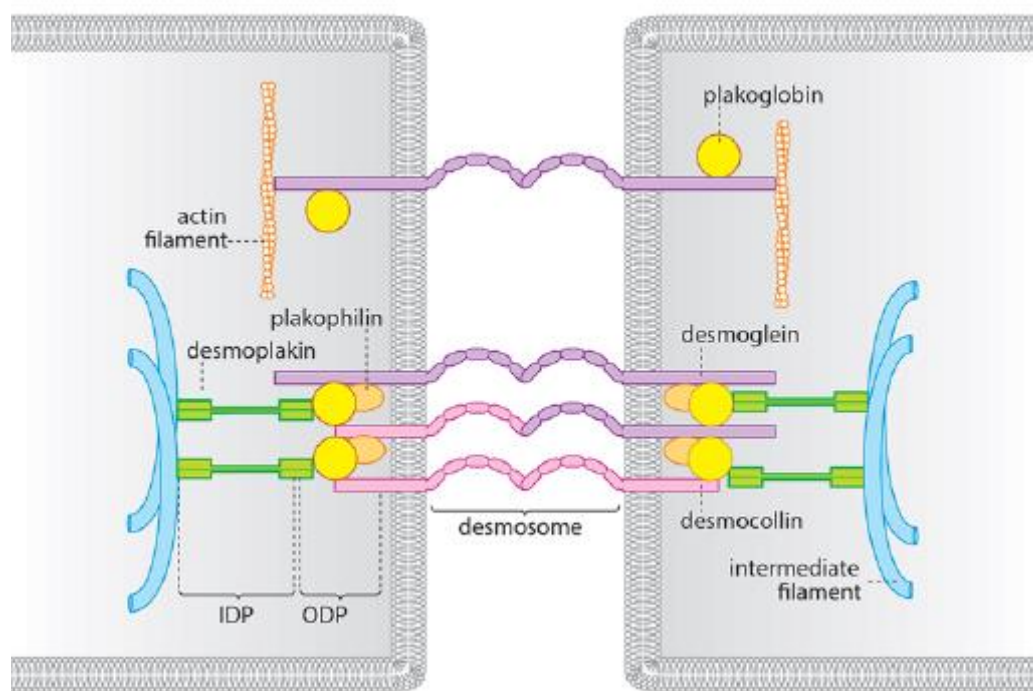
Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η φαρμακευτική με την ιδιοπαθή πέμφιγα έχουν κοινούς αντιγονικούς στόχους και δεν υπάρχουν μεταξύ τους διαφορές στην ιστοπαθολογική εικόνα, καθιστώντας την διαφορική τους διάγνωση δύσκολη(22,23).

Ανάλογα με την κατηγορία στην οποία ανήκει το φάρμακο που έχει προκαλέσει την εκδήλωση πέμφιγας, η κλινική εικόνα και η έκβαση διαφέρει.

Η επαγόμενη από θειόλες φαρμακευτική πέμφιγα εκδηλώνεται συχνότερα με την κλινική εικόνα της φυλλώδους πέμφιγας ή της ερυθρηματώδους πέμφιγας και έχει καλύτερη πρόγνωση μετά την απόσυρση του «ενοχοποιούμενου φαρμάκου», καθώς αποδράμει πλήρως(24). Τα φάρμακα που ανήκουν σε όλες τις υπόλοιπες ομάδες πυροδοτούν την εκδήλωση συμπτωμάτων όμοιων με αυτά της κοινής πέμφιγας και συνήθως ακόμα και μετά την διακοπή του «ενοχοποιούμενου» φαρμάκου, η νόσος ακολουθεί χρόνια πορεία(25,26). Οι διαφορές αυτές υποδηλώνουν ότι τα φάρμακα που στο μόριο τους περιέχουν θειόλες προκαλούν άμεσα ακανθόλυση και κλινική εικόνα πέμφιγας (*drug-induced pemphigus*), αφού με την απόσυρση τους η πομφολυγώδης δερματοπάθεια θεραπεύεται, ενώ όλες οι υπόλοιπες κατηγορίες πιθανά πυροδοτούν την εκδήλωση πέμφιγας (*drug-triggered pemphigus*).

Η κύρια αντιγονική δομή στην ομάδα της πέμφιγας είναι το δεσμώσωμα. Τα δεσμοσώματα είναι μόρια τα οποία είναι υπεύθυνα για τη σύνδεση των επιθηλιακών κυττάρων μεταξύ τους. Εντοπίζονται κυρίως σε κύτταρα που υφίστανται εκτεταμένες μηχανικές δυνάμεις, όπως τα κερατινοκύτταρα και τα πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα των βλεννογόνων. Το δεσμώσωμα αποτελείται από τις δεσμοσωμικές καδερίνες (desmosomal cadherines), οι οποίες εντοπίζονται και εκτός των δεσμοσωμάτων και τα δίκην καδερινών μόρια προσκόλλησης τα οποία αγκυροβολούν σε κυτταροπλασματικές πλάκες που περιέχουν πλακοφυλίνη (plakophilin), πλακοσφαιρίνη (plakoglobin), δεσμοπλακίνη (desmoplakin) και συνδεόμενες με τα ινίδια ακτίνης συντελούν στη συνοχή της επιδερμίδας (Εικόνα 2). Οι δεσμοσωμικές καδερίνες, εκτός από τα συνδεδεμένα μόρια των κυττάρων

αλληλεπιδρούν και με κυτταρικά μόρια σηματοδότησης. Με τον τρόπο αυτό εμπλέκονται σε εξαρτώμενους (*adhesion dependent*) και μη εξαρτώμενους (*non adhesion dependent*) από την σύνδεση τους με τα γειτονικά κύτταρα μηχανισμούς επικοινωνίας των κυττάρων.



Εικόνα 2: Δομή δεσμοσώματος(27).

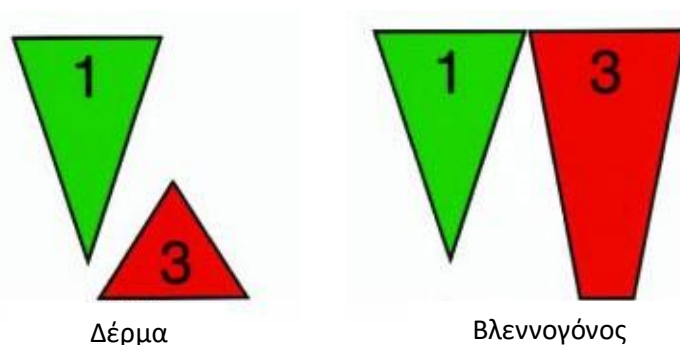
Στις δεσμοσωμικές καδερίνες ανήκουν οι δεσμογλεΐνες και οι δεσμοκολλίνες.

Οι δεσμογλεΐνες και οι δεσμοκολλίνες είναι πρωτεΐνες που ανήκουν στην οικογένεια των Ca^{2+} εξαρτώμενων καδερινών. Κάθε μόριο δεσμογλεΐνης αποτελείται από 5 εξωκυττάρια τμήματα (EC1-5), μία μονήρη διαμεμβρανική περιοχή και μια ενδοκυττάρια περιοχή. Οι δεσμογλεΐνες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους μέσω των N-τελικών περιοχών των EC1 και EC2 τμημάτων τους(27).

Η δεσμοκολλίνη 2 (Dsc2), η δεσμογλεΐνη 3 (Dsg3) και η δεσμοκολλίνη 3 (Dsc3) εκφράζονται κυρίως στις βαθύτερες στιβάδες της επιδερμίδας, ενώ η δεσμογλεΐνη 1

(Dsg1), η δεσμογλεΐνη 4 (Dsg4) και η δεσμοκολλίνη 1 (Dsc1) εκφράζονται κυρίως στις ανώτερες στιβάδες της επιδερμίδας(28). Η Dsg1 εκφράζεται στις ανώτερες στιβάδες του βλεννογόνου και η Dsg3 σε όλο το πάχος του βλεννογόνου(29) (Εικόνα 3).

Η έκφραση των δεσμοσωμικών καδερινών στα επιθηλιακά κύτταρα εξηγεί τους διαφορετικούς φαινότυπους που παρατηρούνται στην ομάδα της πέμφιγας.



Εικόνα 3: Έκφραση δεσμογλεΐνης 1 (πράσινο) και δεσμογλεΐνης 3(κόκκινο) στο δέρμα και στους βλεννογόνους(29).

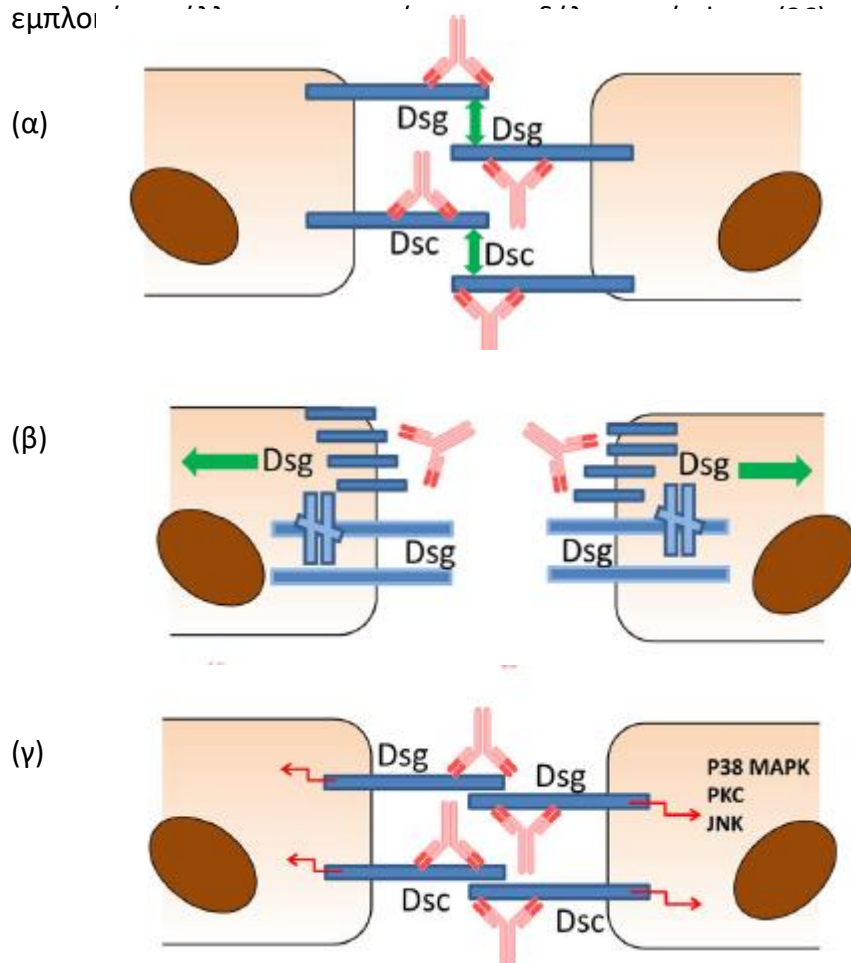
Οι 2 κύριοι αντιγονικοί στόχοι στην κοινή πέμφιγα είναι η δεσμογλεΐνη 1 και η δεσμογλεΐνη 3.

Ασθενείς με κοινή πέμφιγα αναπτύσσουν αντι-Dsg3 αντισώματα. Ωστόσο ένα ποσοστό ασθενών κατά τη διάρκεια της νόσου αναπτύσσει και αντι-Dsg1 αντισώματα. Αυτό αντανακλάται στην εμφάνιση των δερματικών βλαβών(30). Επίσης στον ορό ασθενών με κοινή πέμφιγα έχουν αναγνωριστεί ως αντιγόνα-στόχοι και άλλα μόρια προσκόλλησης όπως η Dsc1, η Dsc3, η E-καδερίνη(31–33). IgG και IgA αυτοαντισώματα ανιχνεύονται έναντι των Dsc1 και Dsc3 σε λιγότερο από 5% ασθενών με κοινή πέμφιγα(8). Τέλος, σε ασθενείς με κοινή πέμφιγα έχουν

ανευρεθεί αντισώματα έναντι ενδοκυττάρων δομών, όπως οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης, η θυρεοειδική υπεροξειδάση, μιτοχονδριακές πρωτεΐνες(34). Ο ακριβής ρόλος τους στην παθογένεια της κοινής πέμφιγας δεν έχει διευκρινιστεί.

Σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα ανιχνεύονται αυτοδραστικά Th2-κύτταρα έναντι της Dsg3, τα οποία ενεργοποιούν τα B-κύτταρα. Τα B-κύτταρα παράγουν IgG αντισώματα έναντι των δεσμογλεινών(35). Η σύνδεση αυτή των αντισωμάτων στα αντιγόνα στόχους της πέμφιγας έχει αναγνωριστεί ως το πρωταρχικό στάδιο για τον σχηματισμό της πομφόλυγας στις ενδοεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες. Σε αντίθεση με τα πεμφιγοειδή νοσήματα, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος δεν συμμετέχει καθόλου στην ακανθόλυση. Τρεις πιθανοί μηχανισμοί έχουν προταθεί: Τα αυτοαντισώματα προσδένονται στα αντιγόνα στόχους των δεσμοσωμάτων με αποτέλεσμα την άμεση διαταραχή της σύνδεσης των κερατινοκυττάρων και την πρόκληση ακανθόλυσης. Άλλοι πιστεύουν πως η σύνδεση των αυτοαντισωμάτων προκαλεί ενδοκυττάρωση των δεσμογλεινών, αποδυνάμωση της συνοχής των κυττάρων και ακανθόλυση. Τέλος κάποιιοι ερευνητές υποστηρίζουν πως η σύνδεση των αυτοαντισωμάτων στις δεσμογλεινές προκαλεί μεταβολές στα μονοπάτια της ενδοκυττάριας σηματοδότησης, υπεύθυνα για την κυτταρική αναγνώριση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων και τελικά διαταραχή της συνοχής τους. Η ενεργοποίηση της p38 ενεργοποιούμενης από μιτογόνα κινάσης (mitogen-activated protein kinase, MAPK), του υποδοχέα του επιδερμικού παράγοντα ανάπτυξης (epidermal growth factor receptor, EGFR) και άλλων σηματοδοτικών μορίων μεταβάλλει την μορφογένεση των κυττάρων και οδηγεί τελικά σε απώλεια της συνοχής τους(8) (Εικόνα 4). Η

ανεύρεση και άλλων αντιγονικών στόχων εκτός των δεσμοσωμικών και η πρόκληση πέμφιας σε *in vitro* μελέτες από το διαλυτό συνδέτη Fas υποδηλώνουν την εμπλοκή



Εικόνα 4: Παθογενετικοί μηχανισμοί στην κοινή πέμφια. (α) Η σύνδεση αυτοαντισωμάτων στις δεσμογλεΐνες παρεμποδίζει τη μεταξύ τους σύνδεση, (β) ενδοκυττάρωση των δεσμογλεϊνών μετά τη σύνδεση των αυτοαντισωμάτων, (γ) η ενεργοποίηση p38MAPK, EFGR κ.α εμποδίζει τη φυσιολογική σύνδεση των διακυτταρικών μορίων προσκόλλησης(37).

Θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενείς με κοινή πέμφια ήπιας-σοβαρής βαρύτητας βάση της κλίμακας PDAI είναι τα συστηματικά κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη 0.5-1.5mg/kg/ΒΣ/ημέρα) ως μονοθεραπεία ή σε συγχορήγηση με αζαθειοπρίνη (2-

2.5mg/kg/ΒΣ/ημέρα) ή μυκοφαινολάτη ή η ενδοφλέβια χορήγηση του μονοκλωνικού αντι-CD20 αντισώματος, rituximab (2 εγχύσεις του 1g ανά 15ημέρες) ως μονοθεραπεία ή σε συγχορήγηση με συστηματική πρεδνιζολόνη (1-1.5mg/kg/ΒΣ/ημέρα) με σκοπό την γρήγορη αποδέσμευση από τα κορτικοστεροειδή. Σε ανθεκτικές και υποτροπιάζουσες περιπτώσεις έχουν χορηγηθεί συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά ώσεις, κυκλοφωσφαμίδη, ενώ έχουν δοκιμαστεί η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και η ανοσοπροσρόφηση(38).

1.2 Βλαστική πέμφιγα

Η βλαστική πέμφιγα (*pemphigus vegetans*) αποτελεί μια σπάνια παραλλαγή της κοινής πέμφιγας. Οφείλει το όνομα της στην ανάπτυξη υπερτροφικών θηλωματωδών πλακών στις παρατριμματικές περιοχές, όπως οι μηροβουβωνικές πτυχές, οι μασχάλες και η μεσογλουτιαία γραμμή (Εικόνα 5a). Οι βλαστικές βλάβες είναι αποτέλεσμα της συνεχούς επουλωτικής διαδικασίας των χρόνιων διαβρώσεων που παρατηρούνται σε αυτή τη μορφή πέμφιγας. Η προσβολή των βλεννογόνων είναι συχνή. Διακρίνονται 2 τύποι βλαστικής πέμφιγας: ο τύπος Neumann, που θεωρείται πιο επιθετική μορφή και ο τύπος Hallopeau(39,40).

1.3 Φυλλώδης πέμφιγα

Η φυλλώδης πέμφιγα (*pemphigus foliaceus*) είναι η δεύτερη σε συχνότητα μορφή πέμφιγας. Σε αντίθεση με την κοινή πέμφιγα, στην φυλλώδη πέμφιγα εκδηλώνονται βλάβες μόνο στο δέρμα. Εντοπίζεται συχνότερα στις σμηγματορροϊκές περιοχές του δέρματος, όπως το κεφάλι και το στέρνο. Σε εκτεταμένη προσβολή μπορεί να εκδηλωθεί με τη μορφή ερυθροδέρματος. Λόγω της επιφανειακής εντόπισης των βλαβών, σπάνια ανευρίσκονται άρρηκτες πομφόλυγες. Κατά την αποδρομή τους οι βλάβες αντικαθίστανται από

υπερκερασωτικές πλάκες (Εικόνα 5b). Λόγω της μη προσβολής των βλεννογόνων, η πρόγνωση της φυλλώδους πέμφιγας είναι καλύτερη σε σχέση με αυτή της κοινής πέμφιγας(5).

Αν και η σποραδική μορφή της φυλλώδους πέμφιγας δεν παρουσιάζει ιδιαίτερη γεωγραφική κατανομή, μόρια HLA I και II έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση της σε Μεξικανούς, Βραζιλιάνους, Γάλλους, Ολλανδούς και Ιταλούς ασθενείς(3).

Μια ενδημική μορφή της φυλλώδους πέμφιγας είναι η *fogo selvagem*. Εκδηλώνεται σε γυναίκες ασθενείς σε ενδημικές περιοχές της Βραζιλίας και της Βόρειας Αφρικής, κυρίως Τυνησία. Στους πληθυσμούς αυτούς η εκδήλωση της έχει συσχετιστεί με τη μύγα *Simulium*, γνωστή και ως μαύρη μύγα. Επίσης έχει ανευρεθεί συσχέτιση με τα HLA-DRB1*0404, HLA-DRB1*1402, HLA-DRB1*1406 και HLA-DRB1*0102 αλληλία(41). Η κλινική, η ιστολογική και ορολογική της εικόνα είναι ίδια με αυτή της φυλλώδους πέμφιγας(42). Στην μορφή αυτή της πέμφιγας ανευρίσκονται με μεγάλη συχνότητα αντι-Dsg1 αντισώματα ακόμα και σε κλινικά υγιή άτομα(37).

Στην φυλλώδη πέμφιγα ο κύριος αντιγονικός στόχος είναι η δεσμογλεΐνη 1.

Η θεραπευτική προσέγγιση την φυλλώδη πέμφιγα εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου. Σε ασθενείς με ήπιες βαρύτητας συμπτώματα χορηγείται δαψόνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τοπικά κορτικοστεροειδή, συστηματικά κορτικοστεροειδή(πρεδνιζολόνη 0.5-1.mg/kg/ΒΣ/ημέρα) ή rituximab(2 εγχύσεις του 1g ανά 15ημέρες) ως μονοθεραπεία ή σε συγχορήγηση με συστηματική πρεδνιζολόνη(0.5mg/kg/ΒΣ/ημέρα). Σε ασθενείς με μέτρια-σοβαρή πέμφιγα εκτός από rituximab, χορηγούνται συστηματικά κορτικοστεροειδή(πρεδνιζολόνη 0.5-

1mg/kg/ΒΣ/ημέρα) σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη (1-2.5mg/kg/ΒΣ/ημέρα) ή μυκοφαινόλη. Σε ανθεκτικές ή υποτροπιάζουσες περιπτώσεις φυλλώδους πέμφιγας έχουν χορηγηθεί ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά ώσεις και έχει δοκιμαστεί η ανοσοπροσρόφηση(38).



Εικόνα 5: Κλινική εικόνα βλαστικής πέμφιγας (a) και φυλλώδους πέμφιγας (b)(5).

1.4 Ερυθηματώδης πέμφιγα

Η ερυθηματώδης πέμφιγα (*Senear-Usher syndrome*) αποτελεί εντοπισμένη μορφή της φυλλώδους πέμφιγας. Προσβάλλει συχνότερα ηλικιωμένους και χαρακτηρίζεται από επιφανειακές διαβρώσεις και ερύθημα στις παρειές δίκην «πεταλούδας». Η κλινική της εικόνα μοιάζει με αυτή του δερματικού λύκου. Στο 80% των ασθενών ανιχνεύονται αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), χωρίς την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της διπλής έλικας του DNA (anti-dsDNA).

1.5 Παρανεοπλασματική πέμφιγα

Η παρανεοπλασματική πέμφιγα (*paraneoplastic pemphigus*) αποτελεί μια σπάνια ενδοεπιδερμική πομφολυγώδη δερματοπάθεια που σχετίζεται με κακοήθειες. Στην συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών η παρανεοπλασματική πέμφιγα προηγείται της εκδήλωσης της κακοήθειας. Στο 10% των ασθενών δεν ανευρίσκεται κακοήθεια. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εκδήλωση

καρκίνου στο μέλλον(43). Η παρανεοπλασματική πέμφιγα αποτελεί εκδήλωση των αιματολογικών κακοηθειών, και κυρίως του non-Hodgkin λεμφώματος, της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, της νόσου Castelman, του θυμώματος και της μακροσφαιριναιμίας Waldenstrom. Χαρακτηρίζεται από την εκδήλωση αιμορραγικής ανθιστάμενης στη θεραπεία στοματίτιδας και εκτεταμένων επώδυνων διαβρώσεων άλλων βλεννογόνων. Η προσβολή του αναπνευστικού επιθηλίου αποτελεί την πιο θανατηφόρα επιπλοκή. Οι βλάβες στο στόμα χαρακτηριστικά εντοπίζονται στο ερυθρό κράσπεδο των χειλέων. Οι δερματικές βλάβες ακολουθούν την εκδήλωση των βλεννογόνιων διαβρώσεων και παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια στην κλινική τους εικόνα. Μπορεί να εκδηλωθούν με τη μορφή φυσαλίδων, λειχηνοειδούς εξανθήματος κυρίως σε παλάμες και πέλματα, πολύμορφου ερυθήματος, σε σπάνιες περιπτώσεις κ τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, ψωριασιόμορφων βλαβών, παλαμοπελματιαίας υπερκεράτωσης.



Εικόνα 6: Αιμορραγική χειλίτιδα σε ασθενή με παρανεοπλασματική πέμφιγα(44).

Οι αντιγονικοί στόχοι στην παρανεοπλασματική πέμφιγα είναι αρκετοί και αφορούν μόρια που εκφράζονται τόσο στα δεσμοσώματα όσο και στα ημιδεσμοσώματα. Στον ορό ασθενών με παρανεοπλασματική πέμφιγα ανιχνεύονται IgG αντισώματα έναντι

της Dsg3, της Dsg1, της δεσμοπλακίνης I-II, της ενβοπλακίνης, της περιπλακίνης των Dsc1-3, του BP180, του BP230 και της α2 μακροσφαιρίνης τύπου 1 πρωτεΐνης (alpha-2 macroglobulin-like 1, A2ML1), που έχει υψηλή διαγνωστική αξία για την παρανεοπλασματική πέμφιγα(37,45).

Στην παθογένεια της παρανεοπλασματικής πέμφιγας εμπλέκονται η χυμική και η κυτταρική ανοσία. Είναι πιθανό ο όγκος να επάγει την χυμική ανοσία και να προκαλεί την άμεση παραγωγή αντισωμάτων έναντι των επιθηλιακών αυτοαντιγόνων ή να προκαλείται διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ των καρκινικών αντιγόνων και των επιθηλιακών αντιγόνων, αντιγονική μίμηση η οποία να οδηγεί σε παραγωγή αντισωμάτων από τον ίδιο τον οργανισμό έναντι των επιθηλιακών αυτοαντιγόνων. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν πως οι όγκοι μέσω της έκκρισης κυτοκινών, όπως η INF-γ, η INF-ω, η IL-12, η IL-6 επάγουν την ενεργοποίηση CD8⁺ κυτταροτοξικών κυττάρων, τα οποία στρέφονται κατά των συνεκτικών δομών των κυττάρων. Μέσω του μηχανισμού αυτού είναι πιθανό να αποκαλύπτονται και άλλα αντιγόνα-στόχοι (φαινόμενο επέκτασης επιτόπου)(44,46).

Η πρόγνωση της παρανεοπλασματικής πέμφιγας εξαρτάται από τη θεραπεία της υποκείμενης κακοήθειας.

1.6 IgA πέμφιγα

Η IgA πέμφιγα χαρακτηρίζεται από εύθραυστες φυσαλίδες και φλυκταινίδια σε ερυθματώλεπιδώδη βάση και εντοπίζεται συχνότερα στον κορμό, τα εγγύς άκρα και τις παρατριμματικές περιοχές. Οι δερματικές βλάβες έχουν την τάση να συρρέουν, με αποτέλεσμα να σχηματίζουν χαρακτηριστικά διηθημένες κυκλικές πλάκες με ερυθματολεπιδώδες περίγραμμα (Εικόνα 7a). Η προσβολή των

βλεννογόνων είναι σπάνια. Συσχετίζεται με γαμμοπάθειες και αιματολογικές διαταραχές. Έχουν αναγνωρισθεί 2 τύποι: η ενδοεπιδερμική ουδετεροφιλική μορφή (*intraepidermal neutrophilic dermatosis*) όπου στον ορό των ασθενών ανιχνεύονται αντι-Dsg1 ή αντι-Dsg3 IgA αντισώματα και η υποκεράτια φλυκταινώδης μορφή (*subcorneal pustular dermatosis*) στην οποία ανιχνεύονται αντι-Dsc1 IgA αντισώματα(47–49).

1.7 Ερπητοειδής πέμφιγα

Η ερπητοειδής πέμφιγα (*herpetiformis pemphigus*) αποτελεί από τις πιο σπάνιες μορφές πέμφιγας. Δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα για τη νόσο. Η κλινική της εικόνα παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια. Οι δερματικές βλάβες μοιάζουν με αυτές της ερπητοειδούς δερματίτιδας, της γραμμικής IgA πομφολυγώδους δερματοπάθειας, του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και χαρακτηρίζονται από κνησμώνες κνιδωτικές πλάκες ή κνησμώνες συρρέον φυσαλιδώδες εξάνθημα (Εικόνα 7b). Η προσβολή των βλεννογόνων δεν είναι συχνή. Οι αντιγονικοί στόχοι στην ερπητοειδή πέμφιγα είναι κυρίως η δεσμογλεΐνη 1. Ωστόσο έχουν ανευρεθεί αντισώματα έναντι της δεσμογλεΐνης 3 και των δεσμοκολλινών(50,51).



Εικόνα 7: (α) Κλινική εικόνα IgA πέμφιγας με πολυκυκλικές ερυθματώδεις πλάκες.

(b) Ασθενής με ερπητοειδή πέμφιγα και κνιδωτικές πλάκες και πομφόλυγες(5,50).

Θεραπεία εκλογής στην ερπητοειδή πέμφιγα είναι η δαψόνη ως μονοθεραπεία ή σε συγχορήγηση με συστηματικά κορτικοστεροειδή(51).

2.Διάγνωση ενδοεπιδερμικών πομφολυγωδών δερματοπαθειών

Η διάγνωση των αυτοάνοσων πομφολυγωδών δερματοπαθειών βασίζεται εκτός από την κλινική εικόνα, στην ιστοπαθολογική εξέταση και στα ευρήματα του άμεσου και του έμμεσου ανοσοφθορισμού. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί ορολογικές τεχνικές που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την πιο ακριβή διάγνωση και παρακολούθηση των αυτοάνοσων πομφολυγωδών δερματοπαθειών.

2.1 Ιστολογική εξέταση

Η ιστολογική εξέταση είναι απαραίτητη για τον καθορισμό του επιπέδου σχηματισμού της πομφόλυγας και το προσδιορισμό των κυττάρων φλεγμονής. Το ιστοτεμάχιο δέρματος θα πρέπει περιλαμβάνει ιστό από την βλάβη και από υγιές δέρμα. Στην ομάδα της πέμφιγας το κύριο ιστολογικό εύρημα είναι η ακανθόλυση, η απώλεια της συνοχής των επιδερμικών κυττάρων (Εικόνα 8).

Στην ιστολογική εξέταση της κοινής πέμφιγας παρατηρείται ακανθόλυση αμέσως πάνω από τη βασική μεμβράνη, ανέπαφα κύτταρα της βασικής στιβάδας κατά μήκος του χοριοεπιδερμικού ορίου (*tombstone effect*), ηωσινοφιλική σπογγίωση, οίδημα ανώτερου χορίου με ηωσινοφιλική διήθηση.

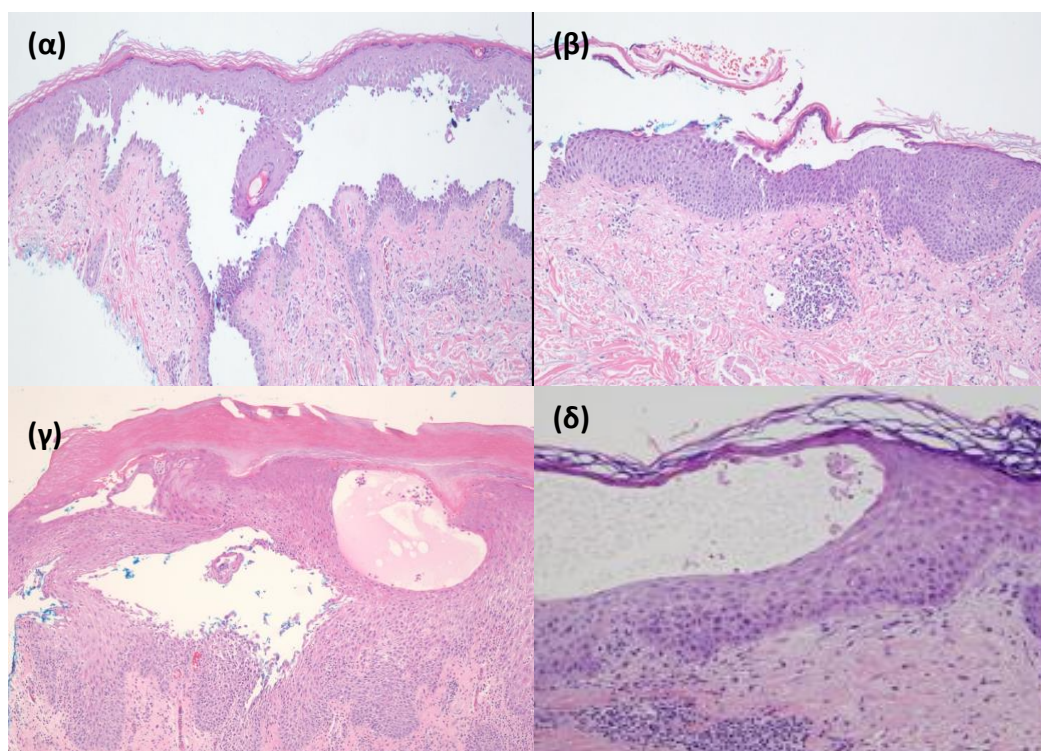
Στη φυλλώδη πέμφιγα παρατηρείται διαχωρισμός εντός της κοκκώδους στιβάδας και ήπια φλεγμονώδη διήθηση του ανώτερου χορίου.

Η ιστολογική εξέταση της παρανεοπλασματικής πέμφιγας διαφέρει από αυτή των υπόλοιπων ενδοεπιδερμικών πομφολυγωδών δερματοπαθειών. Ανάλογα με την

κλινική εκδήλωση των δερματικών βλαβών έχουν περιγραφεί ακανθόλυση ακριβώς πάνω από τα κύτταρα της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας, δυσκερατωτικά και νεκρωτικά κερατινοκύτταρα, interface δερματίτιδα, λεμφοϊστοκυτταρική διήθηση στο χόριο.

Στην IgA πέμφιγα η ακανθόλυση είναι ήπια έως απύσασ και συνοδεύεται από ουδετερόφιλα ενδοεπιδερμικά ή στην κοκκώδη στιβάδα και ουδετεροφιλική σπογγίωση.

Στην ερπητοειδή πέμφιγα παρατηρούνται ενδοεπιδερμικά ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα, ηωσινοφιλική σπογγίωση ενώ στους μισούς ασθενείς έχει περιγραφεί απουσία ακανθόλυσης(50).



Εικόνα 8: Ιστολογική εικόνα ενδοεπιδερμικών πομφολυγδών δερματοπαθειών (H&E). (α) Κοινή πέμφιγα: Υποεπιδερμική πομφόλυγα, αμέσως πάνω από τα βασικά κύτταρα, (β) Φυλλώδης πέμφιγα: Υποεπιδερμική πομφόλυγα στην κοκκώδη

στιβάδα, (γ) IgA πέμφιγα: Ενδοεπιδερμικά ουδετερόφιλα και ακανθόλυση, (δ) Ερπητοειδής πέμφιγα: Ενδοεπιδερμική πομφόλυγα, απουσία ακανθόλυσης(50). (Οι ιστολογικές εικόνες (α)-(γ) προέρχονται από το Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας)

2.2 Άμεσος ανοσοφθορισμός

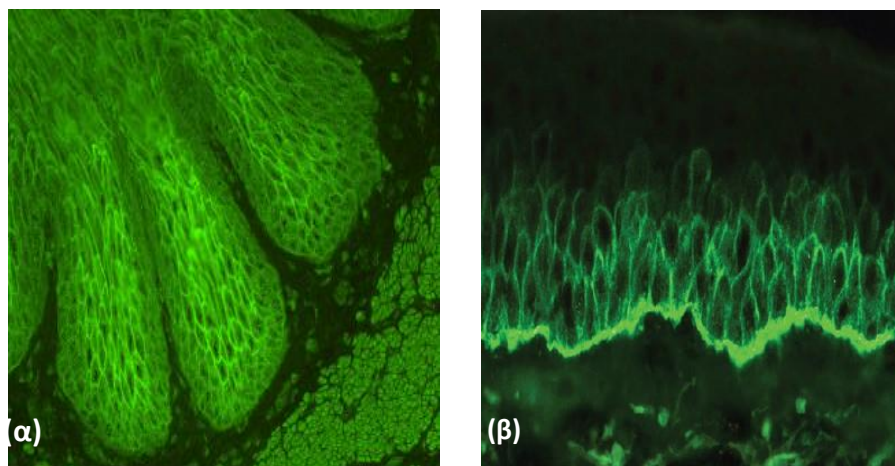
Ο άμεσος ανοσοφθορισμός θεωρείται το gold standard στη διάγνωση των αυτοάνοσων πομφολυγωδών δερματοπαθειών με υψηλή ευαισθησία (98%) και ειδικότητα (82-91%). Για τη σωστή διενέργεια του άμεσου ανοσοφθορισμού απαραίτητο είναι το ιστοτεμάχιο δέρματος/βλεννογόνου να λαμβάνεται από περιβλαβικό δέρμα. Ο άμεσος ανοσοφθορισμός αποτελεί τεχνική με την οποία ανιχνεύονται εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος στο δέρμα. Ο τύπος φθορισμού και η εντόπιση των ανοσοσυμπλεγμάτων καθορίζουν το είδος της πομφολυγώδους δερματοπάθειας (Εικόνα 9).

Στον άμεσο ανοσοφθορισμό, στην κοινή και φυλλώδη πέμφιγα έχουμε διακυτταρική εναπόθεση IgG ή/και C3 συμπληρώματος δίκην μελισσοκυρήθρας. Στην κοινή πέμφιγα παρατηρείται επίταση πάνω από την βασική στιβάδα ενώ στην φυλλώδη πέμφιγα στην κοκκώδη. Στην ερυθρηματώδη πέμφιγα παρατηρούνται επιπρόσθετα IgG ή/και C3 κοκκώδεις εναποθέσεις στην βασική μεμβράνη.

Στην παρανεοπλασματική πέμφιγα παρατηρείται επιπλέον εναπόθεση ανοσοσφαιρινών στο χοριοεπιδερμικό όριο.

Στην IgA πέμφιγα ανιχνεύονται IgA διακυτταρικές εναποθέσεις.

Στην ερπητοειδή πέμφιγα , όπως στην κοινή και φυλλώδη πέμφιγα παρατηρείται διακυτταρική εναπόθεση IgG ή/και C3 συμπληρώματος. Σπάνια έχει περιγραφεί και διακυτταρική εναπόθεση IgA μόνη της ή συνδυαστικά με IgG και C3.



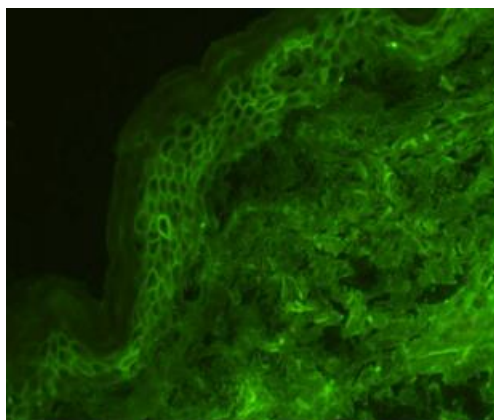
Εικόνα 9: Άμεσος ανοσοφθορισμός. (α) Κοινή πέμφιγα: Διακυτταρικός φθορισμός δίκην μελισσοκυρήθρας(37), (β) Παρανεοπλασματική πέμφιγα: Εκτός από τον διακυτταρικό φθορισμό παρατηρείται και φθορισμός της βασικής μεμβράνης(52).

2.3 Έμμεσος ανοσοφθορισμός

Στον έμμεσο ανοσοφθορισμό ανιχνεύονται κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα στον ορό των ασθενών χρησιμοποιώντας ως υποστρώματα υγιές ανθρώπινο δέρμα, οισοφάγο πιθήκου, ουροδόχο κύστη.

Στον έμμεσο ανοσοφθορισμό στις ενδοεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες ο ορός των ασθενών αντιδρά καλύτερα με ιστικά υποστρώματα όπως η ουροδόχος κύστη και ο οισοφάγος πιθήκου, ιστούς πλούσιους σε δεσμοσωμικές καδερίνες και μόρια της οικογένειας των πλακινών. Στην πλειοψηφία των ασθενών ανιχνεύονται IgG αντισώματα με φθορισμό δίκην μελισσοκυρήθρας

(Εικόνα 10). Ο τίτλος των αυτοαντισωμάτων στον έμμεσο ανοσοφθορισμό αντανακλά την ενεργότητα της νόσου(2).



Εικόνα 10: Διακυτταρικός φθορισμός στον έμμεσο ανοσοφθορισμό σε υπόστρωμα οισοφάγου πιθήκου(37).

2.4 ELISA

Με τη μέθοδο της ELISA (Enzymed-Linked Immuno Sorbent Assay) ανιχνεύονται αυτοαντισώματα χρησιμοποιώντας ανασυνδυασμένα αυτοαντιγόνα ή καλλιεργημένα κερατινοκύτταρα από υγιές ανθρώπινο δέρμα. Στην κοινή πέμφιγα όταν προσβάλλονται μόνο οι βλεννογόνοι ανιχνεύονται αντι-Dsg3 IgG αντισώματα, όταν υπάρχει δερματοβλεννογόνια προσβολή ανιχνεύονται αντι-Dsg3 και αντι-Dsg1 IgG αντισώματα. Ο τίτλος των IgG αντισωμάτων με την τεχνική της ELISA σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου και έχει προταθεί ως μέθοδος παρακολούθησης(53,54) . Στην φυλλώδη πέμφιγα ανιχνεύονται μόνο αντι-Dsg1 αντισώματα. Στην ερυθματώδη πέμφιγα ανιχνεύονται και ANA αντισώματα. Στην παρανεοπλασματική πέμφιγα ανιχνεύονται αντι-Dsg3, αντι-Dsg1, αντι δεσμοπλακίνης 1-2, αντι-AM2L1 IgG αντισώματα. Στην IgA πέμφιγα ανιχνεύονται αντι-Dsg1 και αντι-Dsg3 IgA αντισώματα στην ενδοεπιδερμική ουδετεροφιλική

μορφή και αντι-Dsc1 IgA αντισώματα στην υποκεράτια φλυκταινώδη μορφή. Στην ερπητοειδή πέμφιγα ανιχνεύονται κυρίως αντι-Ds1 αντισώματα και λιγότερο συχνά αντι-Dsg3, αντι-Dsc1-3 (2,50,55,56).

3.Υποεπιδερμικές Πομφολυγώδεις Δερματοπάθειες

3.1 Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (*bullous pemphigoid*) αποτελεί το συχνότερο υποεπιδερμικό πομφολυγώδες νόσημα. Τα 2/3 των υποεπιδερμικών πομφολυγώδων δερματοπαθειών αφορούν στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές(57). Εκδηλώνεται συχνότερα σε γυναίκες άνω των 70 ετών, ωστόσο στους ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών προσβάλλει συχνότερα τους άνδρες. Η ετήσια επίπτωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες και κυμαίνεται από 2.5 έως 42.8 νέα περιστατικά ανά 100000 πληθυσμό(58). Τα τελευταία χρόνια καταγράφεται αύξηση της επίπτωσης του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, η οποία αποδίδεται στην γήρανση του πληθυσμού, στην αύξηση των νευρολογικών νοσημάτων λόγω αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης, στην βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων και στην έγκαιρη διάγνωση των άτυπων μορφών της νόσου(59,60).

Η κλινική εικόνα του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια , για το λόγο αυτό συχνά καθυστερεί η διάγνωση. Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση τεταμένων πομφολύγων επί ερυθματωδών κνιδωτικών πλακών ή επί υγιούς δέρματος (Εικόνα 11). Εκδηλώνεται συχνότερα στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων και στην κοιλιά. Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις συνυπάρχει έντονος κνησμός. Στο 10%-20% των ασθενών συνυπάρχουν ήπιες βλάβες στο στοματικό βλεννογόνο, οι οποίες κλινικά

εκδηλώνονται ως διαβρώσεις(46,61). Πριν από την εκθυση των πομφολύγων προηγείται ένα πρόδρομο στάδιο, το μη πομφολυγώδες στάδιο, το οποίο χαρακτηρίζεται από έντονο κνησμό μόνο του ή σε συνδυασμό με δρυφάδες, βλάβες χρόνιας δερματίτιδας ή κνιδωτικές πλάκες. Το στάδιο αυτό μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες έως μήνες πριν την εκδήλωση των πομφολύγων. Συχνά οι ασθενείς αυτοί διαγιγνώσκονται με οζώδη κνήφη, νευροδερματίτιδα, χρόνια δερματίτιδα ή ερυθρόδερμα. Εκτός από το γενικευμένο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έχουν περιγραφεί και εντοπισμένες μορφές της νόσου. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν το φυσαλιδώδες πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (*vesicular bullous pemphigoid*), , το οποίο κλινικά μοιάζει με την ερπητοειδή δερματίτιδα, το δυσιδρωσικό πεμφιγοειδές (*dyshidrosiform pemphigoid*), το οποίο έχει παλαμοπελματιαία εντόπιση και το βλαστικό πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (*vegetating bullous pemphigoid*), το οποίο χαρακτηρίζεται από βλαστικές βλάβες στις παρατριμματικές περιοχές(5). Το έμμεσο σημείο Nikolsky είναι πάντα θετικό ενώ το άμεσο Nikolsky είναι θετικό στο περιβλαβικό δέρμα(61,62).



Εικόνα 11: Κλινική εικόνα πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς.

Η θνησιμότητα των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές κυμαίνεται από 20% έως 40%, ποσοστό το οποίο είναι 2-3 φορές μεγαλύτερο από αυτό του γενικού πληθυσμού, ύστερα από προσαρμογή κατά ηλικία και φύλο(63). Η μεγάλη ηλικία, η χαμηλή κλίμακα Karnofsky, οι υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, η υποαλβουμιναιμία και η υψηλή ταχύτητα καθίζησης αποτελούν παράγοντες κινδύνου της αυξημένης θνησιμότητας των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές(63–65).

Η συσχέτιση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς με τις κακοήθειες παραμένει αμφιλεγόμενη(66). Υπάρχουν μελέτες στις οποίες δεν ανευρίσκεται καμία συσχέτιση μεταξύ του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και του καρκίνου(67–70). Από την άλλη υπάρχουν μελέτες στις οποίες ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, νεφρικό καρκίνο και καρκίνο του λάρυγγα έχουν αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(67,71,72). Για την εκδήλωση καρκίνου πριν την εκδήλωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς έχουν προταθεί δύο θεωρίες. Η μια αφορά στην παραγωγή αντισωμάτων έναντι των καρκινικών κυττάρων, τα οποία πιθανά προκαλούν διασταυρούμενη αντίδραση με την βασική μεμβράνη και η άλλη στην έκκριση κυτοκινών από τους κακοήθεις όγκους, οι οποίες καταστρέφουν την βασική μεμβράνη και οδηγούν στην παραγωγή αντισωμάτων έναντι αυτής(44).

Η πιο καλά μελετημένη συσχέτιση είναι αυτή του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και των νευρολογικών παθήσεων(73). Ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έχουν πενταπλάσιες πιθανότητες να εκδηλώσουν ή συχνότερα να πάσχουν από ΑΕΕ, άνοια, σκλήρυνση κατά πλάκας και επιληψία(74). Μια πιθανή εξήγηση για την συσχέτιση των δύο αυτών νοσημάτων είναι η διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ

των ισομορφών του BP180 και BP230 που ανευρίσκονται στα νευρικά και επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος(75–77).

Τα τελευταία χρόνια αυξάνονται οι μελέτες για την συσχέτιση της ψωρίασης και του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Η ψωρίαση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Οι ασθενείς με ψωρίαση και πομφολυγώδες πεμφιγοειδές είναι νεότεροι σε ηλικία και εκδηλώνουν συχνότερα βλάβες στο στοματικό βλεννογόνο(78,79).

Μόρια HLA κλάσης I και κλάσης II έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(80). Τα μόρια HLA-DRB1*1101, HLA-DQB1*0302, HLA-DRB1*04, HLA-DQA1*0301, HLA-DQA1*0505 ανευρίσκονται συχνότερα σε Ιάπωνες ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και το HLA-DQB1* 03:01 ανευρίσκεται σε Κινέζους, Αμερικανούς, Ιρακινούς και Γερμανούς ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές(81). Επίσης το HLA-DQB1* 03:01 αλληλίο σχετίζεται με το επαγόμενο από DDP-4 αναστολείς πομφολυγώδες πεμφιγοειδές σε Ιάπωνες ασθενείς(82). Πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν κυτοκίνες και το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(83,84).

Η UV φωτοθεραπεία, η ακτινοβολία, οι ιογενείς κυρίως λοιμώξεις, οι εμβολιασμοί, η φωτοδυναμική θεραπεία, οι χειρουργικές επεμβάσεις, τα εγκαύματα, ο μηχανικός τραυματισμός και πολλά φάρμακα έχουν περιγραφεί ως εκλυτικοί παράγοντες πρόκλησης πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(85–88). Πάνω από 50 φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (Πίνακας 3).

Αντιβιοτικά	Αντιυπερτασικά	ΜΣΑΦ	Σαλικυλικά
Αμοξικιλίνη	Νιφεδιπίνη	Δικλοφενάκη	Ασπιρίνη
Αμπικιλίνη	Αμλοδιπίνη	Ιβουπροφαίνη	Σουλφασαλαζίνη
Κεφαλεξίνη	Εναλαπρίλη	Μεφαιναμικό οξύ	
Σιπροφλοξασίνη	Λισινοπρίλη		
Πενικιλίνη	Πρακτολολη		
Λεβοθυριξίνη	Ναδολονη		
	Λοσαρτάνη		
	Φουροσεμίδη		
	Σπιρονολακτόνη		

Αντιδιαβητικά	Αντι-TNFα παράγοντες	Άλλα
Βινταγλιπτίνη	Adalimumab	Φλουοξετίνη
Σινταγλιπτίνη	Etanecerpt	Γκαμπαπεντίνη
		Μεθυλντοπα
		Ομεπραζόλη

ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Πίνακας 3: Φάρμακα που έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς

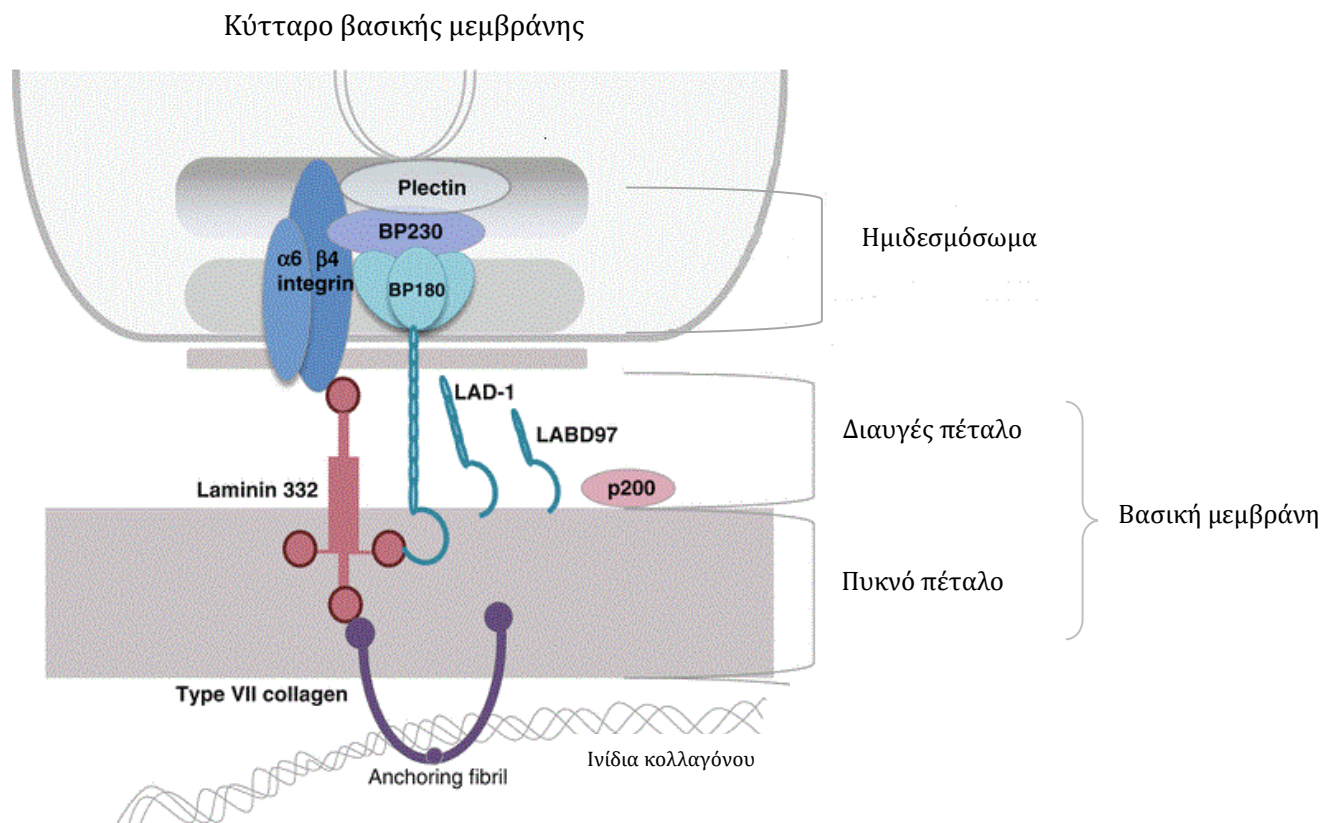
Το επαγόμενο από φάρμακα πομφολυγώδες πεμφιγοειδές εκδηλώνεται σε μικρότερη ηλικία και παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια στην κλινική εικόνα σε σχέση με το «κλασσικό» πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Ασθενείς με φαρμακευτικό πομφολυγώδες πεμφιγοειδές μπορεί να εκδηλώνουν από τεταμένες πομφόλυγες επί υγιούς δέρματος έως δερματικές βλάβες παρόμοιες με αυτές του πολύμορφου ερυθήματος. Η προσβολή των βλεννογόνων έχει καταγραφεί συχνότερα σε σχέση με το «κλασσικό» πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Στην ιστολογική εξέταση ανευρίσκονται υποεπιδερμική ή/και ενδοεπιδερμική πομφόλυγα, νεκρωτικά κερατινοκύτταρα, πυκνή φλεγμονώδη διήθηση από ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα. Δεν ανευρίσκονται διαφορές στον άμεσο και έμμεσο ανοσοφθορισμό μεταξύ των δύο μορφών πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(89,90).

Εξάιρεση αποτελεί το επαγόμενο από DDP-4 αναστολείς πομφολυγώδες πεμφιγοειδές στους Ιάπωνες ασθενείς. Στην ιστολογική εξέταση παρατηρείται μικρότερη ηωσινοφιλική διήθηση και στον ορό των ασθενών ανιχνεύονται μικρότεροι τίτλοι αντι-BP180NC16A αντισωμάτων(91,92). Η έκβαση του επαγόμενου από φάρμακα πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς ποικίλλει, καθώς έχουν περιγραφεί περιπτώσεις που λίγες εβδομάδες μετά την διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές απέδραμε (*DIBP-proper*) και περιπτώσεις που ακόμα και μετά την απόσυρση του φαρμάκου, τα συμπτώματα του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς παρέμειναν για χρόνια (*drug- triggered BP*). Τρεις πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν περιγραφεί για την εκδήλωση του επαγόμενου από φάρμακα πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Ορισμένα φάρμακα σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα είτε δρουν ως απτίνες, συνδέονται με πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης και αλλάζουν την αντιγονικότητα της (φαινόμενο επέκτασης επιτόπου) είτε μεταβάλλουν την συστηματική ανοσιακή απάντηση με αποτέλεσμα την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι των αντιγόνων του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς είτε προκαλούν άμεσα διαχωρισμό του δερμοεπιδερμικού ορίου, χωρίς την μεσολάβηση φλεγμονής(90).

Οι 2 κύριοι αντιγονικοί στόχοι στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές είναι το BP180 και το BP230 (Εικόνα 12).

Το BP180 ή XVII κολλαγόνο ή COL17 ή αντιγόνο 2 του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (BPAG2) είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη των ημιδεσμοσωμάτων. Έχει μοριακό βάρος 180kDa και αποτελείται από 1500 αμινοξέα. Το BP180 περιλαμβάνει ένα ενδοκυττάριο N-τελικό τμήμα, το οποίο εντοπίζεται στις πλάκες

προσκόλλησης των κυττάρων της βασικής στιβάδας, ένα διαμεμβρανικό τμήμα και ένα εξωκυττάριο C-τελικό τμήμα με 15 κολλαγόνωδεις επιτόπους διακοπτόμενους από 16 μη κολλαγόνωδεις επιτόπους (NC16A), το οποίο εντοπίζεται στο διαφανές πέταλο της βασικής μεμβράνης(93). Το NC16A είναι ο επικρατής αντιγονικός στόχος στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές(94,95). Στον ορό ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ανιχνεύονται αντι-BP180 IgG, IgE και IgA αντισώματα(96–98). Τα αντι-BP180 IgG αντισώματα ανιχνεύονται στα αρχικά στάδια του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Ο τίτλος των αντι-BP180/NC16A IgG και IgE αντισωμάτων συνδέεται με τη βαρύτητα και την ενεργότητα της νόσου(99–103).



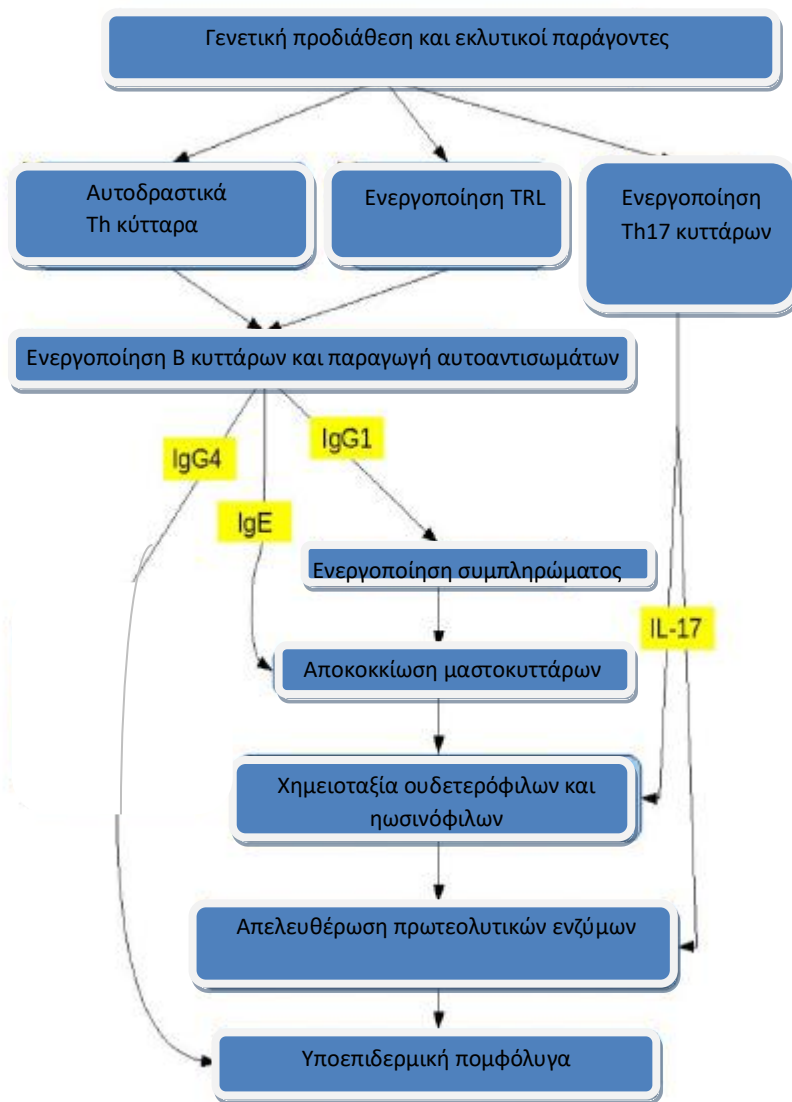
Εικόνα 12: Δομή ημιδεσμοσώματος και βασικής μεμβράνης(104).

Το BP230 ή αντιγόνο 1 του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (BPAG1) είναι μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη των ημιδεσμοσωμάτων και ανήκει στην οικογένεια

των πλακινών. Έχει μοριακό βάρος 230kDa και εντοπίζεται στην ενδοκυττάρια πλάκα των ημιδεσμοσωμάτων. Αποτελείται από μία κεντρική περιεστρεμμένη περιοχή, η οποία δεξιά και αριστερά περιβάλλεται από ένα N-τελικό κα ένα COOH-τελικό τμήμα. Το BP230 λόγω της ενδοκυττάριας εντόπισης του δεν εμπλέκεται στα αρχικά στάδια του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Η παραγωγή αντι-BP230 αυτοαντισωμάτων ακολουθεί την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι άλλων επιτόπων της βασικής μεμβράνης, την πρόκληση φλεγμονής και ιστικής βλάβης με αποτέλεσμα την έκθεση του BP230. Η ανίχνευση μόνο αντι-BP230 αντισωμάτων στον ορό ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (BP230-type BP) έχει συσχετισθεί με τις εντοπισμένες κλινικές μορφές του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Αντι-BP230 IgG και IgE αντισώματα ανευρίσκονται στον ορό ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές(41). Η συσχέτιση του τίτλου των αντι-BP230 IgE αντισωμάτων με τη σοβαρότητα του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς είναι αμφιλεγόμενη(105,106).

Για την ανάπτυξη αυτοανοσίας στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έχουν προταθεί μηχανισμοί που αφορούν σε διαταραχές τόσο της χυμικής όσο και της κυτταρικής ανοσίας. Μια θεωρία υποστηρίζει πως μια διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ των αυτοδραστικών T-βοηθητικών κυττάρων (Th) και T-ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs) είναι πιθανό να καταλήγει σε αυτοανοσία. Μια άλλη θεωρία αφορά στην ενεργοποίηση των Toll Like υποδοχέων(TLR) από ενδογενή σήματα. Η ενεργοποίηση αυτή των TLR προκαλεί ενεργοποίηση αυτοδραστικών B-κύτταρων και T-κύτταρων και τελικά πρόκληση αυτοανοσίας. Τα τελευταία χρόνια μελετάται ο ρόλος του Th17/IL17 μονοπατιού στην παθογένεια του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Η IL-

17 απελευθερώνει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο TNF- α , η IL-6, η IL-8 και πρωτεολυτικά ένζυμα, όπως η μεταλλοπρωτεϊνάση της εξωκυττάριας ουσίας (MMP)-9, μόρια που συμβάλλουν καθοριστικά στο σχηματισμό υποεπιδερμικής πομφόλυγας. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι προσκολλητικών μορίων της βασικής μεμβράνης του δέρματος με επακόλουθο την εκδήλωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(89,107) (Εικόνα 13).



Εικόνα 13: Παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(89).

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς . Στο 83.1% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ανιχνεύονται στον άμεσο ανοσοφθορισμό γραμμοειδείς εναποθέσεις C3 κατά μήκος της βασικής μεμβράνης(108). IgG αυτοαντισώματα δεσμεύονται στα BP180 και BP230 και ενεργοποιούν τον καταρράκτη του συμπληρώματος. Η ενεργοποίηση των C3a και C5a οδηγεί σε χημειοταξία ουδετερόφιλων, ηωσινόφιλων και στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. Τα ουδετερόφιλα που εντοπίζονται στη βασική μεμβράνη απελευθερώνουν πρωτεολυτικά ένζυμα, όπως η ελαστάση των ουδετερόφιλων (NE) και η MMP-9 με αποτέλεσμα την απώλεια της σύνδεσης της επιδερμίδας στο ύψος του χοριοεπιδερμικού ορίου και το σχηματισμό υποεπιδερμικής πομφόλυγας. Τα ηωσινόφιλα που μεταναστεύουν στη βασική μεμβράνη, απελευθερώνουν λυσοσωμικά ένζυμα, προκαλώντας επιπλέον ρήξη των ημιδεσμοσωμάτων και των ινιδίων προσκόλλησης των κυττάρων της βασικής μεμβράνης. Η αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων διαμεσολαβείται επίσης από την IgE ανοσοφαιρίνη. Αντι-BP180 IgE αντισώματα προσδένονται στα ηωσινόφιλα και μαστοκύτταρα, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτοκινών, λευκοτριενίων και τελικά την επιστράτευση ουδετερόφιλων(81,89,107). Εκτός από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος , για τον σχηματισμό πομφόλυγας έχει προταθεί η ανεξάρτητη του συμπληρώματος οδός (complement independent pathway)(109). Στο 15%-20% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές δεν ανευρίσκονται εναποθέσεις συμπληρώματος στον άμεσο ανοσοφθορισμό(108,110). Είναι πιθανό η σύνδεση των αυτοαντισωμάτων, κυρίως του IgG4 υπότυπου, στα αντιγόνα στόχους να προκαλεί άμεσα διάσπαση των ημιδεσμοσωμάτων και σχηματισμό πομφόλυγας, χωρίς την

μεσολάβηση φλεγμονωδών κυττάρων(111). In vitro μελέτες υποστηρίζουν πως τα παραγόμενα αυτοαντισώματα έναντι των αντιγόνων του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς μπορούν είτε άμεσα είτε μέσω της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-6, IL-8 να προκαλέσουν χημειοταξία λευκοκυττάρων και απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό υποεπιδερμικής πομφόλυγας(89).

Εκτός από το NC16A τμήμα του BP180, έχουν αναγνωρισθεί και άλλες περιοχές του BP180 ως αντιγονικοί στόχοι στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές(112). IgG αντισώματα έχουν ανευρεθεί έναντι του εξωκυττάρου C-τελικού τμήματος του BP180 και IgG, IgA αντισώματα έναντι του διαλυτού LAD-1 τμήμα του εξωκυττάρου BP180(113,114). Έχει περιγραφεί η περίπτωση καυκάσιας ασθενούς που ανέπτυξε αντι-LAD-1 IgG πομφολυγώδες πεμφιγοειδές μετά από χορήγηση PD-1 αναστολέα για τη θεραπεία μελανώματος(115). Η ανίχνευση IgG αντισωμάτων εκτός του NC16A έχει συσχετιστεί με λιγότερο φλεγμονώδεις μορφές του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και γρηγορότερη ανταπόκριση στη θεραπεία(113,116). Μια πιθανή εξήγηση για την ανεύρεση άλλων αντιγονικών στόχων εκτός του NC16A είναι το φαινόμενο επέκτασης επιτόπου, όπου μετά την καταστροφή του NC16A αποκαλύπτονται άλλοι εξωκυττάριοι ή ενδοκυττάριοι αντιγονικοί στόχοι(117,118).

Για τις εντοπισμένες μορφές πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς συστήνεται η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών τάξης IV (προπιονική κλομπεταζόλη). Στις γενικευμένες μορφές πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς συστήνεται η συστηματική χορήγηση πρεδνιζολόνης σε δόση 0,5-1mg/kg/ΒΣ ημερησίως με σταδιακή μείωση της ημερήσιας δόσης καθώς η νόσος ελέγχεται. Σε περιπτώσεις συννοσηροτήτων, όπως

ο σακχαρώδης διαβήτης, η σοβαρή οστεοπόρωση που δεν μπορούν να χορηγηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή για μεγάλο διάστημα μπορεί να χορηγηθούν άλλα ανοσοτροποποιητικά ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη, η δαψόνη και οι τετρακυκλίνες σε συνδυασμό με νικοτιναμίδιο.

Σε ανθεκτικές περιπτώσεις πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς μη ανταποκρινόμενες σε κανένα θεραπευτικό σχήμα έχει δοκιμαστεί η χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης κατά ώσεις, η μυκοφαινόλη, η κυκλοφωσφαμίδη, το omalizumab, το rituximab και η πλασμαφαίρεση(119).

3.2 Πεμφιγοειδές των βλεννογόνων

Το πεμφιγοειδές των βλεννογόνων (*mucous membrane pemphigoid*) είναι μια σπάνια χρόνια πομφολυγώδης δερματοπάθεια που εκδηλώνεται στα 60-65 έτη και προσβάλλει κυρίως τους βλεννογόνους. Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες επώδυνες διαβρώσεις των βλεννογόνων κυρίως του στόματος και του επιπεφυκότα (Εικόνα 14). Μπορεί επίσης να προσβάλλει το ρινοφάρυγγα, το λάρυγγα, τον οισοφάγο και την πρωκτογεννητική περιοχή. Οι αρχικές βλάβες στο στοματικό βλεννογόνο εκδηλώνονται ως διαβρωτική ουλίτιδα. Η οφθαλμική προσβολή χαρακτηρίζεται από την εκδήλωση μονόπλευρης επιπεφυκίτιδας, εντρόπιου και τριχίασης. Δερματικές βλάβες παρατηρούνται στο 20-30% των ασθενών και εντοπίζονται στο τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο και τον κορμό. Όταν οι βλάβες αποδράμουν, καταλείπουν ουλές με σοβαρές συνέπειες όπως η τύφλωση, η δυσκαταποσία, η δυσφαγία. Το Brunsting-Perry αποτελεί μια εντοπισμένη μορφή του πεμφιγοειδούς των βλεννογόνων και χαρακτηρίζεται από πομφόλυγες και ουλωτικές βλάβες στο τριχωτό της κεφαλής και το ανώτερο τμήμα του κορμού,

χωρίς την προσβολή βλεννογόνων(2). Η εκδήλωση του πεμφιγοειδούς των βλεννογόνων έχει συσχετιστεί με το μόριο HLA-DQB1*0301(120).

Στο πεμφιγοειδές των βλεννογόνων έχουν αναγνωριστεί 6 αντίγονα-στόχοι: το BP180, στο οποίο αναγνωρίζεται κυρίως το C-τελικό τμήμα του BP180 και μόλις το 50% των ασθενών αναγνωρίζει το NC16A, το BP230 το οποίο ανιχνεύεται στο 25% των ασθενών και συνήθως ανευρίσκεται μαζί με το BP180, η λαμινίνη 332, η οποία αποτελεί τον κύριο αντιγονικό στόχο στο 25% των ασθενών, η α6β4 ιντεγκρίνη και το κολλαγόνο VII(121). Η λαμινίνη 332 αποτελεί βασική δομή της βασικής μεμβράνης της επιδερμίδας και των πλακωδών επιθήλιων(122). Η απώλεια της οδηγεί σε απώλεια της σύνδεσης στην χοριοεπιδερμικό όριο. Το αντι-λαμινίνης 332 πεμφιγοειδές των βλεννογόνων έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου, κυρίως αδενοκαρκινωμάτων του πνεύμονα, του στομάχου, του εντέρου και της ουροποιητικής οδού(123,124).

Με την μέθοδο της ανοσοαποτύπωσης αντι-BP180 IgA αντισώματα ανιχνεύονται στο 60% των ασθενών και η ανεύρεση αντι-BP180 IgA και IgG αντισωμάτων συνδέεται με πιο σοβαρή νόσο(121).

Η θεραπεία του πεμφιγοειδούς των βλεννογόνων αποτελεί μεγάλη πρόκληση. Λόγω του αυξημένου κινδύνου ίνωσης και σχηματισμού ουλών χορηγούνται συστηματικά κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη 0.5-1.5mg/kg/ΒΣ/ημέρα) μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως η μυκοφαινόλη, η δαψόνη, η αζαθειοπρίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η ενδοφλέβια ανοσοφαιρίνη(125–127). Σε υποτροπιάζουσες περιπτώσεις πεμφιγοειδούς των βλεννογόνων έχει χορηγηθεί rituximab(128).



Εικόνα 14: Πεμφιγοειδές βλεννογόνων. Ίνωση επιπεφυκότα(5).

3.3 Γραμμική IgA πομφολυγώδης δερματοπάθεια

Η γραμμική IgA πομφολυγώδης (*linear IgA bullous dermatosis*) αποτελεί την πιο συχνή αυτοάνοση πομφολυγώδη δερματοπάθεια της παιδικής ηλικίας, με μέγιστη συχνότητα έναρξης στα 4-5 έτη. Στους ενήλικες είναι αρκετά σπάνια και εκδηλώνεται μεταξύ της μεταξύ της 4^{ης} και 6^{ης} δεκαετίας της ζωής. Η επίπτωση της υπολογίζεται σε 0.5 νέες περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμού στη Δυτική Ευρώπη(129).

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από την εκδήλωση κνιδωτικών πλακών, διαβρώσεων και τεταμένων πομφολύγων με χαρακτηριστική την κατανομή δίκην περιδέραιου (Εικόνα 15). Στο 70% των ασθενών συνυπάρχουν βλάβες των βλεννογόνων, όπως επώδυνα στοματικά έλκη, διαβρωτική ουλίτιδα, ρινική επίσταξη και διαβρώσεις των γεννητικών οργάνων(130). Στα παιδιά οι δερματικές βλάβες εντοπίζονται κυρίως στο πρόσωπο και το περίνεο, ενώ στους ενήλικες στον κορμό και τα άκρα. Η εκδήλωση της γραμμικής IgA πομφολυγώδους δερματοπάθειας έχει συσχετιστεί με τη λήψη βανκομικίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων(131–134). Υπάρχουν μεμονωμένα κλινικά περιστατικά στα οποία περιγράφεται συσχέτιση της νόσου με τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου(135,136). Οι ασθενείς με γραμμική IgA

πομφολυγώδη δερματοπάθεια έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης λεμφοπερπλαστικών νοσημάτων, ακόμα και μετά την ύφεση της νόσου(137–139).



Εικόνα 15: Γραμμική IgA πομφολυγώδης δερματοπάθεια. Κατανομή πομφολύγων δίκην περιδεραίου.

Ο βασικός αντιγονικός στόχος στην γραμμική IgA πομφολυγώδη δερματοπάθεια είναι το BP180. IgG και IgA αντισώματα ανιχνεύονται έναντι ενός τμήματος του εξωκυττάριου BP180 με μοριακό βάρος 97kDa και του διαλυτού LAD-1 τμήματος του εξωκυττάριου BP180(140,141). Το NC16A ανιχνεύεται μόνο στο 20% των ασθενών με γραμμική IgA πομφολυγώδη δερματοπάθεια(142).

Η γραμμική IgA πομφολυγώδης δερματοπάθεια έχει συσχετιστεί με τα μόρια HLA-B8, HLA-CW7 και HLA-DR3(129).

Η γραμμική IgA πομφολυγώδης δερματοπάθεια έχει καλή πρόγνωση. Η μέση διάρκεια της νόσου υπολογίζεται σε 3-6 έτη. Η δαψόνη είναι πρώτης γραμμής θεραπεία με πολύ καλά θεραπευτικά αποτελέσματα. Σε κάποιους ασθενείς για την καταστολή της εκδήλωσης νέων βλαβών έχουν συγχορηγηθεί συστηματικά κορτικοστεροειδή σε χαμηλές δόσεις (πρεδνιζολόνη 0.25-0.5mg/kg/ΒΣ/ημέρα). Σε πιο ανθεκτικές περιπτώσεις έχει χορηγηθεί ερυθρομυκίνη, κολχικίνη, αζαθειοπρίνη, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, μυκοφαινόλη(143).

3.4 Ερπητοειδής δερματίτιδα

Η ερπητοειδής δερματίτιδα (*dermatitis herpetiformis*) είναι μία χρόνια υποεπιδερμική πομφολυγώδης δερματοπάθεια που συσχετίζεται με την εντεροπάθεια από γλουτένη (κοιλιοκάκη). Η ετήσια επίπτωση της υπολογίζεται σε 0.4-2.6 περιπτώσεις ανά 100000 πληθυσμού(2). Μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, με τη μεγαλύτερη συχνότητα έναρξης να παρατηρείται μετά την ηλικία των 35 ετών. Στους άνδρες εκδηλώνεται με διπλάσια συχνότητα(58).

Η κλινική εικόνα της ερπετοειδούς δερματίτιδας χαρακτηρίζεται από έντονο κνησμό και την εμφάνιση συμμετρικά συρρέουσων φυσαλίδων. Συχνά κατά την κλινική εξέταση αναγνωρίζονται δρυφάδες, καθώς οι φυσαλίδες λόγω του έντονου κνησμού ρήγνυνται. Οι βλάβες εντοπίζονται κυρίως στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων ,στους αγκώνες, στα γόνατα, στους γλουτούς, στην οσφύ, στο ανώτερο τμήμα του θώρακα και κατά την αποδρομή τους αφήνουν μελαχρωματικές βλάβες (Εικόνα 16). Η προσβολή των βλεννογόνων είναι σπάνια(144).



Εικόνα 16: Δρυφάδες σε ασθενή με ερπητοειδή δερματίτιδα.

Η ερπητοειδής δερματίτιδα αποτελεί δερματική εκδήλωση της κοιλιοκάκης. Το 90% των ασθενών με ερπητοειδή δερματίτιδα δεν παρουσιάζει συμπτώματα δυσασπορρόφησης, ωστόσο η ενδοσκόπηση αποκαλύπτει ατροφία του λεπτού

εντέρου. Ποσοστό μικρότερο του 10% των ασθενών με κοιλιοκάκη θα εκδηλώσουν ερπητοειδή δερματίτιδα.

Η ερπητοειδής δερματίτιδα έχει συσχετιστεί και με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, λεύκη, σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι, μεγαλοβλαστική αναιμία και συστηματικό ερυθματώδη λύκο(145).

Η ερπητοειδής δερματίτιδα έχει συσχετιστεί με μόρια HLA-DR3, HLA-DQB1*0302 και HLA-DQ2.

Σε αντίθεση με τις υπόλοιπες υποεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες, στην ερπητοειδή δερματίτιδα δεν ανιχνεύονται αντισώματα έναντι δομών της βασικής μεμβράνης και των ημιδεσμοσωμάτων. Στον ορό ασθενών με ερπητοειδή δερματίτιδα ανευρίσκονται IgA αυτοαντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tTG), όπως συμβαίνει στην κοιλιοκάκη και της επιδερμικής τρανσγλουταμινάσης (eTG). Επίσης ανιχνεύονται IgA αντισώματα έναντι του ενδομυίου(EMA)(146). Είναι πιθανό σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα η κατανάλωση γλουτένης μέσω του φαινομένου επέκτασης επιτόπου να οδηγεί στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι της eTG ή να προκαλεί την δημιουργία IgA-eTG ανοσοσυμπλεγμάτων.

Θεραπεία πρώτης εκλογής είναι η διαψόνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κολχικίνη. Οι δερματικές βλάβες ανταποκρίνονται ταχύτατα στην συστηματική αγωγή, ενώ η κοιλιοκάκη δεν παρουσιάζει καμία βελτίωση. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς ακολουθούν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.. Η δια βίου δίαιτα ελεύθερη γλουτένης συμβάλλει στην άμεση ανταπόκριση του εντερικού βλεννογόνου και

μειώνει τον αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης λεμφώματος σε ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα, αλλά καθυστερεί να δράσει στις δερματικές βλάβες, οι οποίες βελτιώνονται μετά από μήνες ή χρόνια(145).

3.5 Επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση

Η επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση (*epidermolysis bullosa acquisita*) αποτελεί μια σπάνια πομφολυγώδη δερματοπάθεια του δέρματος και των βλεννογόνων. Η ετήσια επίπτωση της υπολογίζεται σε 0.2 έως 0.5 νέες περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμού(147). Εκδηλώνεται σε οποιαδήποτε ηλικία με τη μέγιστη συχνότητα έναρξης να παρατηρείται στα 40-60 έτη. Η εκδήλωση της έχει συσχετιστεί με μόρια HLA-DRB1*15:03 σε ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής(148).

Η επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια στην κλινική εικόνα. Διακρίνονται 2 κλινικές μορφές: η κλασική μορφή (*classical EBA*) και η φλεγμονώδης μορφή (*inflammatory EBA*).

Η κλασική, μηχανική, μη φλεγμονώδης μορφή (*mechanobullous, noninflammatory form*) χαρακτηρίζεται από ευθραυστότητα του δέρματος και τεταμένες πομφόλυγες σε σημεία επιρρεπή προς τραυματισμό, όπως οι εκτατικές επιφάνειες των άκρων (Εικόνα 17). Οι βλάβες κατά την αποδρομή τους καταλείπουν ουλές, μίλια και διαταραχές μελάγχρωσης, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ινώσεων στα χέρια και στα πόδια ή ακόμα και την απώλεια ονύχων.

Η φλεγμονώδης μορφή έχει παρόμοια κλινική εικόνα με αυτή του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (*generalized inflammatory form*) και του πομφολυγώδους των βλεννογόνων (*localized variant*). Στο 50% των ασθενών συνυπάρχουν βλάβες στους βλεννογόνους, οι οποίες κατά την επούλωση τους σχηματίζουν ουλές(121).



Εικόνα 17: Κλασσική επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση(5).

Η επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση έχει συσχετιστεί με ποικίλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, ο συστηματικός ερυθρεμάτης, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωρίαση και με κακοήθειες, όπως οι νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος και οι αιματολογικοί καρκίνοι. Τα συμπτώματα των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου εκδηλώνονται πριν ή ταυτόχρονα με αυτά της επίκτητης πομφολυγώδους επιδερμόλυσης(4,149,150).

Το κολλαγόνο VII αποτελεί τον κύριο αντιγονικό στόχο στην επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση. Το κολλαγόνο VII αποτελεί βασική πρωτεΐνη των ινιδίων προσκόλλησης της βασικής μεμβράνης(151). IgG αντισώματα ανιχνεύονται έναντι του NC1 τμήματος του κολλαγόνου VII, με μοριακό βάρος 145kDa(152). Σε μόλις 10% των ασθενών ανιχνεύονται IgA αντισώματα και συνήθως σχετίζονται με τη φλεγμονώδη μορφή της επίκτητης πομφολυγώδους επιδερμόλυσης(153).

Πρώτης γραμμής θεραπεία είναι τα συστηματικά κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη 1-1.5mg/kg/ΒΣ/ημέρα) σε συγχορήγηση με άλλους ανοσοκατασταλτικούς ή ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, όπως αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, μυκοφαινόλη, δαψόνη, κολχικίνη. Σε υποτροπιάζουσες περιπτώσεις έχει

χορηγηθεί ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη κατά ώσεις, rituximab, κυκλοφωσφαμίδη ή οι ασθενείς έχουν υποβληθεί σε πλασμαφαίρεση(154).

3.6 Αντί-p200/λαμινίνης γ1 πεμφιγοειδές

Το αντι-λαμινίνης γ1, μέχρι πρότινος γνωστό ως αντι-p200 πεμφιγοειδές αποτελεί την πιο πρόσφατα αναγνωρισμένη μορφή πεμφιγοειδούς. Λιγότερες από 100 περιπτώσεις έχουν καταγραφεί. Είναι πιθανό πριν την αναγνώριση της πρωτεΐνης 200kDa, του κύριου αντιγονικού στόχου στο αντι-λαμινίνης γ1 πεμφιγοειδές, πολλές περιπτώσεις να είχαν διαγνωσθεί λανθασμένα ως πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ή επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση(155).

Η κλινική του εικόνα ποικίλλει και μοιάζει με αυτή της ερπητοειδούς δερματίτιδας και του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Ωστόσο εκδηλώνεται συχνότερα σε μικρότερη ηλικία. Οι βλάβες εντοπίζονται κυρίως στον κορμό, τις παλάμες και τα πέλματα και στο 50% των περιπτώσεων συνυπάρχει προσβολή των βλεννογόνων (Εικόνα 18). Οι βλάβες κατά την αποδρομή τους δεν σχηματίζουν ουλές(156) .

Στο 40% των ασθενών συνυπάρχει ψωρίαση, συσχέτιση που αφορά κυρίως τους Ιάπωνες ασθενείς(156–159). Στην ψωρίαση, εκκρίνονται κυτοκίνες, όπως ο TNF-α, η IL-1, η INF-γ, οι οποίες εκκρίνουν MMP. Οι MMP μπορούν να διασπάσουν την λαμινίνη γ1, και να προκαλέσουν παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Άλλοι ερευνητές προτείνουν ότι η διαταραχή στην έκφραση των ιντεγκρινών, που έχει βρεθεί στο ψωριασικό δέρμα, επηρεάζει την αλληλεπίδραση του συμπλόκου ιντεγκρίνης-λαμινίνης και οι αλλαγές αυτές να εμπλέκονται στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι της λαμινίνης γ1(155,160).

Ο αντιγονικός στόχος στο αντι-λαμινίνης γ1 πεμφιγοειδές είναι η λαμινίνη γ1. Η λαμινίνη γ1 είναι μια εξωκυττάρια γλυκοπρωτεΐνη της βασικής μεμβράνης με μοριακό βάρος 200kDa, απαραίτητη για την προσκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων της βασικής στιβάδας στη βασική μεμβράνη και τον υποκείμενο συνδετικό ιστό(161).

Με τη μέθοδο της ανοσοαποτύπωσης, στον ορό των ασθενών ανιχνεύονται αντισώματα έναντι του C-τελικού τμήματος της ανασυνδυσασμένης γ1 πρωτεΐνης(155,157,159).

Η θεραπεία του αντι-λαμινίνης γ1 πεμφιγοειδούς είναι παρόμοια με αυτή του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Έχουν χρησιμοποιηθεί τοπικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή, μεθοτρεξάτη, δαψόνη(158).

3.7 Πεμφιγοειδές της κύησης

Το πεμφιγοειδές της κύησης (pemphigoid gestationis) αποτελεί μια σχετιζόμενη με την κύηση πομφολυγώδη δερματοπάθεια που εκδηλώνεται κυρίως στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης. Σε 10% των ασθενών εκδηλώνεται έως και 4 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Εμφανίζεται με συχνότητα 1:50000 κυήσεις. Χαρακτηρίζεται από έντονο γενικευμένο κνησμό και κνιδωτικές πλάκες που εντοπίζονται κυρίως περιομφαλικά και σταδιακά επεκτείνονται στην κοιλιά και στους μηρούς (Εικόνα 18). Στην πορεία εκδηλώνονται φυσαλίδες και πομφόλυγες αν και υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις στις οποίες οι πομφόλυγες απουσιάζουν. Στο 20% των ασθενών συνυπάρχουν βλάβες στο βλεννογόνο(5).



Εικόνα 18: (α),(β) Αντι-λαμινίνης γ1 πεμφιγοειδές. (γ) Πεμφιγοειδές κύησης(5,156).

Το πεμφιγοειδές της κύησης είναι αυτοπεριοριζόμενο, καθώς στην πλειοψηφία των ασθενών αποδράμει λίγες εβδομάδες μετά τον τοκετό. Σε ποσοστό μικρότερο του 5% παραμένει μετά τον τοκετό με τη μορφή του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Στο 90% των περιπτώσεων υποτροπιάζει στις επόμενες κυήσεις. Η κλινική εικόνα είναι συνήθως βαρύτερη και η εκδήλωση των συμπτωμάτων συμβαίνει νωρίτερα στην κύηση. Υποτροπές του πεμφιγοειδούς της κύησης έχουν καταγραφεί μετά την λήψη αντισυλληπτικών ή κατά την έμμηνο ρύση(162–164). Τα νεογνά σθενών με πεμφιγοειδές της κύησης έχουν αυξημένο κίνδυνο προωρότητας και χαμηλού βάρους γέννησης. Λόγω της διαπλακουντιακής μεταφοράς των IgG αντισωμάτων, 5-10% των νεογνών θα γεννηθεί με πομφόλυγες, οι οποίες είναι παροδικές και αποδράμουν αυτόματα χωρίς να σχηματίζουν ουλές(105,106).

Το πεμφιγοειδές της κύησης έχει συσχετιστεί με μόρια HLA-DR3 και HLA-DR4(165).

Ασθενείς με πεμφιγοειδές της κύησης έχουν αυξημένες πιθανότητες εκδήλωσης άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, και κυρίως νόσου Graves(150).

Ο κύριος αντιγονικός στόχος στο πεμφιγοειδές της κύησης είναι το BP180 και λιγότερο το BP230(166,167). Το BP180 εκφράζεται στην πλακουντιακή μεμβράνη.

Στο 90% των ασθενών ανιχνεύονται IgG αυτοαντισώματα έναντι του NC16A,

ωστόσο έχουν ανευρεθεί και αντισώματα έναντι άλλων επιτόπων του BP180(168–170).

Στις περισσότερες ασθενείς, μέχρι τον τοκετό, τα συμπτώματα ελέγχονται με τοπικά κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με H1 αντιισταμινικά. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις έχουν χορηγηθεί συστηματικά κορτικοστεροειδή σε χαμηλές δόσεις (πρεδνιζολόνη 0.25-0.5mg/kg/ΒΣ/ημέρα)(154).

4.Διάγνωση υποεπιδερμικών πομφολυγωδών δερματοπαθειών

Η διάγνωση των υποεπιδερμικών πομφολυγωδών δερματοπαθειών, όπως και στις ενδοεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες βασίζεται στην κλινική εικόνα, στην ιστολογική εξέταση, στα ευρήματα του άμεσου και του έμμεσου ανοσοφθορισμού και στον ορολογικό έλεγχο.

4.1 Ιστολογική εξέταση

Στην ομάδα των υποεπιδερμικών πομφολυγωδών δερματοπαθειών, το κυριότερο ιστολογικό εύρημα είναι η υποεπιδερμική πομφόλυγα (Εικόνα 19).Η βιοψία πρέπει πάντα να λαμβάνεται από πρόσφατη βλάβη.

Στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές περιγράφεται η ύπαρξη υποεπιδερμικής πομφόλυγας, μέσα στην οποία ανευρίσκονται ηωσινόφιλα ή/και ουδετερόφιλα. Η οροφή της πομφόλυγας συχνά είναι άρρηκτη. Στις περιπτώσεις που η δερματική βλάβη είναι παλιά είναι πιθανό να παρατηρηθεί ενδοεπιδερμική πομφόλυγα. Παρατηρείται επίσης πλούσια διήθηση του χορίου από ηωσινόφιλα, λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα («πλούσιο» σε κύτταρα πεμφιγοειδές). Σπάνια μπορεί να απουσιάζει η φλεγμονώδης διήθηση του χορίου («φτωχό» σε κύτταρα πεμφιγοειδές). Στο

πρόδρομο στάδιο του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς ανευρίσκεται συχνά ηωσινοφιλική σπογγίωση, εύρημα μη ειδικό για την διάγνωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς.

Στο πεμφιγοειδές των βλεννογόνων στην ιστολογική εξέταση ανευρίσκεται υποεπιδερμική πομφόλυγα με ηωσινόφιλα ή/και ουδετερόφιλα. Μπορεί επίσης να ανευρεθεί ινώδης ιστός.

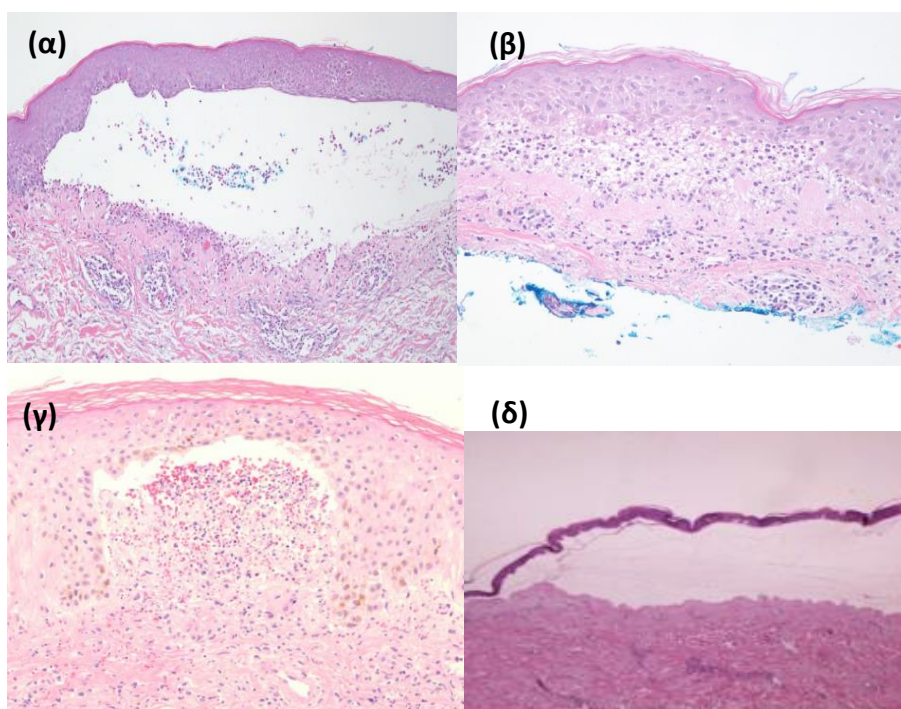
Η ιστολογική εικόνα της γραμμικής IgA πομφολυγώδους δερματοπάθειας είναι λιγότερο χαρακτηριστική σε σχέση με τις άλλες υποεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες. Εκτός από την υποεπιδερμική πομφόλυγα, μπορεί να παρατηρηθούν λεμφοκυτταρική και ουδετεροφιλική διήθηση και μικροαποστημάτια.

Στην ιστολογική εξέταση στην ερπητοειδή δερματίτιδα στο στάδιο των κνιδωτικών πλακών παρατηρείται μη ειδική ουδετεροφιλική διήθηση του ανώτερου χορίου. Στο στάδιο των φυσαλίδων ανευρίσκονται μικροαποστημάτια αποτελούμενα από ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα, υποεπιδερμική πομφόλυγα και νεκρωτικά κύτταρα στη βασική στιβάδα.

Στην ιστολογική εξέταση στην επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση παρατηρείται υποεπιδερμική πομφόλυγα και φλεγμονώδη διήθηση του ανώτερου χορίου, αποτελούμενη από μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα.

Η ιστολογική εικόνα του αντι-λαμινίνης γ1 πεμφιγοειδούς εκτός από την υποεπιδερμική πομφόλυγα, χαρακτηρίζεται από έντονη ουδετεροφιλική διήθηση κατά μήκος του χοριοεπιδερμικού ορίου.

Στην ιστολογική εξέταση του πεμφιγοειδούς της κήσης παρατηρείται υποεπιδερμική πομφόλυγα και ηωσινοφιλική διήθηση.



Εικόνα 19: Ιστολογική εικόνα υποεπιδερμικών πομφολυγωδών δερματοπαθειών (H&E). (α) Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Υποεπιδερμική πομφόλυγα, «πλούσιο σε κύτταρα» πεμφιγοειδές, (β) Γραμμική IgA πομφολυγώδης δερματοπάθεια. Μικροαποστημάτια στο χόριο, απουσία υποεπιδερμικής πομφόλυγας, (γ) Ερπητοειδής δερματίτιδα. Μικροαποστημάτια, πυκνή ουδετεροφιλική διήθηση, (δ) Επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση (κλασσική μορφή) (171). Υποεπιδερμική πομφόλυγα.

4.2 Άμεσος ανοσοφθορισμός

Στον άμεσο ανοσοφθορισμό από περιβλαβικό δέρμα, στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ανευρίσκεται γραμμοειδής εναπόθεση IgG ή/και C3 συμπληρώματος κατά μήκος της βασικής μεμβράνης στο 90% των ασθενών. Σπάνια μπορεί να

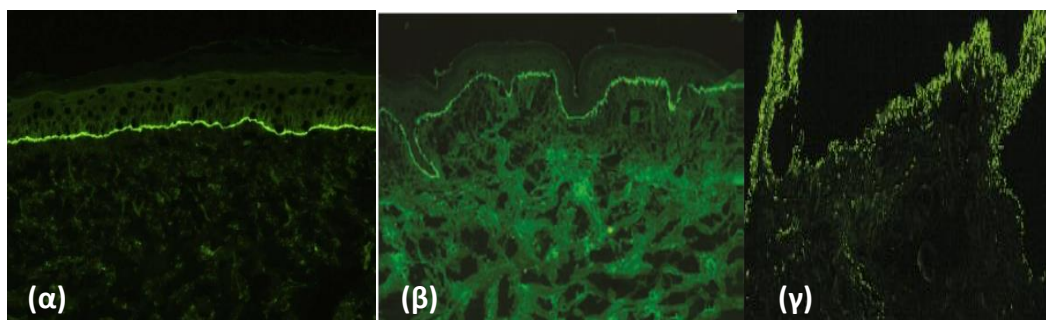
ανευρεθούν εναποθέσεις IgE και IgA(172–174). Όμοιος φθορισμός παρατηρείται και στο πεμφιγοειδές των βλεννογόνων, στην επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση, στο αντι-λαμίνης γ1 πεμφιγοειδές και στο πεμφιγοειδές της κύησης. Σπάνια μπορεί να ανιχνευθούν γραμμοειδείς εναποθέσεις IgG ή/και IgA ή/και C3 συμπληρώματος κατά μήκος του χοριοεπιδερμικού ορίου(55) (Εικόνα 20).

Στον άμεσο ανοσοφθορισμό στη γραμμική IgA πομφολυγώδη δερματοπάθεια παρατηρείται γραμμοειδής εναπόθεση IgA κατά μήκος της βασικής μεμβράνης. Σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί κοκκώδης IgA εναπόθεση στη βασική μεμβράνη.

Στην ερπητοειδή δερματίτιδα ανιχνεύονται κοκκώδεις εναποθέσεις IgA και C3 συμπληρώματος στις θηλές του χορίου ή σε γραμμοειδή διάταξη κοκκώδεις εναποθέσεις IgA κατά μήκος της βασικής μεμβράνης και περιαγγειακά.(55)

Για την περαιτέρω διάκριση των υποεπιδερμικών πομφολυγών δερματοπαθειών συστήνεται ο διαχωρισμός των δύο πετάλων της βασικής μεμβράνης με φυσιολογικό ορό (salt split skin test-SSST), ώστε να προσδιοριστεί η εντόπιση της εναπόθεσης των ανοσοσυμπλεγμάτων(56). Αντισώματα έναντι της λαμίνης 332, της λαμίνης γ1 και του κολλαγόνου τύπου VII προσδένονται στην βάση της πομφόλυγας, ενώ αντισώματα έναντι του BP180, του BP230 και της α4β6 ιντεγκρίνης ανιχνεύονται στην οροφή της πομφόλυγας(175,176). Στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές τα ανοσοσυμπλέγματα ανευρίσκονται στην οροφή της πομφόλυγας. Στο πεμφιγοειδές των βλεννογόνων ανάλογα με τον αντιγονικό στόχο φθορίζουσες εναποθέσεις εντοπίζονται είτε στην οροφή είτε στη βάση της πομφόλυγας. Στην επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση και στο αντι-λαμίνης γ1

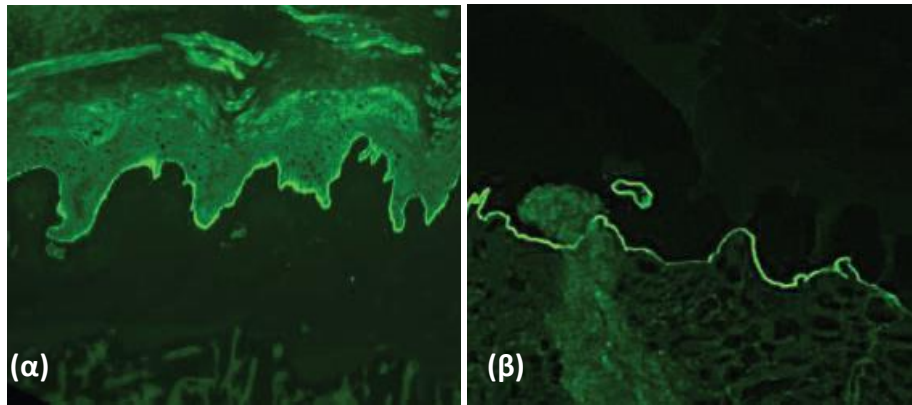
πεμφιγοειδές ο φθορισμός παρατηρείται στη χοριακή πλευρά του διαχωρισμού σε σχήμα u και σχήμα η, αντίστοιχα(56,156).



Εικόνα 20: Άμεσος ανοσοφθορισμός.(α) Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Γραμμικός φθορισμός, (β) Γραμμική IgA πομφολυγώδης δερματοπάθεια. Γραμμική εναπόθεση IgA, (γ) Ερπητοειδής δερματίτιδα. Κοκκώδεις εναποθέσεις κατά μήκος της βασικής μεμβράνης(177–179).

4.3 Έμμεσος ανοσοφθορισμός

Στον έμμεσο ανοσοφθορισμό ο ορός των ασθενών με υποεπιδερμική πομφολυγώδη δερματοπάθεια αντιδρά καλύτερα με υπόστρωμα οισοφάγου πιθήκου στο οποίο παρατηρείται γραμμοειδής φθορισμός κατά μήκος του χοριοεπιδερμικού ορίου. Εξάιρεση αποτελεί η ερπητοειδής δερματίτιδα όπου παρατηρείται πρόσδεση της IgA στα λεία μυϊκά κύτταρα(55). Για την περαιτέρω διάκριση των υποεπιδερμικών πομφολυγωδών δερματοπαθειών χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα υγιές δέρμα, τα πέταλα του οποίου έχουν διαχωριστεί με την τεχνική SSST. Ο φθορισμός που παρατηρείται είναι ίδιος με αυτόν που περιγράφηκε στον άμεσο ανοσοφθορισμό(56) (Εικόνα 21).



Εικόνα 21: Έμμεσος ανοσοφθορισμός (SSST). (α) Φθορισμός στην οροφή της πομφόλυγας στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, (β) Φθορισμός στη βάση της πομφόλυγας σε ασθενή με επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση(56).

Στο 70% των ασθενών στον έμμεσο ανοσοφθορισμό ανευρίσκονται αντι-BMZ IgG αντισώματα. Ο τίτλος των αυτοαντισωμάτων που ανιχνεύονται με τον έμμεσο ανοσοφθορισμό δεν αποτελεί δείκτη της δραστηριότητας της νόσου.

4.4 ELISA

Με τη μέθοδο αυτή ανιχνεύονται κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι του BP180 και του BP230. Η ELISA, όπως και ο έμμεσος ανοσοφθορισμός μπορεί να είναι θετικά και σε άλλες κνησμώδεις δερματοπάθειες εκτός του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, καθώς και σε υγιείς ανθρώπους. Η θετικότητα τους επιβεβαιώνει τη διάγνωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, μόνο όταν υπάρχουν αντίστοιχα ευρήματα στον άμεσο ανοσοφθορισμό(119).

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στη μελέτη της αιτιοπαθογένειας των πομφολυγωδών νοσημάτων στην Κεντρική Ελλάδα, και την αναγνώριση νέων αντιγονικών στόχων στην εκδήλωση των αυτοάνοσων πομφολυγωδών δερματοπαθειών.

Με τον τρόπο αυτό ίσως καταστεί ευκολότερη η διάγνωση των πομφολυγωδών δερματοπαθειών και αποτελεσματικότερη η θεραπευτική αντιμετώπιση που πιθανά να έχει σχέση με τα αίτια των νοσημάτων αυτών.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν όλοι οι ασθενείς με πομφολυγώδη νοσήματα που εισήχθησαν στην Κλινική ή παρακολουθούνταν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Δερματολογικής Κλινικής του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας από τον Ιανουάριο 2002 έως το Δεκέμβριο 2015.

Η διάγνωση βασίστηκε στην ιστοπαθολογική εξέταση, στον ανοσοφθορισμό και στην ανεύρεση αντισωμάτων. Σε όλους τους ασθενείς λήφθηκε ιστοτεμάχιο δέρματος από πρόσφατη πομφολυγώδη βλάβη. Η λήψη ιστοτεμαχίου αφορούσε παθολογικό και περιβλαβικό- υγιές δέρμα. Ένα τμήμα του τεμαχιδίου δέρματος μικροσκοπήθηκε σε κοινό οπτικό μικροσκόπιο, αφού πρώτα μονιμοποιήθηκε σε υδατικό διάλυμα φορμαλδεΰδης 10%, έπειτα χρησιμοποιήθηκε παραφίνη για την σκλήνωση του και αιματοξυλίνη-εωσίνη για το

χρωματισμό του. Το άλλο τμήμα (περιβλαβικό δέρμα) χρησιμοποιήθηκε για τον άμεσο ανοσοφθορισμό. Το ιστοτεμάχιο δέρματος αμέσως μετά τη λήψη μεταφερόταν στον καταψύκτη, σε θερμοκρασία -40°C και τις επόμενες 48 ώρες τοποθετούνταν σε ψυκτικό μικροτόμο σε θερμοκρασία -28°C , προκειμένου να γίνει η σκλήνωση σε ειδικό υλικό και η λήψη των τομών. Οι τομές του προς εξέταση δείγματος έρχονταν σε επαφή με αντιορρό συνδεδεμένο με φλουροσκεΐνη και εξετάζονταν σε ειδικό μικροσκόπιο φθορισμού.

Για κάθε ασθενή καταγραφήκαν αναλυτικά τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανομένου της ηλικίας, του φύλου, του ατομικού-οικογενειακού αναμνηστικού, η παρούσα νόσος (έναρξη, διάρκεια, πρόδρομα συμπτώματα, κλινικά χαρακτηριστικά, συμμετοχή ή όχι βλεννογόνων), οι εκλυτικοί παράγοντες, τα εργαστηριακά [γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών, έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας, Αντιπυρηνικών Αντισωμάτων (ANA)] οι συννοσηρότητες, η συστηματική φαρμακευτική αγωγή πριν την έναρξη της νόσου.

Επίσης αναζητήθηκαν τα αρχεία των ασθενών από τα κατεψυγμένα και σε block παραφίνης υλικά από το Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. .

Οι παθολογοανατομικές εξετάσεις όλων των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη διενεργήθηκαν στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Καταγράφηκαν συνολικά 109 ασθενείς με πομφολυγώδη νοσήματα, 52 (47.7%) άνδρες και 57 (52.3%) γυναίκες, με αναλογία ανδρών: γυναικών 1:1.09 και μέσο όρο ηλικίας 62.58 ± 23.2 έτη. Από το σύνολο των πομφολυγωδών νοσημάτων 88 (80.7%) ασθενείς διαγνώστηκαν με υποεπιδερμικά πομφολυγώδη νοσήματα και 21 (19.3%) με ενδοεπιδερμικά (Πίνακας 3). Στο διάστημα 2002-2015, η επίπτωση πομφολυγωδών νοσημάτων στο κέντρο μας υπολογίστηκε σε 11 περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμό ανά έτος με αυξανόμενη καταγραφή των νέων περιστατικών στο τέλος της υπό μελέτη περιόδου (Διάγραμμα 1).

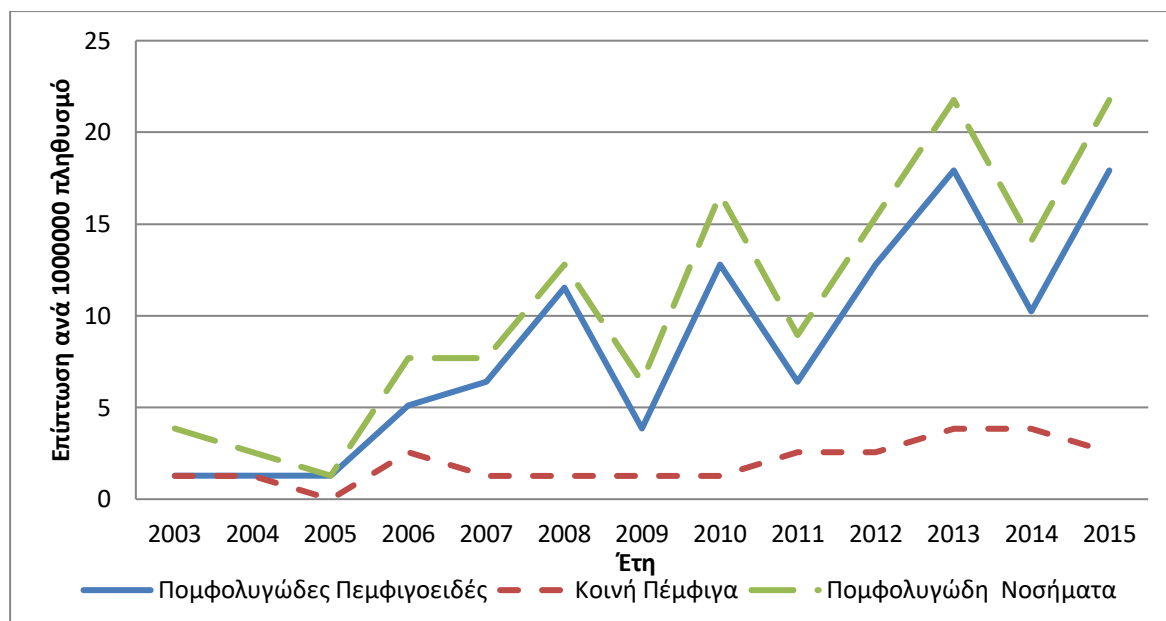
Πομφολυγώδη νοσήματα	Ασθενείς (n)	Ασθενείς (%)	Αναλογία Ανδρών:Γυναικών	Μ.Ο. ηλικίας (έτη)
<u>Υποεπιδερμικά πομφολυγώδη νοσήματα</u>				
Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές	85	78%	1:1.07	77.2 \pm 8.2
Πεμφιγοειδές των βλεννογόνων	1	0.9%	Γυναίκα	83
Γραμμική IgA πομφολυγώδη δερματοπάθεια	1	0.9%	Γυναίκα	48
Πεμφιγοειδές της κύησης	1	0.9%	Γυναίκα	20
<u>Ενδοεπιδερμικά πομφολυγώδη νοσήματα</u>				
Κοινή πέμφιγα	20	18.4%	1.2:1	68.3 \pm 12
Βλαστική πέμφιγα	1	0.9%	Γυναίκα	74
Σύνολο	109	100%	1:1.09	62.58 \pm 23.2

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά ασθενών με πομφολυγώδη νοσήματα.

Στην ομάδα των υποεπιδερμικών πομφολυγωδών νοσημάτων, 85 (78%) ασθενείς διαγνώστηκαν με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, 1 (0.9%) ασθενής με πεμφιγοειδές της κύησης, 1 (0.9%) ασθενής με γραμμική IgA πομφολυγώδη δερματοπάθεια και 1 (0.9%) με πεμφιγοειδές των βλεννογόνων. Δεν διαγνώστηκε κανένας ασθενής με

επίκτητη επιδερμόλυση και ερπητοειδή δερματίτιδα. Από τους 85 ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, καταγράφηκαν 41 άνδρες και 44 γυναίκες με αναλογία ανδρών: γυναικών 1:1.07. Ο μέσος όρος ηλικίας όλων των ασθενών ήταν 77.2 ± 8.2 έτη. 77.04 ± 8 έτη (min 48-max 90) για τις γυναίκες και 77.53 ± 8.5 έτη (min 57-max 90) για τους άνδρες (Πίνακας 3). Η ετήσια επίπτωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς στο κέντρο μας υπολογίστηκε σε 8.4 νέες περιπτώσεις ανά 1000000 άτομα με αυξητική τάση των νέων περιστατικών στο τέλος της υπό μελέτη περιόδου (Διάγραμμα 1).

Στην ομάδα της πέμφιγας 20 (18.4%) ασθενείς διαγνώσθηκαν με κοινή πέμφιγα και 1 (0.9%) με βλαστική πέμφιγα. Από τους ασθενείς με κοινή πέμφιγα, οι 11 ήταν άνδρες και οι 9 γυναίκες, με αναλογία ανδρών: γυναικών 1.2:1. Ο μέσος όρος ηλικίας όλων των ασθενών ήταν 67.19 ± 11.1 έτη. 68.3 ± 12.1 έτη (min 48-max 85) για τους άνδρες και 65.7 ± 14 έτη (min 38-max 84) για τις γυναίκες (Πίνακας 3). Η ετήσια επίπτωση της κοινής πέμφιγας καταγράφηκε σε 2 νέες περιπτώσεις ανά 1000000 άτομα. Ακολουθώντας την αυξητική τάση εκδήλωσης των πομφολυγωδών νοσημάτων, η επίπτωση της κοινής πέμφιγας παρουσίασε σχεδόν διπλάσια αύξηση στο τέλος της υπό μελέτης περιόδου (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1: Επίπτωση Πομφολυγωδών νοσημάτων, Πομφολυγώδους Πεμφιγοειδούς και Κοινής Πέμφιγας ανά έτος.

Μετά από προσαρμογή των δεδομένων κατά ηλικία και φύλο, παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς με την αύξηση της ηλικίας και στα δύο φύλα, με την μεγαλύτερη επίπτωση να καταγράφεται στους άνδρες με ηλικία >80 έτη. Επίσης η ολική επίπτωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς καταγράφηκε λίγο μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες με 0.9 νέες περιπτώσεις πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς ανά 100000 πληθυσμό ανά έτος για τις γυναίκες και 0.8 νέες περιπτώσεις ανά 100000 πληθυσμό ανά έτος για τους άνδρες (Πίνακας 4).

Ηλικία (έτη)	Ασθενείς (n)	Πληθυσμός ανδρών (2002-2015)	Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμό/έτος	Ασθενείς (n)	Πληθυσμός γυναικών (2002-2015)	Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμό/έτος	Ολική επίπτωση
		<i>Άνδρες</i>			<i>Γυναίκες</i>		
50-59	3	56010	0.4	0	57190	0	0.2
60-69	3	49227	0.5	7	52843	1	0.8
70-79	15	41664	2.8	17	50409	2.6	2.7
>80	20	19383	7.9	20	28794	5.3	6.4
Σύνολο	41	381963	0.8	44	399004	0.9	1.7

Πίνακας 4: Επίπτωση Πομφολυγώδους Πεμφιγοειδούς ανά 100000 πληθυσμό ανά έτος (προσαρμογή κατά ηλικία και φύλο).

Η επίπτωση της κοινής πέμφιγας, μετά από προσαρμογή των δεδομένων κατά ηλικία και φύλο, είναι μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και παρουσιάζει δύο ηλικιακές κορυφώσεις. Η πρώτη καταγράφεται στην ηλικιακή ομάδα 50-59 ετών και η δεύτερη στην ηλικία >70 ετών. Η υψηλότερη επίπτωση παρουσιάζεται σε άνδρες >80 ετών (Πίνακας 5).

Ηλικία (έτη)	Ασθενείς (n)	Πληθυσμός ανδρών (2002-2015)	Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμό/έτος	Ασθενείς (n)	Πληθυσμός γυναικών (2002-2015)	Επίπτωση ανά 100000 πληθυσμό/έτος	Ολική επίπτωση
		<i>Άνδρες</i>			<i>Γυναίκες</i>		
30-39	0	49731	0	1	48437	0.2	0.1
40-49	1	54228	0.1	0	54495	0	0.1
50-59	3	56010	0.4	2	57190	0.3	0.3
60-69	1	49227	0.2	1	52843	0.1	0.2
70-79	3	41664	0.6	4	50409	0.6	0.6
>80	3	19383	1.2	1	28794	0.3	0.6
Σύνολο	11	381963	0.3	9	399004	0.2	0.3

Πίνακας 5: Επίπτωση Κοινής Πέμφιγας ανά 100000 πληθυσμό ανά έτος(προσαρμογή κατά ηλικία και φύλο).

Επίσης καταγράφηκαν οι συννοσηρότητες και το φαρμακευτικό ιστορικό των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και κοινή πέμφιγα πριν την εκδήλωση της νόσου.

76 ασθενείς (86.4%) είχαν περισσότερα από 2 χρόνια νοσήματα . Από αυτούς το 30.7% έπασχε από 2 χρόνιες παθήσεις, το 34.1% από 3 χρόνιες παθήσεις και το υπόλοιπο 21.6% από 4 ή/και περισσότερες. Το 81% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έπασχε από καρδιαγγειακά νοσήματα. 68.2% λάμβαναν αγωγή για αρτηριακή υπέρταση, 31.8% για στεφανιαία νόσο και 22.4% για καρδιακή ανεπάρκεια. 20 από τους 85 ασθενείς έπασχαν από νευρολογικά νοσήματα. Από ΑΕΕ είχε προσβληθεί το 11.8% και νόσο Alzheimer το 7.1%. Το 43.5% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έπασχαν από ενδοκρινικά νοσήματα με το 33.9% των ασθενών να λαμβάνει αγωγή για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. 37.6% των ασθενών λάμβαναν αγωγή για υπερλιπιδαιμία. 20% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές τη στιγμή της διάγνωσης έπασχαν από ΓΟΠ. 7 ασθενείς (8.2%) πριν από την διάγνωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς είχαν διαγνωσθεί με καρκίνο. Οι καρκίνοι που καταγράφηκαν αφορούσαν σε 2 αιματολογικούς καρκίνους, 2 καρκίνους μαστού, 1 καρκίνο παχέος εντέρου, 1 καρκίνο προστάτη και 1 καρκίνο δέρματος(πλακώδες καρκίνωμα). 2 ασθενείς είχαν ψωρίαση κατά πλάκας. 14.1% των ασθενών έπασχαν από ΧΝΑ και υπερουριχαιμία (Πίνακας 6).

Συννοσηρότητες	Αριθμός ασθενών No (%)	Συννοσηρότητες	Αριθμός ασθενών No (%)
<u>Καρδιαγγειακές Παθήσεις</u>	69(81%)	<u>Δερματολογικές παθήσεις</u>	
Αρτηριακή Υπέρταση	58(68.2 %)	Ψωρίαση	2(2.4%)
Στεφανιαία Νόσος	27(31.8%)	<u>Νοσήματα του συνδετικού ιστού</u>	
Καρδιακή Ανεπάρκεια	19(22.4 %)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	1(1.2%)
Κολπική Μαρμαρυγή	16(18.8%)	<u>Νοσήματα ΓΕΣ</u>	19(22.4%)
Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου	8 (9.4 %)	Κίρρωση ήπατος	2 (2.4%)
<u>Νευρολογικά νοσήματα</u>	20(23.5%)	ΓΟΠ	17 (20 %)
ΑΕΕ	10(11.8%)	<u>ΧΝΑ</u>	12 (14.1 %)
Alzheimer	6 (7.1 %)	<u>Καρκίνος</u>	7(8.2 %)
Νόσος Parkinson	6 (7.1 %)	<u>Νοσήματα αναπνευστικού</u>	8(9.4%)
Επιληψία	2(2.4%)		
<u>Ψυχιατρικά νοσήματα</u>	10(11.8%)	ΧΑΠ	2(2.4%)
Κατάθλιψη	7 (8.2 %)	Άσθμα	5 (5.9 %)
Αγχώδης διαταραχή	6 (7.1 %)	Διάμεση Πνευμονική Ύλωση	1 (1.2 %)
<u>Νοσήματα των ενδοκρινών αδένων</u>	37(43.5%)		
Σακχαρώδης Διαβήτης II	33(33.8%)		
Υποθυρεοειδισμός	7 (8.2 %)		
<u>Νοσήματα του μεταβολισμού</u>	40(47%)		
Δυσλιπιδαιμία	32(37.6%)		
Υπερουριχαιμία	12(14.1%)		

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ΧΝΑ: Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, ΓΕΣ: Γαστρεντερικό, ΓΟΠ: Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση, ΧΑΠ: Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια

Πίνακας 6: Συννοσηρότητες ασθενών με Πομφολυγώδες Πемφιγοειδές.

Το φαρμακευτικό ιστορικό των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές πριν την εκδήλωση της νόσου φαίνεται στον Πίνακα 7. Κάθε ασθενής λάμβανε 4.4±2.6 φάρμακα (min 1-max 11). Τα συχνότερα λαμβανόμενα αντιυπερτασικά ήταν οι β-

αποκλειστές, το διουρητικά αγκύλης και οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, καθώς λαμβάνονταν από το 34.1% ,28.2% και 21.2% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές αντίστοιχα. Το 40% των ασθενών βρισκόταν σε συστηματική αγωγή με αναστολείς HMG- CoA αναγωγάσης. Συχνή επίσης ήταν η λήψη αναστολέων DDP-4 καθώς το 24.7% των ασθενών λάμβανε την αγωγή αυτή. Στην κατηγορία των νευροψυχιατρικών φαρμάκων, 10.6% λάμβαναν συστηματικά SSRIs και 9.4% βρίσκονταν σε αγωγή με βενζοδιαζεπίνες, 11 από τους 85 ασθενείς (12.9%) λάμβαναν αλλοπουρινόλη και 15 ασθενείς (17.6%) PPI.

Φάρμακα	Αριθμός Ασθενών Νο(%)	Φάρμακα	Αριθμός Ασθενών Νο(%)
<u>Αντιυπερτασικά</u>		ATII, θειαζιδικά διουρητικά	11 (12.9 %)
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	18 (21.2 %)	ATII, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, θειαζιδικά διουρητικά	2 (2.4 %)
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου, ATII αναστολείς	2 (2.4 %)	B αναστολείς, θειαζιδικά διουρητικά	2 (2.4 %)
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου, ATII αναστολείς, διουρητικά αγκύλης	0 (0 %)	B αναστολείς	29 (34.1 %)
αΜΕΑ	12 (14.1 %)	Κεντρικώς δρών	2 (2.4 %)
Διουρητικά αγκύλης	24 (28.2 %)	<u>Καρδιαγγειακά φάρμακα</u>	
αΜΕΑ, θειαζιδικά διουρητικά	4 (4.7 %)	HMG-CoA αναστολείς	34 (40 %)
αΜΕΑ, αναστολείς διαύλων ασβεστίου	2 (2.4 %)	Διγοξίνη	4 (4.7 %)
Θειαζιδικά διουρητικά	2 (2.4 %)	Νιτρώδη	6 (7.1 %)
Pottassium sparing diuretics	3 (3.5 %)	Αντιαιμοπεταλιακά	16 (18.8 %)
ATII αναστολείς	15 (17.6 %)	Αντιπηκτικά	5 (5.9 %)
<u>Αντιδιαβητικά φάρμακα</u>		Levodopa, DCC αναστολέας, COMT αναστολέας	2 (2.4 %)
Σουλφονουλουρίες	4 (4.7 %)	MAO αναστολέας	3 (3.5 %)
DDP-4 αναστολείς	21 (24.7 %)	SSRIs	1 (1.2 %)
DDP-4 αναστολείς, μετφορμίνη	6 (7.1 %)	SRNIs	3 (3.5 %)
Διγουανίδια	5 (5.9 %)	Βενζοδιαζεπίνες	1 (1.2 %)

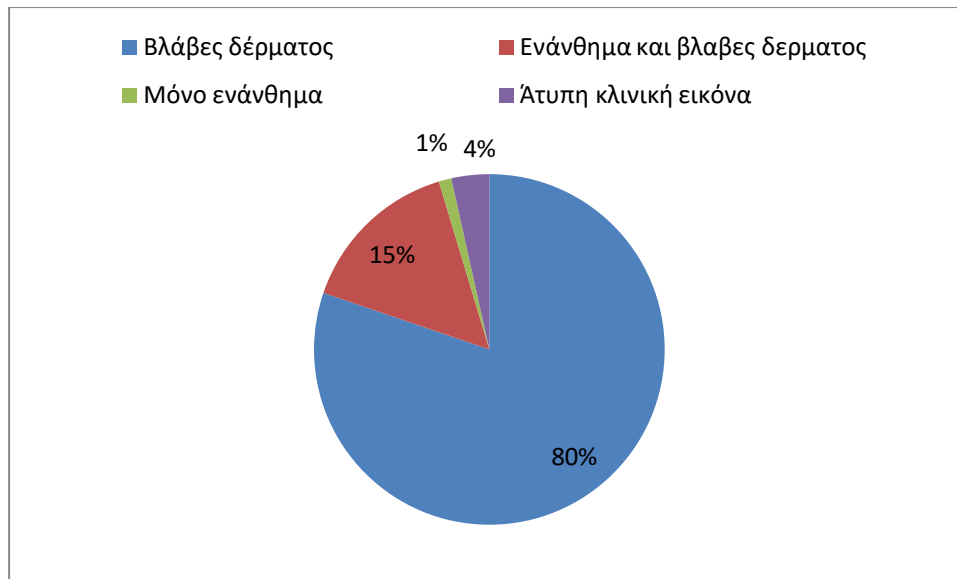
TZD	3 (3.5 %)	<u>Άλλα</u>	
Ινσουλίνη		PPI	15 (17.6 %)
<u>Νευροψυχιατρικά φάρμακα</u>		H2 ανταγωνιστές	2 (2.4 %)
Αντιψυχωσικά	6 (7.1 %)	Αλλοπουρινόλη	11 (12.9 %)
Ανταγωνιστής NMDA υποδοχέα	4 (4.7 %)	Θυροξίνη	7 (8.2 %)
Αντιεπιληπτικά	2 (2.4 %)	Κατά του ιλίγγου	4 (4.7 %)
Νοοτρόπα	5 (5.9 %)		
Αγωνιστές ντοπαμίνης	2 (2.4 %)		
Levodopa, DCC αναστολέας	3 (3.5 %)		
Levodopa	1 (1.2 %)		
Αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης	3 (3.5 %)		

ATII: Αγγειοτασίνη II, αΜΕΑ: Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης, DDP-4: Dipeptidyl peptidase 4, DCC: Decarboxylase, COMT: Catechol-O-methyl transferase, MAO: Μονοαμινοξειδάση, SSRIs: Selective serotonin reuptake inhibitors, SRNIs: Serotonine norepinephrine reuptake inhibitors, TZD: Thiazolidinediones, PPI: Proton pump inhibitors

Πίνακας 7: Ιστορικό φαρμάκων ασθενών με Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές.

Η μέση διάρκεια της νόσου πριν τη διάγνωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς ήταν 71.8 ημέρες (min 7-max 350).

Από τους 85 ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, 68 (80%) είχαν μόνο δερματικές βλάβες, 13(15%) είχαν δερματικές βλάβες και ενάνθημα, με κυριότερες εντοπίσεις αυτές του στοματικού βλεννογόνου, του φάρυγγα και των γεννητικών οργάνων. 1 ασθενής (1%) προσήλθε μόνο με βλάβες στοματικού βλεννογόνου και 3 ασθενείς (14%) με κλινική εικόνα οζώδους κνήφης χωρίς την έκθεση πομφολύγων (Διάγραμμα 2).



Διάγραμμα 2: Κλινική εικόνα Πομφολυγώδους Πεμφιγοειδούς

Η ολική IgE αιμοσφαιρίνη ήταν >100 U/ml σε 21 ασθενείς (25%). Περιφερική ηωσινοφιλία (>500 ηωσινόφιλα κατά απόλυτο αριθμό) καταγράφηκε σε 21 ασθενείς (25%) και υπερηωσινοφιλία (>1500 ηωσινόφιλα κατά απόλυτο αριθμό) σε 5 ασθενείς (7%). Δεν βρέθηκε συσχέτιση με τον αριθμό των ηωσινόφιλων και της ολικής IgE σε σχέση με τη βαρύτητα /ή και τη διάρκεια της νόσου.

Οι συννοσηρότητες που καταγράφηκαν από το ιατρικό ιστορικό των ασθενών με κοινή πέμφιγα φαίνονται στον Πίνακα 8. 11 ασθενείς (55%) είχαν περισσότερα από 2 χρόνια νοσήματα. Από αυτούς το 20% έπασχε από 2 χρόνια παθήσεις, το 15% από 3 χρόνια παθήσεις και το υπόλοιπο 20% από 4 ή/και περισσότερες. 8 από τους 20 ασθενείς με κοινή πέμφιγα (40%) έπασχαν από δυσλιπιδαιμία. Το 35% των ασθενών με κοινή πέμφιγα έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και αρτηριακή υπέρταση, 25% από κατάθλιψη και 20% είχαν διαγνωσθεί με ΓΟΠ.

Συννοσηρότητες	Αριθμός ασθενών No (%)
<u>Καρδιαγγειακές Παθήσεις</u>	11(55%)
Αρτηριακή Υπέρταση	7(35%)
Στεφανιαία Νόσος	3(15%)
Καρδιακή Ανεπάρκεια	1 (5%)
Κολπική Μαρμαρυγή	1 (5%)
Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου	1 (5%)
<u>Νευρολογικά νοσήματα</u>	5(25%)
Alzheimer	3 (15 %)
Κατάθλιψη	5 (25 %)
Αγχώδης διαταραχή	2 (10 %)
<u>Νοσήματα των ενδοκρινών αδένων</u>	8(40%)
Σακχαρώδης Διαβήτης II	7(35%)
Υποθυρεοειδισμός	1 (5%)
<u>Νοσήματα μεταβολισμού</u>	8(40%)
Δυσλιπιδαιμία	8(40%)
Υπερουριχαιμία	2 (10%)
<u>Νοσήματα ΓΕΣ</u>	5(25%)
ΓΟΠ	4 (20 %)
Ελκώδης κολίτιδα	1(5%)
<u>Καρκίνος</u>	1(5 %)
<u>Αναπνευστικές παθήσεις</u>	
ΧΑΠ	1(5%)

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ΧΝΑ: Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, ΓΕΣ: Γαστρεντερικό, ΓΟΠ: Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση, ΧΑΠ: Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια

Πίνακας 8: Συννοσηρότητες ασθενών με Κοινή Πέμφιγα.

Το φαρμακευτικό ιστορικό των ασθενών με κοινή πέμφιγα πριν την εκδήλωση της νόσου φαίνεται στον Πίνακα 9. Κάθε ασθενής λάμβανε 3.05 ± 3 (min 0-max 11). Τα συχνότερα λαμβανόμενα αντιυπερτασικά ήταν οι β-αποκλειστές, οι

αΜΕΑ/θειαζιδικά διουρητικά και οι ΑΤΙΙ αναστολείς, καθώς λαμβάνονταν από το 25% ,20% και 10% των ασθενών με κοινή πέμφιγα αντίστοιχα. Το 40% των ασθενών βρισκόταν σε συστηματική αγωγή με αναστολείς ΗΜG- CoA αναγωγάσης . Για την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη ΙΙ 25% των ασθενών με κοινή πέμφιγα λάμβαναν σουλφονουρίες, 20% διγουανίδια και 15% αναστολείς DDP-4. Στην κατηγορία των νευροψυχιατρικών φαρμάκων, 15% λάμβαναν συστηματικά SSRIs. 3 από τους 20 (15%) ασθενείς λάμβαναν ΡΡΙ.

Φάρμακα	Αριθμός ασθενών(%)
<u>Αντιπερτασικά</u>	
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου, ΑΤΙΙ	1 (5%)
αναστολείς αΜΕΑ	1 (5 %)
αΜΕΑ, θειαζιδικά διουρητικά	4 (20 %)
αΜΕΑ, αναστολείς διαύλων ασβεστίου	1 (5 %)
Pottasium sparing diuretics	1 (5 %)
ΑΤΙΙ αναστολείς	2 (10%)
ΑΤΙΙ, θειαζιδικά διουρητικά	1 (5%)
Β αναστολείς	5 (25 %)
<u>Καρδιαγγειακά φάρμακα</u>	
ΗΜG-CoA αναστολείς	8 (40 %)
Νιτρώδη	1 (5 %)
Αντιαιμοπεταλιακά	2 (10 %)
Αντιπηκτικά	1 (5 %)
<u>Αντιδιαβητικά φάρμακα</u>	
Σουλφονουρίες	5(25 %)
DDP-4 αναστολείς	3 (15 %)
Διγουανίδια	4 (20%)
<u>Νευροψυχιατρικά φάρμακα</u>	
Αντιψυχωσικά	2 (10%)

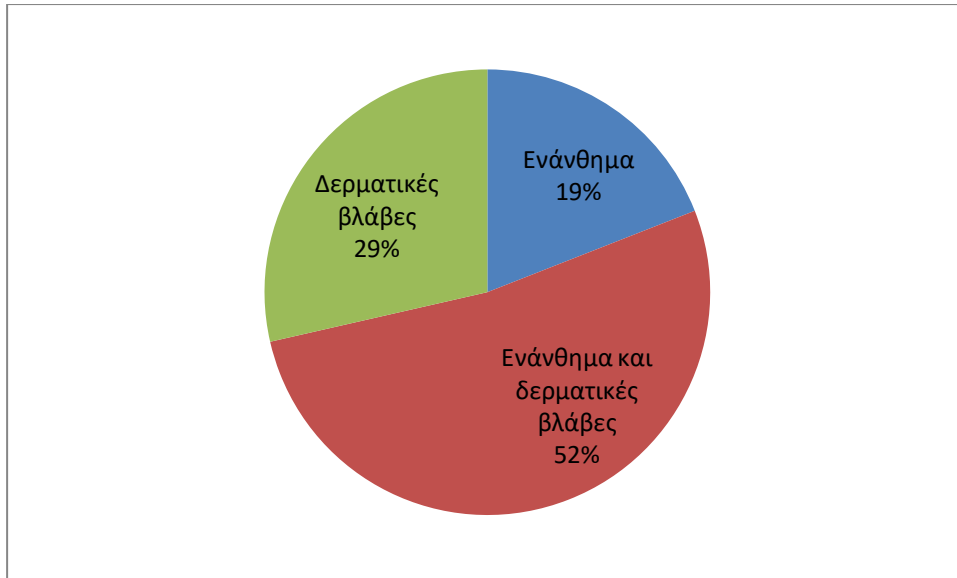
Αγωνιστές ντοπαμίνης	1 (5 %)
Αναστολείς ακετυλχοληνεστεράσης	2 (10%)
SSRIs	3 (15 %)
Βενζοδιαζεπίνες	2(10 %)
Άλλα	
PPI	3 (15 %)
H2 ανταγωνιστές	1 (5 %)
Αλλοπουρινόλη	2 (10 %)
Θυροξίνη	1 (5 %)

ATI: Αγγειοτασίνη II, αΜΕΑ: Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης, DDP-4: Dipeptidyl peptidase 4, SSRIs: Selective serotonin reuptake inhibitors, PPI: Proton pump inhibitors

Πίνακας 9: Ιστορικό φαρμάκων ασθενών με Κοινή Πέμφιγα.

Η μέση διάρκεια της νόσου πριν τη διάγνωση της κοινής πέμφιγας ήταν 60.5 ημέρες (min 10 –max 180).

Από τους 20 ασθενείς με κοινή πέμφιγα, 4 (19%) ασθενείς είχαν μόνο βλάβες βλεννογόνου, με κυριότερες εντοπίσεις τη στοματική κοιλότητα, τον υποφάρυγγα και τον οφθαλμό, 11 (52%) ασθενείς προσήλθαν με βλάβες βλεννογόνου και δέρματος και 6 (29%) ασθενείς τη στιγμή της διάγνωσης είχαν μόνο δερματικές βλάβες χωρίς ενάνθημα (Διάγραμμα 3).



Διάγραμμα 3: Κλινική εικόνα Κοινής Πέμφιγας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα αποτελούν μια σπάνια και ιδιαίτερα σημαντική ετερόλογη ομάδα χρόνιων νοσημάτων, που την τελευταία δεκαετία απαντώνται με μεγαλύτερη συχνότητα. Αν και στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν καταγράψει τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά μεμονωμένων πομφολυγωδών νοσημάτων σε διάφορες χώρες παγκοσμίως(147,180–187), μικρός παραμένει ο αριθμός των μελετών που αφορούν στην κατανομή και την επίπτωση όλων των πομφολυγωδών νοσημάτων.

Η ετήσια επίπτωση των αυτοάνοσων πομφολυγωδών νοσημάτων ποικίλλει μεταξύ χωρών. Οι μεγαλύτερες επιπτώσεις έχουν καταγραφεί σε χώρες της Ευρώπης με 24.9 νέες περιπτώσεις αυτοάνοσων πομφολυγωδών νοσημάτων ανά 1000000 πληθυσμό ανά έτος στη Γαλλία(188) και 21.3 νέες περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμό ανά έτος στην Αυστρία(189). Οι λιγότερες νέες περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμό ανά έτος έχουν καταγραφεί στις βαλκανικές χώρες, με 10.57 νέες περιπτώσεις στην Σερβία(190) και 11 νέες περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμό ανά έτος στην Κεντρική Ελλάδα, σύμφωνα με τα δεδομένα της παρούσας μελέτης. Στο διάστημα 2002-2015, η επίπτωση πομφολυγωδών νοσημάτων στο κέντρο μας παρουσίασε αυξητική τάση με σχεδόν εξαπλάσια αύξηση των νέων περιστατικών στο τέλος της υπό μελέτη περιόδου. Τα αποτελέσματα μας επιβεβαιώνονται από τον Daneshrazhooz et al, ο οποίος κατέγραψε αύξηση της επίπτωσης των πομφολυγωδών νοσημάτων κατά 1.7 φορές στο διάστημα 1997-2006(191).

Μεταξύ όλων των αυτοάνοσων πομφολυγωδών νοσημάτων, οι υποεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες απαντώνται συχνότερα στις χώρες της Ευρώπης(182,187–190,192–195) και τη Σιγκαπούρη(184), με το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές να αποτελεί το συχνότερο νόσημα, παρατήρηση που επιβεβαιώνεται και από τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης. Η ετήσια επίπτωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς της δική μας μελέτης, υπολογίστηκε σε 8.4 νέες περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμό και αποτελεί από τις μεγαλύτερες καταγραφόμενες επιπτώσεις στην Ευρώπη (Πίνακας 10). Η ετήσια επίπτωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς στις ευρωπαϊκές χώρες ποικίλλει και έχει υπολογιστεί από 4.47 νέους ασθενείς ανά 1000000 πληθυσμό στην Πολωνία(196) έως 17 νέους ασθενείς ανά 1000000 πληθυσμό στη Φιλανδία(197) και 18.8 νέους ασθενείς ανά 1000000 πληθυσμό στη Γαλλία(63). Η μεγαλύτερη ετήσια επίπτωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς έχει καταγραφεί από τον Langan et al(187) στο Ηνωμένο Βασίλειο με 42 νέους ασθενείς ανά 1000000 πληθυσμό. Ωστόσο η μελέτη αυτή έχει αρκετούς περιορισμούς καθώς δεν περιγράφονται τα διαγνωστικά κριτήρια για το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές.

Όσον αφορά τον ελληνικό πληθυσμό, τα αποτελέσματα της μελέτης μας ενισχύουν αυτά της Patsatsi et al, σύμφωνα με τα οποία οι υποεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες κατατάσσονται πρώτες σε συχνότητα στους ασθενείς της Βορείου Ελλάδος με αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα. Ωστόσο, η κοινή πέμφιγα επικρατεί έναντι του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς με αναλογία 1.13:1(198).

Στις περισσότερες χώρες της Ασίας (191,199–201) και στις χώρες της Μεσογείου(180,202) συχνότερες είναι οι ενδοεπιδερμικές πομφολυγώδεις

δερματοπάθειες, με την κοινή πέμφιγα να αποτελεί το επικρατέστερο πομφολυγώδες νόσημα. Ο αριθμός των μελετών που έχουν υπολογίσει την επίπτωση της κοινής πέμφιγας είναι αρκετά μικρός. Οι μεγαλύτερες ετήσιες επιπτώσεις της κοινής πέμφιγας παρατηρούνται κυρίως στις χώρες της Μεσογείου, με τα περισσότερα νέα περιστατικά κοινής πέμφιγας ανά έτος να καταγράφονται στο Ισραήλ με 16.1 νέους ασθενείς ανά 1000000 πληθυσμό(203) και στην Ελλάδα (Βόρεια Ελλάδα) με 8 νέους ασθενείς ανά 1000000 πληθυσμό(204). Αντίθετα στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες, η ετήσια επίπτωση της κοινής πέμφιγας είναι πολύ μικρή (Πίνακας11). Σε μια προοπτική μελέτη από την Ελβετία ο Marazza et al(182) υπολόγισε 0.6 νέες περιπτώσεις κοινής πέμφιγας ανά 1000000 πληθυσμό ανά έτος και σε μια άλλη προοπτική μελέτη από τη Γερμανία, την ίδια χρονιά, ο Bertram et al(195) κατέγραψε 0.5 νέες περιπτώσεις κοινής πέμφιγας ανά 1000000 πληθυσμό ανά έτος. Ο Bastuji-Garin et al σε αναδρομική επιδημιολογική μελέτη που διεξήγαγε ταυτόχρονα στη Γαλλία και την Τυνησία υπολόγισε την ετήσια επίπτωση σε 1.3 και 2.5 νέες περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμό, αντίστοιχα(205). Η ετήσια επίπτωση της κοινής πέμφιγας στην τρέχουσα μελέτη υπολογίστηκε σε 2 νέες περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμό και είναι αρκετά μικρότερη από την ετήσια επίπτωση που καταγράφηκε από την Michailidou et al στην επιδημιολογική μελέτη 129 ασθενών με κοινή πέμφιγα στη Βόρεια Ελλάδα(204). Η ετήσια επίπτωση της δικής μας μελέτης πιθανά έχει υποεκτιμηθεί. Το δείγμα ασθενών είναι μικρό καθώς σημαντικός αριθμός ασθενών με ήπια κλινική εικόνα αντιμετωπίζεται σε δομές Πρωτοβάθμιας Υγείας και ασθενείς με συμπτώματα από τους βλεννογόνους δεν απευθύνονται στο Δερματολογικό Τμήμα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η κατανομή των αυτοάνοσων πομφολυγωδών νοσημάτων στην Κίνα, όπου οι ενδοεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες καταγράφονται συχνότερα, ωστόσο το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές αποτελεί το κυρίαρχο πομφολυγώδες νόσημα (206,207).

Η γεωγραφική ετερογένεια που παρατηρείται στην κατανομή και την επίπτωση των αυτοάνοσων πομφολυγωδών νοσημάτων εξηγείται από την γενετική προδιάθεση για την εκδήλωση πομφολυγωδών νοσημάτων η οποία σχετίζεται με την εθνικότητα. Σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθησαν σε Καυκάσιους και Κινέζους ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές βρέθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα μόρια HLA κλάσης I και II, όπως το HLA-DQB1* 03:01 , το HLA-A*11:01 και το HLA -B*37:01 σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου(80,208,209). Οι ασθενείς που φέρουν τα αλληλία αυτά παρουσιάζουν αυξημένη αυτοαντιδραστικότητα των Τ κυττάρων έναντι των αντιγόνων-στόχων του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και κυρίως του BP180-NC16A(208).

Το γενετικό υπόβαθρο για την εκδήλωση της κοινής πέμφιγας περιγράφηκε πρώτη φορά το 1973, όταν σε Εβραίους ασθενείς με κοινή πέμφιγα βρέθηκε με αυξημένη συχνότητα ο τύπος HLA-10(210). Έκτοτε , έχουν γίνει πολλές μελέτες που τεκμηριώνουν την ισχυρή συσχέτιση της κοινής πέμφιγας με μόρια HLA κλάσης II σε πληθυσμούς διαφόρων εθνικοτήτων. Στους Εβραίους Ashkenazi ανευρίσκεται με μεγαλύτερη συχνότητα ο τύπος HLA-DRB1*04(7). Επίσης τα HLA-DRB1*14, HLA-DRB*08 και HLA-DQB1*0503 έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση κοινής πέμφιγας σε πληθυσμούς, όπως οι Ευρωπαίοι(211–214), οι Καυκάσιοι Αμερικανοί(215), οι Ιάπωνες(216),οι Μεξικάνοι(217), οι Ινδοί(209) και οι Πακιστανοί(218). Πρόσφατες

μελέτες αναφέρουν την πιθανή συσχέτιση της κοινής πέμφιγας με μόρια HLA κλάσης I, όπως ανευρέθηκε σε Τούρκους ασθενείς(219), καθώς και με πολυμορφισμούς σε non-HLA μόρια, όπως ανευρέθηκε σε Εβραίους και Αιγύπτιους ασθενείς(220).

Στην Ευρώπη, ο μέσος όρος ηλικίας εκδήλωσης πομφολυγδών νοσημάτων καταγράφεται μεγαλύτερος από αυτόν που παρατηρείται στις χώρες της Ασίας, παρατήρηση που επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης. Στο Πεκίνο οι ασθενείς εκδηλώνουν πομφολυγώδη νοσήματα στην ηλικία των 57.16 ± 16.7 ετών(207), στο Κουβέιτ στην ηλικία των 42 ± 19.57 ετών(200) και στο Ιράν στην ηλικία των 44.99 ± 17.35 ετών(191). Ωστόσο, συγκριτικά με τις ευρωπαϊκές μελέτες, ο μέσος όρος ηλικίας της δικής μας μελέτης καταγράφεται λίγο μικρότερος. Στη Γαλλία, σε μια αναδρομική μελέτη που διεξήχθη σε 3 διαφορετικά κέντρα αναφοράς ο μέσος όρος ηλικίας για την εκδήλωση αυτοάνοσων πομφολυγδών νοσημάτων καταγράφηκε στα 76.7 ± 16 έτη(188), ενώ στον ελληνικό πληθυσμό στα 62.5 ± 23.2 έτη. Σύμφωνα με τα ήδη δημοσιευμένα δεδομένα, τα αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα εκδηλώνονται με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, παρατήρηση που συμφωνεί με τα δικά μας αποτελέσματα. Έχουν καταγραφεί αναλογίες ανδρών: γυναικών που κυμαίνονται από 1:1.39(191) έως 1:2.05(200).

Ο μέσος όρος ηλικίας εκδήλωσης του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς στην παρούσα μελέτη ήταν 77.2 ± 8.2 έτη. Δεν βρέθηκε διαφορά στο μέσο όρο ηλικίας εκδήλωσης του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς μεταξύ γυναικών και ανδρών (77.04 ± 8 έτη για τις γυναίκες και 77.53 ± 8.5 έτη για τους άνδρες). Τα αποτελέσματα

μας συμφωνούν με το μέσο όρο που έχει καταγραφεί στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες, με εξαίρεση τη Γαλλία(147,188) και το Ηνωμένο Βασίλειο (8) όπου το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές εκδηλώνεται σε μεγαλύτερη ηλικία (Πίνακας 10). Στις μελέτες που προέρχονται από την Ασία και τη Μεσόγειο (184,191,199,202,207) οι ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές νοσούν σε αρκετά μικρότερη ηλικία σε σχέση με την Ευρώπη, με το μικρότερο μέσο όρο να καταγράφεται στο Πεκίνο(207) με 52.89 έτη.

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες, όπως παρατηρήθηκε και στη δική μας μελέτη. Στο Κουβέιτ οι γυναίκες προσβάλλονται έως και 6 φορές περισσότερο σε σχέση με τους άνδρες. Μοναδική εξαίρεση αποτελούν το Πεκίνο(207) και η Τυνησία(202), όπου οι άνδρες νοσούν συχνότερα από πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, και η Βόρεια Ελλάδα(198) όπου στην αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε βρέθηκε πως άνδρες και γυναίκες νοσούν με την ίδια συχνότητα.

Συγγραφείς	Τύπος μελέτης	Διάρκεια μελέτης	Χώρα	Αριθμός ασθενών (n)	Μ.Ο. Ηλικίας (έτη)	Α: Γ	Επίπτωση
Langan et al(187)	Αναδρομική	1996 – 2006	Ηνωμένο Βασίλειο	869	80	1:1.59	42.8
Gudi et al(221)	Αναδρομική	1991 – 2001	Σκωτία	83	79.2	1:1.5	14
Marazza et al(182)	Προοπτική	2001 – 2002	Ελβετία	140	77.2±14.5	1:1.3	12.1
Forsti et al(197)	Αναδρομική	1989 – 2005	Φιλανδία	159	–	1:1.09	17
Bertram et al(195)	Αναδρομική	2001 – 2002	Γερμανία (Κάτω Φρανκονία)	27	74.6	1:2	13.4
Zillikens et al(181)	Προοπτική	1989 – 1994	Γερμανία (Βαυαρία)	61	73.7	1:1.1	6.62
Jung et al(222)	Αναδρομική	1989 – 1997	Γερμανία	94	–	1:1.04	6.1
Loget et al(188)	Προοπτική	2010 – 2015	Γαλλία	538	81 ± 11.6	1:1.4	18.8
Bernard et al(147)	Προοπτική	1984 – 1992	Γαλλία	69	82.4 ± 7.4	1:1.48	7
Joly et al(63)	Αναδρομική	2000 – 2005	Γαλλία	502	82.6 ± 8.8	1:1.05	21.7
Patsatsi et al(198)	Αναδρομική	2011 – 2014	Ελλάδα (Βόρεια Ελλάδα)	45	76.1	1:1	-
Cozzani et al(223)	Αναδρομική	1996 – 1997	Ιταλία	32	74	1:1.46	10
Serwin et al(196)	Προοπτική	2000 – 2006	Πολωνία	35	–	1:1.9	4.47
Kridin et al(224)	Αναδρομική	2000 – 2015	Ισραήλ	287	77 ± 12.1	1:1.4	11.4
Danespazhooh et	Αναδρομική	1997 – 2006	Ιράν	163	59.41±19.57	1:1.36	-

al(191)							
Banihashemi et al(185)	Αναδρομική	1995 – 2010	Ιράν	122	69	1:1.14	-
Jowkar et al(199)	Προοπτική	–	Ιράν	38	64.1 ±17.70	1:1.23	-
Wang et al(207)	Αναδρομική	1983 – 2003	Πεκίνο	257	52.89	1.38:1	-
Basheer(201)	Προοπτική	–	Μαλαισία	51	–	1:1.2	1.2
Nanda et al(200)	Προοπτική	1991 – 2002	Κουβέιτ	27	65.97±16.69	1:5.75	2.6
Wong et al(184)	Αναδρομική	1998 – 1999	Σιγκαπούρη	59	77	1:2	7.6
Zaraa et al(202)	Αναδρομική	1997 – 2007	Τυνησία	41	68.6	1.56:1	3.84

*A: Άνδρες, Γ: Γυναίκες, * Επίπτωση ανά 1000000 πληθυσμό ανά έτος*

Πίνακας 10: Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές.

Ο μέσος όρος ηλικίας εκδήλωσης της κοινής πέμφιγας στην παρούσα μελέτη ήταν 67.19±11.1 έτη, με τους άνδρες να προσβάλλονται σε λίγο μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τις γυναίκες ασθενείς (68.3 ± 12.1 έτη για τους άνδρες και 65.7 ± 14 έτη 77.04±8 έτη για τις γυναίκες). Τα αποτελέσματα μας αποτελούν τον δεύτερο μεγαλύτερο μέσο όρο ηλικίας εκδήλωσης της κοινής πέμφιγας που έχει καταγραφεί στις ευρωπαϊκές χώρες, μετά το Ηνωμένο Βασίλειο, όπου η κοινή πέμφιγα εκδηλώνεται στα 71 έτη (187). Στις μελέτες που προέρχονται από την Ασία(180,191,199–201,225,226) και από τη Μεσόγειο(202,227) οι ασθενείς με κοινή πέμφιγα νοσούν σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών , σε αντίθεση με τους Ευρωπαίους ασθενείς που η μέση ηλικία εκδήλωσης της κοινής πέμφιγας είναι στα 52 έτη και άνω(Πίνακας 11). Το μικρότερο μέσο όρο ηλικίας έχουν οι ασθενείς από το Κουβέιτ με 36.53±11.08 έτη(200). Όσον αφορά τον ελληνικό πληθυσμό, η μέση ηλικία που καταγράφηκε στη δική μας μελέτη είναι μεγαλύτερη από αυτή που καταγράφηκε στη Βόρεια Ελλάδα. Σύμφωνα με τις αναδρομικές μελέτες της Michailidou et al(204) και της Patsatsi et al(198) στους ασθενείς της Βορείου Ελλάδος, η κοινή πέμφιγα εκδηλώνεται στα 59.6 έτη και 57.6 έτη αντίστοιχα.

Η κοινή πέμφιγα προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες, με τη μεγαλύτερη αναλογία ανδρών: γυναικών να παρατηρείται στην Πολωνία (1:2.88)(196). Εξαιρέση αποτελούν η Μαλαισία(201) όπου άνδρες και γυναίκες εκδηλώνουν τη νόσο με την ίδια συχνότητα, η Σαουδική Αραβία(226) ,το Κουβέιτ(200) και η Ελλάδα, συμπεριλαμβανομένης και της παρούσας μελέτης, όπου οι άνδρες νοσούν συχνότερα (Πίνακας 11). Στη Σαουδική Αραβία οι άνδρες προσβάλλονται διπλάσια σε σχέση με τις γυναίκες. Στην Ελλάδα σε δύο μελέτες που διεξήχθησαν σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές (Βόρεια Ελλάδα και Αθήνα) οι άνδρες βρέθηκε να προσβάλλονται με αναλογία 1.2:1(198,228).

Συγγραφείς	Τύπος μελέτης	Διάρκεια μελέτης	Χώρα	Αριθμός ασθενών (n)	Μ.Ο. Ηλικίας (έτη)	Α: Γ	Επίπτωση*
Langan et al(187)	Αναδρομική	1996 – 2006	Ηνωμένο Βασίλειο	138	71	1:1.93	6.8
Marazza et al(182)	Προοπτική	2001 – 2002	Ελβετία	7	62.3±15.26	1:2.5	0.6
Hahn-Risitc et al(229)	Αναδρομική	1989 – 1997	Γερμανία	14	–	1: 1.33	0.98
Bertram et al(195)	Αναδρομική	2001 – 2002	Γερμανία (Κάτω Φρανκονία)	1	62	A	0.5
Bastuji-Garin et al(205)	Αναδρομική	1985 – 1990	Γαλλία	63	–	–	1.3
Patsatsi et al(198)	Αναδρομική	2011 – 2014	Ελλάδα (Βόρεια Ελλάδα)	51	56.7	1.21:1	–
Michailidou et al(204)	Αναδρομική	1985 – 2004	Ελλάδα (Βόρεια Ελλάδα)	129	59.6	1:2.25	8
V'lickova et al(230)	Αναδρομική	1990 – 2004	Μακεδονία	133	52	1:1.33	–
Tsankov et al(231)	Αναδρομική	1980 – 1995	Βουλγαρία	74	62.4	1:1.1	–
Baican(232)	Προοπτική	2001 – 2007	Ρουμανία	55	53±1.9	1:1.75	–
Serwin et al(196)	Αναδρομική	2001 – 2015	Πολωνία (Βορειοανατολική)	44	54.69±12.58	1:2.88	–
Yayli et al(227)	Προοπτική	2013 – 2014	Τουρκία	192	48.13±14.36	1:1.41	–
Baum et al(180)	Αναδρομική	1980 – 2009	Ισραήλ	290	49.7	1:1.54	–
Pisanti et al(203)	Προοπτική	–	Ισραήλ	77	–	1: 1.62	16.1
Danespazhooh et al(191)	Αναδρομική	1997 – 2006	Ιράν	1138	43.43±15.95	1:1.39	–
Jowkar et al(199)	Προοπτική	–	Ιράν	369	45.8 ±16.2	1.1:1	–
Chams-Davatchi et al(225)	Προοπτική	1984 – 2003	Ιράν	1111	42	1:1.5	–
Basheer(201)	Αναδρομική	–	Μαλαισία	84	–	1:1	2
Nanda et al(200)	Προοπτική	1991 – 2002	Κουβέιτ	48	36.53±11.08	1.4:1	3.66
Tallab et al(226)	Προοπτική	1990 – 1999	Σαουδική Αραβία	19	43.1±13.4	2.2:1	–

Zaraa et al(202)	Αναδρομική	1997 – 2007	Τυνησία	92	50	1:2	–
Bastuji-Garin et al(205)	Αναδρομική	1986 – 1991	Τυνησία	75	–	–	2.5

*A: Άνδρες, Γ: Γυναίκες, * Επίπτωση ανά 1000000 πληθυσμό ανά έτος*

Πίνακας 11: Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με Κοινή Πέμφιγα .

Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (Πίνακας 12). Στη Γερμανία, σε 2 αναδρομικές μελέτες που διεξήχθησαν στην ίδια περιοχή (Κάτω Φρανκονία) παρατηρήθηκε διπλασιασμός της επίπτωσης του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς σε διάστημα 11 ετών(195,222) . Στη Βόρεια Φιλανδία η επίπτωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς αυξήθηκε κατά 1.8 φορές στο διάστημα 2005-2009 σε σύγκριση με την προηγούμενη καταγραφή το 1985-2004(197). Ανάλογη τάση παρατηρήθηκε και στο Ισραήλ(224).Στην αναδρομική μελέτη των Kridin και Bergman καταγράφηκε αύξηση των νέων περιστατικών πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς κατά 1.8 φορές το διάστημα 2000-2015. Στο Ηνωμένο Βασίλειο , η επίπτωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς αυξήθηκε κατά 4.8 φορές στο διάστημα 1996-2006, με την ετήσια αύξηση των νέων περιστατικών πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς να είναι 17%(8). Ωστόσο, στη μελέτη αυτή πιθανά να έχει γίνει υπερδιάγνωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, καθώς δεν περιγράφονται τα ακριβή διαγνωστικά κριτήρια της δερματοπάθειας . Σε μια πρόσφατη μελέτη, ο Loget et al(188) ανέλυσε την βάση δεδομένων καταγραφής όλων των αυτοάνοσων πομφολυγώδων νοσημάτων στη Γαλλία και παρατήρησε ότι η ετήσια επίπτωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς σχεδόν τριπλασιάστηκε, καθώς από 7 νέες περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμό το διάστημα 1984-1992, καταγράφηκαν 18.8 νέες περιπτώσεις ανά 1000000 πληθυσμό το διάστημα 2010-2015(147). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας τα νέα περιστατικά πομφολυγώδους

πεμφιγοειδούς αυξηθήκαν κατά 13 φορές στο διάστημα 2002-2015. Η παρατήρηση αυτή ενισχύει την παρατήρηση της αυξανόμενης επίπτωσης του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(60).

Η γήρανση του πληθυσμού σε συνδυασμό με το ότι το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές εμφανίζεται συχνότερα στους ηλικιωμένους εξηγεί την αυξανόμενη επίπτωση του. Το προσδόκιμο επιβίωσης αυξάνεται σταθερά σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με τα δεδομένα του WHO ο μέσος όρος ζωής το διάστημα 2000-2016 αυξήθηκε κατά 5.5 χρόνια, η μεγαλύτερη αύξηση που έχει καταγραφεί τα τελευταία 60 χρόνια(233).

Τα τελευταία χρόνια επίσης καταγράφεται αύξηση της επίπτωσης των νευρολογικών νοσημάτων, η οποία αποδίδεται στην αύξηση και γήρανση του πληθυσμού(234). Η συσχέτιση των νευρολογικών νοσημάτων με το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές είναι γνωστή. Έχει αποδειχθεί ότι οι νευρολογικές παθήσεις αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (59,235,236). Η συσχέτιση αυτή οφείλεται πιθανά στη διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ των νευρικών και επιθηλιακών αντιγονικών ισομορφών του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(75,76).

Στην αύξηση της επίπτωσης του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς πιθανά συμβάλλει η χορήγηση φαρμάκων, όπως οι αναστολείς DDP-4(237,238) και τα νευροληπτικά. Ο Varguliuoma et al σε μια αναδρομική μελέτη με 3397 ασθενείς, παρατήρησε ότι η λήψη νευροληπτικών αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(239).

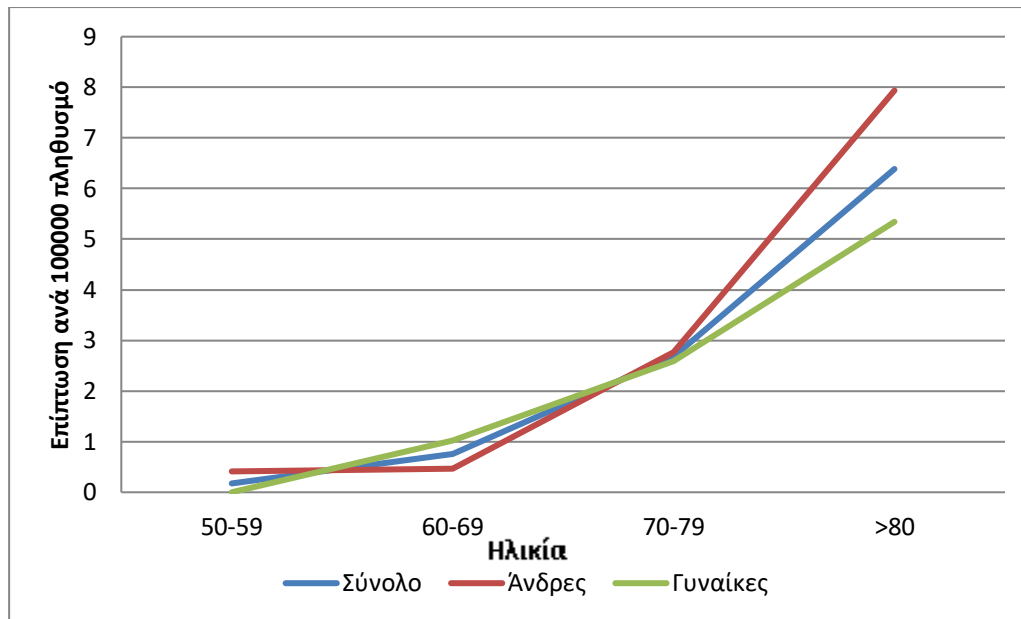
Η επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση των άτυπων μορφών πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, η βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων και η τήρηση βάσεων δεδομένων καταγραφής συμβάλλουν επίσης στην αύξηση της επίπτωσης του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(60).

Χώρες	1 ^η καταγραφή	2 ^η καταγραφή	3 ^η καταγραφή
Γερμανία	6.1 (1989-1997) (47)	6.62 (1989-1994)(181)	13.4 (2001-2002)(15)
Γαλλία	7 (1984-1992) (147)	21.7 (2000-2002) (63)	18.8 (2010-2015)(13)
Ισραήλ(224)	7.6 (2002-2006)	12.6 (2006-2010)	13.6 (2011-2015)

**Ανά 1000000 πληθυσμό ανά έτος*

Πίνακας 12: Αύξηση επίπτωσης Πομφολυγώδους Πεμφιγοειδούς σε διάφορες χώρες.

Η ολική επίπτωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες(182,221). Μετά από προσαρμογή κατά ηλικία, η επίπτωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς αυξάνεται με την ηλικία, με τη μεγαλύτερη επίπτωση να καταγράφεται σε άνδρες άνω των 80 ετών, παρατήρηση που επιβεβαιώνεται από επιδημιολογικές μελέτες στη Σκωτία, το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ελβετία και τη Γαλλία(63,182,187,221) (Διάγραμμα 4).

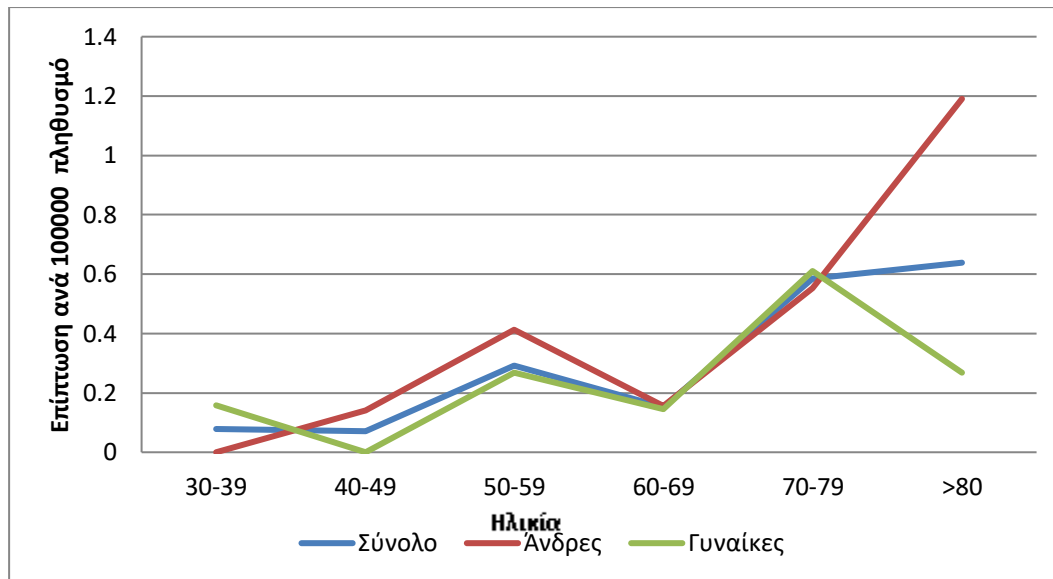


Διάγραμμα 4 : Επίπτωση Πομφολυγώδους Πεμφιγοειδούς μετά από προσαρμογή κατά ηλικία και φύλο.

Ενώ περιγράφεται αύξηση της επίπτωσης του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς , υπάρχει μεγάλη ετερογένεια για την πορεία της επίπτωσης της πέμφιγας. Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη από την Πολωνία διάρκειας 15 ετών καταγράφηκε μείωση των νέων περιστατικών πέμφιγας στο τέλος της υπό μελέτης περιόδου(240). Σε μία άλλη αναδρομική μελέτη από τα Σκόπια κατά τα έτη 1990-2004, η επίπτωση της πέμφιγας παρέμεινε σταθερή(230). Η Tsankov et al κατέγραψε αύξηση της επίπτωσης της πέμφιγας σε μια αναδρομική μελέτη διάρκειας 16 ετών(231). Στην αρχή της μελέτης η επίπτωση της πέμφιγας υπολογίστηκε σε 0.26 νέα περιστατικά ανά 100000 κατοίκους και στο τέλος σχεδόν διπλασιάστηκε με 0.47 νέους ασθενείς ανά 100000 κατοίκους. Η παρούσα μελέτη αποτελεί την μοναδική μέχρι στιγμής μελέτη στην οποία έχει υπολογιστεί αμιγώς η επίπτωση της κοινής πέμφιγας στη

διάρκεια των χρόνων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης η επίπτωση της κοινής πέμφιγας σχεδόν διπλασιάστηκε στο διάστημα 2002-2015. Καταγράφηκαν 0.12 νέες περιπτώσεις κοινής πέμφιγας ανά 100000 πληθυσμό το έτος 2003 και 0.25 νέα περιστατικά ανά 100000 πληθυσμό το έτος 2015. Ωστόσο, για να περιγραφεί η πραγματική πορεία της κοινής πέμφιγας στη διάρκεια του χρόνου απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

Σε αντίθεση με το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές που η επίπτωση του αυξάνεται με την ηλικία, η επίπτωση της κοινής πέμφιγας παρουσιάζει διάφορες ηλικιακές κατανομές. Σε μία αναδρομική μελέτη 290 ασθενών από το Ισραήλ, ο κίνδυνος εκδήλωσης κοινής πέμφιγας καταγράφηκε μεγαλύτερος στην ηλικιακή ομάδα 50-59 ετών(180). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, η επίπτωση της κοινής πέμφιγας κατέγραψε μία πρώτη ηλικιακή κορύφωση στην ίδια ηλικιακή ομάδα 50-59 ετών και μια δεύτερη στην 7^η δεκαετία της ζωής. Διπλή ηλικιακή κατανομή στην επίπτωση της πέμφιγας, με κορύφωση στην 3^η και 7^η δεκαετία της ζωής, έχει καταγραφεί στην προοπτική μελέτη των Marazza et al, ωστόσο, τα δεδομένα αφορούν στην επίπτωση της κοινής και της φυλλώδους πέμφιγας(182) (Διάγραμμα 5).



Διάγραμμα 5: Επίπτωση Κοινής Πέμφιγας μετά από προσαρμογή κατά ηλικία και φύλο.

Η συσχέτιση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς με διάφορα νοσήματα και φάρμακα εξακολουθεί να προκαλεί ερευνητικό ενδιαφέρον. Οι ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές εμφανίζουν πολλαπλές νοσηρότητες και λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα(241,242). Το 87% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έπασχε από 2 ή/και περισσότερα χρόνια νοσήματα κατά τη διάγνωση. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις (81%), και κυρίως η αρτηριακή υπέρταση (68.2%) ήταν η συχνότερη καταγραφόμενη χρόνια πάθηση, ακολουθούμενη από τη δυσλιπιδαιμία (37.6%), το ΣΔ τύπου II (33.8%), τις νευρολογικές διαταραχές (23.5%) και τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (20%).

Η αρτηριακή υπέρταση έχει περιγραφεί σε αρκετές μελέτες ως η συχνότερη χρόνια πάθηση σε ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές(185,241,243–245). Ο Kremer et al(243) παρατήρησε πως η αρτηριακή υπέρταση, αποτελεί στατιστικά σημαντική συννοσηρότητα και στους ασθενείς με ανθεκτικό πομφολυγώδες πεμφιγοειδές,

χωρίς όμως να βρει καμία συσχέτιση της αρτηριακής υπέρτασης με την πρόγνωση και τη θεραπευτική ανταπόκριση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Μία πιθανή εξήγηση της αυξημένης καταγραφής της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές αποτελεί η αυξημένη πρόσληψη διουρητικών από αυτούς τους ασθενείς, όπως παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη. Ο ρόλος των διουρητικών στην αιτιοπαθογένεια του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς είναι γνωστός εδώ και αρκετές δεκαετίες(246). Ο Zhang et al μελετώντας τους παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν τα ποσοστά θνησιμότητας των Κινέζων ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές κατέγραψε την αρτηριακή υπέρταση ως τη δεύτερη σε συχνότητα χρόνια πάθηση, χωρίς ωστόσο να βρει καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη θνησιμότητα της νόσου(247).

Η συσχέτιση της δυσλιπιδαιμίας και του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς έχει μελετηθεί ελάχιστα. Τα αποτελέσματα μας είναι παρόμοια με του Kremer et al, όπου η δυσλιπιδαιμία καταγράφηκε ως δεύτερη σε συχνότητα χρόνια πάθηση(243). Το 39.3% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έπασχαν από διαταραχές στη ρύθμιση των λιπιδίων. Πρόκειται για δύο αναδρομικές μελέτες στις οποίες μελετήθηκαν μόνο ασθενείς, χωρίς να μπορεί να εκτιμηθεί η σημαντικότητα του επιπολασμού της δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθησαν, η δυσλιπιδαιμία βρέθηκε στατιστικά σημαντική στην ομάδα ελέγχου(241,248).

Ο σακχαρώδης διαβήτης ως συννοσηρότητα των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Chuang et al(249) πριν από 35 χρόνια. Έκτοτε έχουν υπάρξει μελέτες στις οποίες ο σακχαρώδης διαβήτης

απαντάται συχνά στο ιστορικό ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ,χωρίς όμως να έχει βρεθεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο(243,248,250–253). Εξαίρεση αποτελεί η μελέτη της Rosina et al(254) ,όπου ο σακχαρώδης διαβήτης βρέθηκε στατιστικά σημαντικός στην ομάδα των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. *γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών στο χόριο επιδερμικό όριο πιθανά εκθέτουν τα αντιγόνα.* Μια πρόσφατη μελέτη της Fania et al(255) κατέγραψε στατιστικά σημαντική αύξηση του επιπολασμού του σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές την τελευταία δεκαετία, παρατήρηση όμως που αποδίδεται στην αυξημένη χορήγηση αναστολέων DDP-4 τα τελευταία χρόνια, οι οποίοι έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(256).

Οι νευρολογικές παθήσεις αποτελούν τις μοναδικές μέχρι στιγμής χρόνιες παθήσεις για τις οποίες εκτός από την παρατήρηση του αυξημένου επιπολασμού τους σε ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές(73,74,248,252,257,258) , έχει αποδειχθεί ότι η εκδήλωση τους αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (59,235,236). Επίσης, οι νευρολογικές παθήσεις, και συγκεκριμένα η άνοια βρέθηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου υποτροπής του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(243,259). Οι ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές εκδηλώνουν συχνότερα ΑΕΕ, νόσο Parkinson, επιληψία, άνοια και σκλήρυνση κατά πλάκας. Το ΑΕΕ ήταν η συχνότερη καταγραφόμενη νευρολογική πάθηση στη δική μας μελέτη (11.8%). Σύμφωνα με τη μελέτη μεταανάλυσης του Lai et al οι ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έχουν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ πριν την εκδήλωση της δερματικής νόσου(74). Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δεν έχει

διευκρινιστεί. Το BP180, ένας από τους δύο κύριους αντιγονικούς στόχους του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς εκτός από το δέρμα εκφράζεται και στο νευρικό ιστό(260,261). Ισομορφές του BP230, έχουν βρεθεί εκτός από τα επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος και στα νευρικά κύτταρα(77). Οι νευρολογικές παθήσεις προκαλούν φλεγμονή στο νευρικό ιστό, η οποία πιθανά να εκθέτει τα αντιγόνα του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και να οδηγεί σε διασταυρούμενη ανοσολογική αντίδραση μεταξύ των επιθηλιακών και νευρικών ισομορφών του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και τελικά εκδήλωση δερματικής νόσου(75,76).

Κάθε ασθενής λάμβανε κατά μέσο όρο 4.4 φάρμακα, 1.7 φορές περισσότερα από αυτά που κατέγραψε ο Tan et al(262).Οι β-αναστολείς, τα διουρητικά της αγκύλης, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, οι αναστολείς HMC-CoA αναγωγής και οι αναστολείς DDP-4 ήταν τα συχνότερα λαμβανόμενα φάρμακα στη δική μας μελέτη. Πάνω από 50 φάρμακα μέχρι σήμερα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Τα διουρητικά, τα αντιβιοτικά, τα αντιυπερτασικά, τα εμβόλια, οι αναστολείς TNF-α, η PUVA θεραπεία, οι αναστολείς DDP-4 και οι ανοσοθεραπείες με αναστολείς PD1 και PDL1 έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(90,263–265). Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από κλινικά περιστατικά και μικρές σειρές ασθενών.

Ο Lloyd-Laveri et al σε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων κατέγραψε τα διουρητικά αγκύλης ως τα συχνότερα λαμβανόμενα φάρμακα από ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές(266). Τα διουρητικά της αγκύλης ανήκουν στην ομάδα των θειούχων φαρμάκων και έχουν ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Οι μεταβολίτες τους, οι θειόλες δρουν ως απτίνες αλλάζουν την

αντιγονικότητα της διαυγούς μεμβράνης και εκλύουν την παραγωγή αντισωμάτων οδηγώντας στην εκδήλωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(246).

Οι αναστολείς DDP-4, που χορηγούνται για την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, και κυρίως η βινταγλιπτίνη, αποτελούν την πιο καλά μελετημένη κατηγορία φαρμάκων , καθώς έχει φανεί ότι αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εκδήλωσης πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(237,267–270). Ενδιαφέρον προκαλούν οι διαφορές στο φαινότυπο, την ιστολογική εικόνα και το ανοσολογικό προφίλ που παρατηρούνται στο επαγόμενο από γλιπτίνες πομφολυγώδες πεμφιγοειδές μεταξύ Ασιατών και Ευρωπαίων ασθενών. Οι Ιάπωνες ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές οφειλόμενο στη χορήγηση DDP-4 αναστολέων εμφανίζουν συχνότερα τη μη φλεγμονώδη κλινική μορφή πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και στον ορό τους ανευρίσκονται λιγότερο συχνά αυτοαντισώματα έναντι του BP180-NC16A (116,271). Στην Ευρώπη, η Fania et al(272) σε μια μελέτη 5 ασθενών κατέγραψε σε όλους τη φλεγμονώδη μορφή και αυτοαντισώματα έναντι του BP180- NC16A, ενώ η Patsatsi et al(273) και η García-Díez et al(274) δεν βρήκαν καμία διαφορά στην κλινική και ανοσολογική εικόνα του επαγόμενου από DDP-4 αναστολείς και μη επαγόμενου από DDP-4 αναστολείς πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Όσον αφορά την ιστολογική εικόνα , στους Ιάπωνες ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές σχετιζόμενο με γλιπτίνες βρέθηκε μειωμένος αριθμός ηωσινόφιλων στο δέρμα(275), ενώ η Patsatsi δεν κατέγραψε διαφορά μεταξύ του επαγόμενου από DDP-4 αναστολείς και μη επαγόμενου από DDP-4 αναστολείς πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Οι διαφορές αυτές οφείλονται πιθανά σε γενετικές διαφορές μεταξύ των δύο πληθυσμών. Ο Ujiie et al (82) βρήκε πως Ιάπωνες ασθενείς με

επαγόμενο από DDP-4 αναστολείς πομφολυγώδες πεμφιγοειδές εκφράζουν συχνότερα το HLA-DQB1*03:01.Ο παθογενετικός μηχανισμός με τον οποίο οι γλιπτίνες επάγουν την εκδήλωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς μοιάζει περίπλοκος. Μια πιθανή εξήγηση αποτελεί το φαινόμενο επέκτασης επιτόπου, μέσω του οποίου σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα αναπτύσσονται IgG, IgE, IgA αυτοαντισώματα, εναντίον πολλών και διαφορετικών περιοχών του αντιγόνου BP180 εκτός του NC16A, ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός μένει να ερευνηθεί(272,276,277).

Μελέτες έχουν δείξει πως η χορήγηση στατινών δρα προστατευτικά καθώς μειώνει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές(59,278). Σε μια πρόσφατη μελέτη της ομάδας μας βρήκαμε πως οι στατίνες πιθανά μειώνουν και τον κίνδυνο εκδήλωσης πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, παρατήρηση που ανακοινώνεται πρώτη φορά(279). Οι αναστολείς 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) αναγωγάσης εκτός από τη μείωση του αθηρωματικού κινδύνου και τη ρύθμιση των λιπιδίων, έχουν και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Για το λόγο αυτό έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση διάφορων δερματικών παθήσεων, όπως η λεύκη, η ψωρίαση, η δερματίτιδα, η γυροειδής αλωπεκία, ο ύποξυς ερυθρηματώδης λύκος(280–282). Οι στατίνες ασκούν την αντιφλεγμονώδη δράση τους μέσω της αναστολής της έκφρασης διαφόρων μορίων προσκόλλησης, όπως το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1 (ICAM-1), το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην χημειοταξία των ηωσινόφιλων στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές(283,284) και της παραγωγής κυτοκινών, όπως TNF-α, INF-γ, IL-6, IL-8, οι οποίες έχουν ανευρεθεί σε υψηλά επίπεδα τόσο στον ορό των ασθενών με

πομφολυγώδες πεμφιγοειδές όσο και στο υγρό των φυσαλίδων(280,285). Αναστέλλοντας την παραγωγή κυτοκινών, που εμπλέκονται στην παθογένεια του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και εμποδίζοντας την ιστική λευκοκυτταρική διήθηση, οι στατίνες μπλοκάρουν κάποιο μονοπάτι της φλεγμονώδους διεργασίας του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς(109).

Οι συννοσηρότητες που έχουν καταγραφεί στους ασθενείς με κοινή πέμφιγα είναι πολυάριθμες. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται είτε από μικρές σειρές ασθενών-μαρτύρων είτε από μελέτες που αφορούν στην ομάδα της πέμφιγας. Η πέμφιγα έχει συσχετιστεί με αιματολογικές κακοήθειες, νευρολογικές διαταραχές, ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου(286–289). Τα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και ο συστηματικός ερυθρεμάτης αποτελούν την πιο συχνή και καλά μελετημένη συννοσηρότητα στην ομάδα της πέμφιγας(10,290,291). Στην παρούσα μελέτη οι καρδιαγγειακές παθήσεις (55%), και κυρίως η αρτηριακή υπέρταση (35%), ήταν η συχνότερη καταγραφόμενη χρόνια πάθηση, ακολουθούμενη από τη δυσλιπιδαιμία (40%), το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (35%), την κατάθλιψη (25%) και τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (20%).

Η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II έχουν περιγραφεί σε αρκετές μελέτες ως οι συχνότερες χρόνιες παθήσεις σε ασθενείς με πέμφιγα(180,198,204,292). Στην αναδρομική μελέτη ασθενών με κοινή πέμφιγα των Baum et al(180) η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούσαν τις συχνότερα καταγεγραμμένες παθήσεις. Επίσης η Michailidou et al κατέγραψε αυξημένη επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης και του σακχαρώδους

διαβήτη στους ασθενείς με κοινή πέμφιγα(204). Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση ο Phan et al κατέγραψε σημαντική συσχέτιση της πέμφιγας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II(293). Ο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός παραμένει άγνωστος.

Η συσχέτιση της πέμφιγας με τη δυσλιπιδαιμία περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Wohl et al(294) , όπου σε μελέτη ασθενών μαρτύρων καταγράφηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στις τιμές ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στους ασθενείς με φυλλώδη πέμφιγα . Η συσχέτιση αυτή ωστόσο αποδυναμώθηκε στατιστικά μετά από προσαρμογή της λαμβανόμενης δόσης κορτικοστεροειδών. Στατιστικά σημαντική αύξηση στις τιμές λιπιδίων (τριγλυκερίδια, ολική χοληστερόλη, LDL, HDL) καταγράφηκε σε 113 ασθενείς με κοινή πέμφιγα όταν συγκρίθηκαν με υγιείς μάρτυρες(295). Στη μελέτη αυτή δεν συμμετείχαν ασθενείς που λάμβαναν συστηματικά κορτικοστεροειδή.

Η κοινή πέμφιγα , όπως συμβαίνει σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος προκαλεί μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ και επιταχύνει τη φλεγμονώδη διαδικασία της αθηρογένεσης. Οι αυξημένες τιμές λιπιδίων προκαλούν βλάβη και δυσλειτουργία στο ενδοθήλιο, οξείδωση της LDL (OxLDL). Η OxLDL οδηγεί σε έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 (ICAM-1) ,απελευθέρωση κυτοκινών και χημειοκινών όπως ο TNF- α , η IL-1 β και ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής με αποτέλεσμα τον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών(296,297). Η αθηροσκλήρωση σε ασθενείς με χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η καρδιαγγειακή νόσος σε ασθενείς με πέμφιγα αυξάνει τη θνητότητα τους (298–300).

Η κατάθλιψη αποτελεί την συχνότερα καταγραφόμενη ψυχιατρική διαταραχή σε ασθενείς με πέμφιγα. Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων ο Wohl et al(301) παρατήρησε πως η κατάθλιψη αποτελούσε τη συχνότερη συννοσηρότητα σε ασθενείς με πέμφιγα. Ο Hsu et al(302) παρατήρησε πως οι γυναίκες ασθενείς με πέμφιγα είχαν 1.98 φορές περισσότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν κατάθλιψη. Αν η κατάθλιψη πυροδοτεί την πέμφιγα ή η εκδήλωση της πέμφιγας προκαλεί κατάθλιψη μένει να διευκρινιστεί.

Κάθε ασθενής με κοινή πέμφιγα λάμβανε κατά μέσο όρο 3.05 ± 3 φάρμακα,. Οι β-αναστολείς, οι ACE αναστολείς/θειαζιδικά διουρητικά, , οι αναστολείς HMC-CoA αναγωγής και οι σουλφονουλουρίες ήταν τα συχνότερα λαμβανόμενα φάρμακα στη δική μας μελέτη.

Πολυάριθμα είναι τα φάρμακα που έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση πέμφιγας. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από μεμονωμένα κλινικά περιστατικά. Βάση της χημικής δομής τους διακρίνονται σε 4 ομάδες: α)αυτά που στο μόριο τους περιέχουν θειόλες (thiol drugs ή -SH),όπως η πενικιλλαμίνη και η καπτοπρίλη β) αυτά που περιέχουν φαινόλες (phenol drugs), όπως η ασπιρίνη, η ριφαμπικίνη γ)αυτά που περιέχουν αμίδες, όπως η εναλαπρίλη, η καρντεσάνη και οι κεφαλοσπορίνες και δ) αυτά που δεν περιέχουν καμία από τις παραπάνω ομάδες (non thiol-non phenol drugs), όπως οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (12–15). Υπάρχουν επίσης αναφορές για την εφαρμογή

τοπικών φαρμάκων που περιέχουν φαινόλες ή θειόλες και μπορεί να προκαλέσουν πέμφιγα(16).

Οι αΜΕΑ αποτελούν την πιο καλά μελετημένη ομάδα φαρμάκων που έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση πέμφιγας(303–306). Η καπτοπρίλη , η οποία στο μόριο της περιέχει θειόλη, προκαλεί βιοχημική και ανοσολογική ακανθόλυση οδηγώντας στο σχηματισμό ενδοεπιδερμικής πομφόλυγας(22). Η εναλαπρίλη, αν και στο μόριο της δεν περιέχει υδροθειομάδα (-SH), έχει βρεθεί in vitro να προκαλεί ισχυρή ακανθόλυση (145). Είναι η πρώτη φορά που τα θειαζιδικά διουρητικά σε συνδυασμό με τους αΜΕΑ καταγράφονται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με κοινή πέμφιγα. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει μόνο 1 κλινικό περιστατικό στο οποίο η λήψη θειαζιδικού διουρητικού και β-αναστολέα ενοχοποιήθηκε για την πρόκληση ερυθροδερμικής φυλλώδους πέμφιγας(308).

Ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν για τη συσχέτιση της εκδήλωσης πέμφιγας και της λήψης αντιδιαβητικών δισκίων. Οι αναφορές προέρχονται από μεμονωμένα κλινικά περιστατικά στα οποία η εκδήλωση της πέμφιγας σχετίστηκε με την λήψη σουλφονουρίας (309,310) και αναστολέων DDP-4(311,312). Ο παθογενετικός μηχανισμός δεν έχει διερευνηθεί.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μόλις 2 κλινικά περιστατικά στα οποία οι β-αναστολείς ενοχοποιήθηκαν για την εκδήλωση πέμφιγας(313,314).

Περιορισμοί αυτής της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός ασθενών και η αναδρομική καταγραφή των δεδομένων από ιατρικά αρχεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα καταγράφονται με αυξημένη συχνότητα τα τελευταία χρόνια, όπως παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη. Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και η κοινή πέμφιγα ήταν οι συχνότερες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες στους ασθενείς της Κεντρικής Ελλάδας. Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές αποτελεί κυρίως νόσο των ηλικιωμένων καθώς η επίπτωση του αυξάνεται με την ηλικία και καταγράφεται υψηλότερη σε άνδρες άνω των 80 ετών. Αντίθετα η κοινή πέμφιγα παρουσιάζει διπλή ηλικιακή κατανομή, καθώς παρατηρείται συχνότερα κατά την 5^η δεκαετία της ζωής και σε ασθενείς άνω των 70 ετών. Στους ασθενείς και των 2 δερματοπαθειών καταγράφηκε πολυφαρμακία και πολλαπλές συννοσηρότητες. Οι πολυάριθμες συστηματικές παθήσεις και η λήψη πολλαπλών φαρμάκων έχουν αναγνωριστεί ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την αύξηση της θνητότητας σε ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, ωστόσο είναι η πρώτη φορά που καταγράφονται σε ασθενείς με κοινή πέμφιγα. Η αναγνώριση των συννοσηροτήτων και των φαρμάκων που έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση πομφολυγωδών νοσημάτων μπορεί να οδηγήσει στην έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση των πομφολυγωδών δερματοπαθειών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol*. 2011 Aug;29(4):432–6.
2. Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilai A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmun Rev*. 2014 May;13(4–5):482–9.
3. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255–70.
4. Sticherling M, Erfurt-Berge C. Autoimmune blistering diseases of the skin. *Autoimmun Rev*. 2012 Jan;11(3):226–30.
5. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011 Oct;9(10):844–56; quiz 857.
6. Vodo D, Sarig O, Sprecher E. The Genetics of Pemphigus Vulgaris. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2018 Aug 14 [cited 2020 Mar 29];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6102399/>
7. Ar A, Ej Y, K K, R W, G N, Z A, et al. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Oct 1;87(19):7658–62.
8. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):882–94.
9. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr;145(4):1031–47.
10. Parameswaran A, Attwood K, Sato R, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes. *Br J Dermatol*. 2015 Mar;172(3):729–38.
11. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res*. 2018 Mar;310(2):95–106.
12. Goldberg I, Kashman Y, Brenner S. The induction of pemphigus by phenol drugs. *Int J Dermatol*. 1999 Dec;38(12):888–92.
13. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*. 1998 Jun;16(3):393–7.
14. Saito Y, Hayashi S, Yamauchi A, Okamoto M, Kaminaga T, Hamasaki Y, et al. Tracing the origins of active amide group-positive drug-induced pemphigus vulgaris along the Silk Road: a case report of candesartan-induced pemphigus vulgaris and review of nonthiol drug-induced pemphigus. *Int J Dermatol*. 2018 Nov;57(11):e131–4.
15. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*. 2011 Aug;29(4):455–7.

16. Brenner S, Srebrnik A, Goldberg I. Pemphigus can be induced by topical phenol as well as by foods and drugs that contain phenols or thiols. *J Cosmet Dermatol*. 2003 Jul;2(3-4):161-5.
17. Mobini N, Razzaque Ahmed A. Immunogenetics of drug-induced bullous diseases. *Clinics in Dermatology*. 1993 Oct 1;11(4):449-60.
18. Ruocco V, De Angelis E, Lombardi ML. Drug-induced pemphigus. II. Pathomechanisms and experimental investigations. *Clin Dermatol*. 1993 Dec;11(4):507-13.
19. Newby CS, Barr RM, Greaves MW, Mallet AI. Cytokine release and cytotoxicity in human keratinocytes and fibroblasts induced by phenols and sodium dodecyl sulfate. *J Invest Dermatol*. 2000 Aug;115(2):292-8.
20. Feliciani C, Toto P, Amerio P, Pour SM, Coscione G, Shivji G, et al. In vitro and in vivo expression of interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha mRNA in pemphigus vulgaris: interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha are involved in acantholysis. *J Invest Dermatol*. 2000 Jan;114(1):71-7.
21. Brenner S, Ruocco V, Ruocco E, Srebrnik A, Goldberg I. A possible mechanism for phenol-induced pemphigus. *Skinmed*. 2006 Feb;5(1):25-6; quiz 27-8.
22. Korman NJ, Eyre RW, Zone J, Stanley JR. Drug-induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complexes are present in penicillamine and captopril-induced pemphigus. *J Invest Dermatol*. 1991 Feb;96(2):273-6.
23. Landau M, Brenner S. Histopathologic findings in drug-induced pemphigus. *Am J Dermatopathol*. 1997 Aug;19(4):411-4.
24. Yoshimura K, Ishii N, Hamada T, Abe T, Ono F, Hashikawa K, et al. Clinical and immunological profiles in 17 Japanese patients with drug-induced pemphigus studied at Kurume University. *Br J Dermatol*. 2014 Sep;171(3):544-53.
25. Brenner S, Bialy-Golan A, Anhalt GJ. Recognition of pemphigus antigens in drug-induced pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jun;36(6 Pt 1):919-23.
26. Wolf R, Tamir A, Brenner S. Drug-induced versus drug-triggered pemphigus. *Dermatologica*. 1991;182(4):207-10.
27. Waschke J, Spindler V. Desmosomes and extradesmosomal adhesive signaling contacts in pemphigus. *Med Res Rev*. 2014 Nov;34(6):1127-45.
28. Brooke MA, Nitoiu D, Kelsell DP. Cell-cell connectivity: desmosomes and disease. *J Pathol*. 2012 Jan;226(2):158-71.
29. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest*. 1999 Feb;103(4):461-8.
30. Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar;132(3 Pt 2):776-84.

31. Evangelista F, Dasher DA, Diaz LA, Prisyanyh PS, Li N. E-cadherin is an additional immunological target for pemphigus autoantibodies. *J Invest Dermatol.* 2008 Jul;128(7):1710–8.
32. Mao X, Nagler AR, Farber SA, Choi EJ, Jackson LH, Leiferman KM, et al. Autoimmunity to desmocollin 3 in pemphigus vulgaris. *Am J Pathol.* 2010 Dec;177(6):2724–30.
33. Rafei D, Müller R, Ishii N, Llamazares M, Hashimoto T, Hertl M, et al. IgG Autoantibodies Against Desmocollin 3 in Pemphigus Sera Induce Loss of Keratinocyte Adhesion. *Am J Pathol.* 2011 Feb;178(2):718–23.
34. Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Non-Desmoglein Antibodies in Patients With Pemphigus Vulgaris. *Front Immunol.* 2018;9:1190.
35. Amber KT, Staropoli P, Shiman MI, Elgart GW, Hertl M. Autoreactive T cells in the immune pathogenesis of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol.* 2013 Nov;22(11):699–704.
36. Lotti R, Shu E, Petrachi T, Marconi A, Palazzo E, Quadri M, et al. Soluble Fas Ligand Is Essential for Blister Formation in Pemphigus. *Front Immunol.* 2018 Feb 26;9:370.
37. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Feb;54(1):1–25.
38. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Sep;34(9):1900–13.
39. Monshi B, Marker M, Feichtinger H, Schmid G, Kriehuber E, Födinger D, et al. Pemphigus vegetans--immunopathological findings in a rare variant of pemphigus vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010 Mar;8(3):179–83.
40. Ahmed AR, Blose DA. Pemphigus vegetans. Neumann type and Hallopeau type. *Int J Dermatol.* 1984 Mar;23(2):135–41.
41. Aoki V, Rivitti EA, Diaz LA. Update on Fogo Selvagem, an Endemic Form of Pemphigus Foliaceus. *J Dermatol.* 2015 Jan;42(1):18–26.
42. Bystryj J-C, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet.* 2005 Jul 2;366(9479):61–73.
43. Kitagawa C, Nakajima K, Aoyama Y, Fujioka A, Nakajima H, Tarutani M, et al. A typical case of paraneoplastic pemphigus without detection of malignancy: effectiveness of plasma exchange. *Acta Derm Venereol.* 2014 May;94(3):359–61.
44. Kartan S, Shi VY, Clark AK, Chan LS. Paraneoplastic Pemphigus and Autoimmune Blistering Diseases Associated with Neoplasm: Characteristics, Diagnosis, Associated Neoplasms, Proposed Pathogenesis, Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Feb;18(1):105–26.
45. Poot AM, Diercks GFH, Kramer D, Schepens I, Klunder G, Hashimoto T, et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* 2013 Nov;169(5):1016–24.

46. Rashid H, Lamberts A, Diercks GFH, Pas HH, Meijer JM, Bolling MC, et al. Oral Lesions in Autoimmune Bullous Diseases: An Overview of Clinical Characteristics and Diagnostic Algorithm. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Dec;20(6):847–61.
47. Hashimoto T, Kiyokawa C, Mori O, Miyasato M, Chidgey MA, Garrod DR, et al. Human desmocollin 1 (Dsc1) is an autoantigen for the subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus. *J Invest Dermatol*. 1997 Aug;109(2):127–31.
48. Kárpáti S, Amagai M, Liu WL, Dmochowski M, Hashimoto T, Horváth A. Identification of desmoglein 1 as autoantigen in a patient with intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis type of IgA pemphigus. *Exp Dermatol*. 2000 Jun;9(3):224–8.
49. Yasuda H, Kobayashi H, Hashimoto T, Itoh K, Yamane M, Nakamura J. Subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus: demonstration of autoantibodies to desmocollin-1 and clinical review. *Br J Dermatol*. 2000 Jul;143(1):144–8.
50. Costa LMC, Cappel MA, Keeling JH. Clinical, pathologic, and immunologic features of pemphigus herpetiformis: a literature review and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*. 2019 Sep;58(9):997–1007.
51. Kasperkiewicz M, Kowalewski C, Jabłońska S. Pemphigus herpetiformis: from first description until now. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Apr;70(4):780–7.
52. Jindal A, Rao R, Bhogal BS. Advanced Diagnostic Techniques in Autoimmune Bullous Diseases. *Indian J Dermatol*. 2017;62(3):268–78.
53. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol*. 2001 Apr;144(4):775–80.
54. Schmidt E, Dähnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol*. 2010 May;19(5):458–63.
55. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011 Nov;9(11):927–47.
56. van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018 Sep;16(9):1077–91.
57. Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res*. 2015 May;307(4):291–8.
58. Daniel BS, Murrell DF. Review of Autoimmune Blistering Diseases: the Pemphigoid diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 May 13;
59. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar;131(3):637–43.

60. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:220.
61. della Torre R, Combescure C, Cortés B, Marazza G, Beltraminelli H, Naldi L, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: a prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol*. 2012 Nov;167(5):1111–7.
62. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin*. 2011 Jul;29(3):427–38, viii–ix.
63. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*. 2012 Aug;132(8):1998–2004.
64. Rzyany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol*. 2002 Jul;138(7):903–8.
65. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Enginger V, Bernard P. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1998 Apr;134(4):465–9.
66. Balestri R, Magnano M, La Placa M, Patrizi A, Angileri L, Tengattini V, et al. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. *J Dermatol*. 2016 Feb;43(2):125–33.
67. Ong E, Goldacre R, Hoang U, Sinclair R, Goldacre M. Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: an English national record linkage study, 1999-2011. *Arch Dermatol Res*. 2014 Jan;306(1):75–80.
68. Chen CT, Hu HY, Chang YT, Li CP, Wu CY. Cancer is not a risk factor for bullous pemphigoid: 10-year population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2019 Mar;180(3):553–8.
69. Lindelöf B, Islam N, Eklund G, Åfors L. Pemphigoid and Cancer. *Archives of Dermatology*. 1990 Jan 1;126(1):66–8.
70. Association of Bullous Pemphigoid and Malignant Neoplasms | *Dermatology* | JAMA Dermatology | JAMA Network [Internet]. [cited 2020 May 10]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2110015>
71. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, Leshem YA, Taha O, Gdalevich M, et al. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):691–9.
72. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol*. 2015 May;135(5):1445–7.
73. Papakonstantinou E, Limberg MM, Gehring M, Kotnik N, Kapp A, Gibbs BF, et al. Neurological disorders are associated with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 May;33(5):925–9.

74. Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Dec;30(12):2007–15.
75. Chen J, Li L, Chen J, Zeng Y, Xu H, Song Y, et al. Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain. *Gerontology*. 2011;57(3):211–6.
76. Seppänen A. Collagen XVII: a shared antigen in neurodermatological interactions? *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:240570.
77. Laffitte E, Burkhard PR, Fontao L, Jaunin F, Saurat J-H, Chofflon M, et al. Bullous pemphigoid antigen 1 isoforms: potential new target autoantigens in multiple sclerosis? *Br J Dermatol*. 2005 Mar;152(3):537–40.
78. Ho Y-H, Hu H-Y, Chang Y-T, Li C-P, Wu C-Y. Psoriasis is associated with increased risk of bullous pemphigoid: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *J Dermatol*. 2019 Jul;46(7):604–9.
79. Kridin K, Bergman R. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Aug;77(2):370–2.
80. Fang H, Shen S, Zheng X, Dang E, Zhang J, Shao S, et al. Association of HLA class I and class II alleles with bullous pemphigoid in Chinese Hans. *J Dermatol Sci*. 2018 Mar;89(3):258–62.
81. Yang M, Wu H, Zhao M, Chang C, Lu Q. The pathogenesis of bullous skin diseases. *J Transl Autoimmun*. 2019 Dec;2:100014.
82. Ujiie H, Muramatsu K, Mushiroda T, Ozeki T, Miyoshi H, Iwata H, et al. HLA-DQB1*03:01 as a Biomarker for Genetic Susceptibility to Bullous Pemphigoid Induced by DPP-4 Inhibitors. *J Invest Dermatol*. 2018;138(5):1201–4.
83. Hirose M, Schilf P, Benoit S, Eming R, Gläser R, Homey B, et al. Polymorphisms in the mitochondrially encoded ATP synthase 8 gene are associated with susceptibility to bullous pemphigoid in the German population. *Exp Dermatol*. 2015 Sep;24(9):715–7.
84. Chang YT, Liu HN, Yu CW, Lin MW, Huang CH, Chen CC, et al. Cytokine gene polymorphisms in bullous pemphigoid in a Chinese population. *Br J Dermatol*. 2006 Jan;154(1):79–84.
85. Isohashi F, Konishi K, Umegaki N, Tanei T, Koizumi M, Yoshioka Y. A case of bullous pemphigoid exacerbated by irradiation after breast conservative radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Jun;41(6):811–3.
86. Sacher C, König C, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Bullous pemphigoid in a patient treated with UVA-1 phototherapy for disseminated morphea. *Dermatology*. 2001;202(1):54–7.
87. Rakvit P, Kerr AC, Ibbotson SH. Localized bullous pemphigoid induced by photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011 Oct;27(5):251–3.

88. Dănescu S, Chiorean R, Macovei V, Sitaru C, Baican A. Role of physical factors in the pathogenesis of bullous pemphigoid: Case report series and a comprehensive review of the published work. *J Dermatol*. 2016 Feb;43(2):134–40.
89. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013 Aug;31(4):391–9.
90. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Sep;28(9):1133–40.
91. Chijiwa C, Takeoka S, Kamata M, Tateishi M, Fukaya S, Hayashi K, et al. Decrease in eosinophils infiltrating into the skin of patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-related bullous pemphigoid. *J Dermatol*. 2018 May;45(5):596–9.
92. Nishie W. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: a recently recognized autoimmune blistering disease with unique clinical, immunological and genetic characteristics. *Immunol Med*. 2019 Jun 6;1–7.
93. Giudice GJ, Emery DJ, Diaz LA. Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J Invest Dermatol*. 1992 Sep;99(3):243–50.
94. Zillikens D. BP180 as the common autoantigen in blistering diseases with different clinical phenotypes. *Keio J Med*. 2002 Mar;51(1):21–8.
95. Giudice GJ, Emery DJ, Zelickson BD, Anhalt GJ, Liu Z, Diaz LA. Bullous pemphigoid and herpes gestationis autoantibodies recognize a common non-collagenous site on the BP180 ectodomain. *J Immunol*. 1993 Nov 15;151(10):5742–50.
96. Christophoridis S, Büdinger L, Borradori L, Hunziker T, Merk HF, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol*. 2000 Aug;143(2):349–55.
97. Döpp R, Schmidt E, Chimanovitch I, Leverkus M, Bröcker EB, Zillikens D. IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in Bullous pemphigoid: serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Apr;42(4):577–83.
98. Patients with bullous pemphigoid and linear IgA disease show a dual IgA and IgG autoimmune response to BP180 - PubMed [Internet]. [cited 2021 Sep 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11040070/>
99. Liu Y, Li L, Xia Y. BP180 Is Critical in the Autoimmunity of Bullous Pemphigoid. *Front Immunol*. 2017;8:1752.
100. Patsatsi A, Kyriakou A, Pavlitou-Tsiontsi A, Giannakou A, Sotiriadis D. Association of autoantibodies to BP180 with disease activity in Greek patients with bullous pemphigoid. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:854795.
101. Daneshpazhooh M, Ghiasi M, Lajevardi V, Nasiri N, Balighi K, Teimourpour A, et al. BPDAl and ABSIS correlate with serum anti-BP180 NC16A IgG but not with anti-BP230 IgG in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res*. 2018 Apr;310(3):255–9.

102. Saniklidou AH, Tighe PJ, Fairclough LC, Todd I. IgE autoantibodies and their association with the disease activity and phenotype in bullous pemphigoid: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2018 Jan;310(1):11–28.
103. Asbrink E, Hovmark A. Serum IgE levels in patients with bullous pemphigoid and its correlation to the activity of the disease and anti-basement membrane zone antibodies. *Acta Derm Venereol.* 1984;64(3):243–6.
104. Turcan I, Jonkman MF. Structure of Hemidesmosomes and the Epidermal Basement Membrane Zone. In: Jonkman MF, editor. *Autoimmune Bullous Diseases: Text and Review* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2021 Oct 3]. p. 113–7. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-23754-1_13
105. Delaporte E, Dubost-Brama A, Ghohestani R, Nicolas JF, Neyrinck JL, Bergoend H, et al. IgE autoantibodies directed against the major bullous pemphigoid antigen in patients with a severe form of pemphigoid. *J Immunol.* 1996 Oct 15;157(8):3642–7.
106. Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, et al. Detection of IgE autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2017 Jul;177(1):141–51.
107. Genovese G, Di Zenzo G, Cozzani E, Berti E, Cugno M, Marzano AV. New Insights Into the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid: 2019 Update. *Front Immunol.* 2019;10:1506.
108. Romeijn TR, Jonkman MF, Knoppers C, Pas HH, Diercks GFH. Complement in Bullous Pemphigoid: Results from a Large Observational Study. *Br J Dermatol.* 2017 Feb;176(2):517–9.
109. Nishie W. Update on the pathogenesis of bullous pemphigoid: an autoantibody-mediated blistering disease targeting collagen XVII. *J Dermatol Sci.* 2014 Mar;73(3):179–86.
110. Dainichi T, Nishie W, Yamagami Y, Sonobe H, Ujiie H, Kaku Y, et al. Bullous pemphigoid suggestive of complement-independent blister formation with anti-BP180 IgG4 autoantibodies. *Br J Dermatol.* 2016 Jul;175(1):187–90.
111. Ujiie H, Sasaoka T, Izumi K, Nishie W, Shinkuma S, Natsuga K, et al. Bullous pemphigoid autoantibodies directly induce blister formation without complement activation. *J Immunol.* 2014 Nov 1;193(9):4415–28.
112. Fairley JA, Bream M, Fullenkamp C, Syrbu S, Chen M, Messingham KN. Missing the target: Characterization of bullous pemphigoid patients who are negative using the BP180 enzyme-linked immunosorbant assay. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Mar;68(3):395–403.
113. Nakama K, Koga H, Ishii N, Ohata C, Hashimoto T, Nakama T. Clinical and Immunological Profiles of 14 Patients With Bullous Pemphigoid Without IgG Autoantibodies to the BP180 NC16A Domain. *JAMA Dermatology.* 2018 Mar 1;154(3):347–50.
114. Mahmoudi H, Toosi R, Kamyab K, Zillikens D, Schmidt E, Daneshpazhooh M. Bullous pemphigoid with linear lesions and antibodies exclusively against the soluble ectodomain of BP180 (LAD-1). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 Sep;17(9):933–5.

115. Sadik CD, Langan EA, Grätz V, Zillikens D, Terheyden P. Checkpoint Inhibition May Trigger the Rare Variant of Anti-LAD-1 IgG-Positive, Anti-BP180 NC16A IgG-Negative Bullous Pemphigoid. *Front Immunol.* 2019;10:1934.
116. Izumi K, Nishie W, Mai Y, Wada M, Natsuga K, Ujiie H, et al. Autoantibody Profile Differentiates between Inflammatory and Noninflammatory Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2201–10.
117. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Calabresi V, Fontao L, Hofmann SC, Lacour J-P, et al. Demonstration of epitope-spreading phenomena in bullous pemphigoid: results of a prospective multicenter study. *J Invest Dermatol.* 2011 Nov;131(11):2271–80.
118. Hashimoto T, Tsuruta D, Dainichi T, Hamada T, Furumura M, Ishii N. Demonstration of epitope spreading in bullous pemphigoid: results of a prospective multicenter study. *J Invest Dermatol.* 2011 Nov;131(11):2175–7.
119. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol.* 2015 Apr;172(4):867–77.
120. Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, Yunis JJ, Morton ED, Bhol K, et al. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1* 0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Aug 6;93(16):8569–71.
121. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet.* 2013 Jan 26;381(9863):320–32.
122. Rousselle P, Michopoulou A. Laminin 332 in junctional epidermolysis and as autoantigen in mucous membrane pemphigoid (Part I -Chapter 9). In: Murrell DF, editor. *Blistering Diseases Clinical Features, Pathogenesis, Treatment [Internet].* Springer Berlin Heidelberg; 2015 [cited 2021 Sep 20]. p. 91–102. Available from: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03194856>
123. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Coté T, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet.* 2001 Jun 9;357(9271):1850–1.
124. Vassileva S, Drenovska K, Manuelyan K. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol.* 2014 Jun;32(3):364–75.
125. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002 Mar;138(3):370–9.
126. Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, Khumalo N. Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD004056.
127. Letko E, Miserocchi E, Daoud YJ, Christen W, Foster CS, Ahmed AR. A nonrandomized comparison of the clinical outcome of ocular involvement in patients with mucous membrane (cicatricial) pemphigoid between conventional immunosuppressive and intravenous immunoglobulin therapies. *Clin Immunol.* 2004 Jun;111(3):303–10.

128. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, Caux F, Pascal F, Doan S, et al. Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2011 Jul;147(7):843–9.
129. Venning VA. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2011 Jul;29(3):453–8, ix.
130. Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal B, Black MM. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Nov;19(5 Pt 1):792–805.
131. Dellavalle RP, Burch JM, Tayal S, Golitz LE, Fitzpatrick JE, Walsh P. Vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 May;48(5 Suppl):S56-57.
132. Dessie SA, Singh D, Dobariya V, Evans D, He P. A Case of Drug-induced Linear IgA Bullous Dermatitis. *Cureus [Internet]*. 2020 Mar 4 [cited 2021 Sep 20];12(3). Available from: <https://www.cureus.com/articles/28256-a-case-of-drug-induced-linear-iga-bullous-dermatosis>
133. Camilleri M, Pace JL. Linear IgA bullous dermatosis induced by piroxicam. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998 Jan;10(1):70–2.
134. Bouldin MB, Clowers-Webb HE, Davis JL, McEvoy MT, Davis MD. Naproxen-associated linear IgA bullous dermatosis: case report and review. *Mayo Clin Proc*. 2000 Sep;75(9):967–70.
135. Birnie AJ, Perkins W. A case of linear IgA disease occurring in a patient with colonic Crohn’s disease. *Br J Dermatol*. 2005 Nov;153(5):1050–2.
136. De Simone C, Guerriero C, Pellicano R. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Eur J Dermatol*. 1998 Feb;8(1):48–50.
137. Jacyk WK, Nagel GJ, van der Hoven AE. Linear IgA dermatosis and Hodgkin’s lymphoma--report of a case in an African and review of the literature. *J Dermatol*. 1990 Oct;17(10):633–7.
138. Usmani N, Baxter KF, Child JA, Sheehan-Dare R. Linear IgA disease in association with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 2004 Sep;151(3):710–1.
139. Godfrey K, Wojnarowska F, Leonard J. Linear IgA disease of adults: association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors. *Br J Dermatol*. 1990 Oct;123(4):447–52.
140. Marinkovich MP, Taylor TB, Keene DR, Burgeson RE, Zone JJ. LAD-1, the linear IgA bullous dermatosis autoantigen, is a novel 120-kDa anchoring filament protein synthesized by epidermal cells. *J Invest Dermatol*. 1996 Apr;106(4):734–8.
141. Zone JJ, Taylor TB, Kadunce DP, Meyer LJ. Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *J Clin Invest*. 1990 Mar;85(3):812–20.

142. Zillikens D, Herzele K, Georgi M, Schmidt E, Chimanovitch I, Schumann H, et al. Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP1801. *J Invest Dermatol*. 1999 Dec;113(6):947–53.
143. Ng SY, Venning VV. Management of linear IgA disease. *Dermatol Clin*. 2011 Oct;29(4):629–30.
144. Kárpáti S. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol*. 2012 Feb;30(1):56–9.
145. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med*. 2017 Feb;49(1):23–31.
146. Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 May 13;8:257–65.
147. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol*. 1995 Jan;131(1):48–52.
148. Zumelzu C, Le Roux-Villet C, Loiseau P, Busson M, Heller M, Aucouturier F, et al. Black patients of African descent and HLA-DRB1*15:03 frequency overrepresented in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol*. 2011 Dec;131(12):2386–93.
149. Daniel BS, Murrell DF. Review of autoimmune blistering diseases: the Pemphigoid diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Sep;33(9):1685–94.
150. Kridin K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations. *Immunol Res*. 2018;66(1):6–17.
151. Woodley DT, Briggaman RA, O’Keefe EJ, Inman AO, Queen LL, Gammon WR. Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med*. 1984 Apr 19;310(16):1007–13.
152. Chen M, Chan LS, Cai X, O’Toole EA, Sample JC, Woodley DT. Development of an ELISA for rapid detection of anti-type VII collagen autoantibodies in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol*. 1997 Jan;108(1):68–72.
153. Buijsrogge JJA, Diercks GFH, Pas HH, Jonkman MF. The many faces of epidermolysis bullosa acquisita after serration pattern analysis by direct immunofluorescence microscopy. *Br J Dermatol*. 2011 Jul;165(1):92–8.
154. Patel PM, Jones VA, Murray TN, Amber KT. A Review Comparing International Guidelines for the Management of Bullous Pemphigoid, Pemphigoid Gestationis, Mucous Membrane Pemphigoid, and Epidermolysis Bullosa Acquisita. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Aug;21(4):557–65.
155. Dainichi T, Koga H, Tsuji T, Ishii N, Ohyama B, Ueda A, et al. From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin gamma1 pemphigoid. *J Dermatol*. 2010 Mar;37(3):231–8.
156. Meijer JM, Diercks GFH, Schmidt E, Pas HH, Jonkman MF. Laboratory Diagnosis and Clinical Profile of Anti-p200 Pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 2016 Aug 1;152(8):897–904.

157. Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, Shimizu H, Mayer J, Rank CV, et al. A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basement membrane zone. *J Invest Dermatol*. 1996 Jun;106(6):1333–8.
158. Commin M-H, Schmidt E, Duvert-Lehembre S, Lasek A, Morice C, Estival J-L, et al. Clinical and immunological features and outcome of anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2016 Oct;175(4):776–81.
159. Dilling A, Rose C, Hashimoto T, Zillikens D, Shimanovich I. Anti-p200 pemphigoid: a novel autoimmune subepidermal blistering disease. *J Dermatol*. 2007 Jan;34(1):1–8.
160. Watt FM, Jones PH. Expression and function of the keratinocyte integrins. *Dev Suppl*. 1993;185–92.
161. Florea F, Koch M, Hashimoto T, Sitaru C. Autoimmunity against laminins. *Clin Immunol*. 2016 Sep;170:39–52.
162. Holmes RC, Black MM, Jurecka W, Dann J, James DC, Timlin D, et al. Clues to the aetiology and pathogenesis of herpes gestationis. *Br J Dermatol*. 1983 Aug;109(2):131–9.
163. Shornick JK, Bangert JL, Freeman RG, Gilliam JN. Herpes gestationis: clinical and histologic features of twenty-eight cases. *J Am Acad Dermatol*. 1983 Feb;8(2):214–24.
164. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*. 1999 Jul;24(4):255–9.
165. Intong LRA, Murrell DF. Pemphigoid gestationis: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin*. 2011 Jul;29(3):447–52, ix.
166. Giudice GJ, Emery DJ, Zelickson BD, Anhalt GJ, Liu Z, Diaz LA. Bullous pemphigoid and herpes gestationis autoantibodies recognize a common non-collagenous site on the BP180 ectodomain. *J Immunol*. 1993 Nov 15;151(10):5742–50.
167. Morrison LH, Labib RS, Zone JJ, Diaz LA, Anhalt GJ. Herpes gestationis autoantibodies recognize a 180-kD human epidermal antigen. *J Clin Invest*. 1988 Jun;81(6):2023–6.
168. Murakami H, Amagai M, Higashiyama M, Hashimoto K, Chorzelski TP, Bhogal BS, et al. Analysis of antigens recognized by autoantibodies in herpes gestationis. Usefulness of immunoblotting using a fusion protein representing an extracellular domain of the 180 kD bullous pemphigoid antigen. *J Dermatol Sci*. 1996 Nov;13(2):112–7.
169. Chimanovitch I, Schmidt E, Messer G, Döpp R, Partscht K, Bröcker EB, et al. IgG1 and IgG3 are the major immunoglobulin subclasses targeting epitopes within the NC16A domain of BP180 in pemphigoid gestationis. *J Invest Dermatol*. 1999 Jul;113(1):140–2.
170. Di Zenzo G, Calabresi V, Grosso F, Caproni M, Ruffelli M, Zambruno G. The intracellular and extracellular domains of BP180 antigen comprise novel epitopes targeted by pemphigoid gestationis autoantibodies. *J Invest Dermatol*. 2007 Apr;127(4):864–73.
171. Barreiro-Capurro A, Mascaró-Galy JM, Iranzo P. Retrospective study of the clinical, histologic, and immunologic features of epidermolysis bullosa acquisita in 9 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Dec;104(10):904–14.

172. Joly P, Courville P, Lok C, Bernard P, Saiag P, Dreno B, et al. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatology*. 2004;208(1):16–20.
173. Vodegel RM, de Jong MCJM, Meijer HJ, Weytingh MB, Pas HH, Jonkman MF. Enhanced diagnostic immunofluorescence using biopsies transported in saline. *BMC Dermatol*. 2004 Aug 27;4:10.
174. Pohla-Gubo G, Hintner H. Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases. *Dermatol Clin*. 2011 Jul;29(3):365–72, vii.
175. Goletz S, Zillikens D, Schmidt E. Structural proteins of the dermal-epidermal junction targeted by autoantibodies in pemphigoid diseases. *Exp Dermatol*. 2017 Dec;26(12):1154–62.
176. Gammon WR, Kowalewski C, Chorzelski TP, Kumar V, Briggaman RA, Beutner EH. Direct immunofluorescence studies of sodium chloride-separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Apr;22(4):664–70.
177. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Bullous pemphigoid: clinical practice guidelines. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 May;105(4):328–46.
178. Chang AY. Linear IgA Bullous Dermatitis. In: Rosenbach M, Wanat KA, Micheletti RG, Taylor LA, editors. *Inpatient Dermatology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2021 Oct 11]. p. 359–61. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-18449-4_72
179. Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. Immunofluorescence of Autoimmune Bullous Diseases. *Surg Pathol Clin*. 2017 Jun;10(2):505–12.
180. Baum S, Astman N, Berco E, Solomon M, Trau H, Barzilai A. Epidemiological data of 290 pemphigus vulgaris patients: a 29-year retrospective study. *Eur J Dermatol*. 2016 Aug 1;26(4):382–7.
181. Zillikens D, Wever S, Roth A, Weidenthaler-Barth B, Hashimoto T, Bröcker EB. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol*. 1995 Aug;131(8):957–8.
182. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):861–8.
183. Saleh MA. Pemphigus in the Arab world. *J Dermatol*. 2015 Jan;42(1):27–30.
184. Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol*. 2002 Sep;147(3):476–80.
185. Banihashemi M, Zabolinejad N, Vahabi S, Razavi HS. Survey of bullous pemphigoid disease in northern Iran. *Int J Dermatol*. 2015 Nov;54(11):1246–9.

186. Lings K, Bygum A. Linear IgA bullous dermatosis: a retrospective study of 23 patients in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2015 Apr;95(4):466–71.
187. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ.* 2008 Jul 9;337:a180.
188. Loget J, Barbe C, Duvert-Lehembre S, Bédane C, Maizières M, Joly P, et al. The Regibul Register: A Tool for Monitoring the Distribution and Incidence of Autoimmune Bullous Dermatoses in Three French Regions, 2010 to 2015. *Acta Derm Venereol.* 2018 Mar 13;98(3):380–1.
189. Laimer M, Pohla-Gubo G, Kraus L, Nischler E, Bauer JW, Ahlgrimm-Siess V, et al. Autoimmune bullous diseases in Austria. *Dermatol Clin.* 2011 Oct;29(4):691–8.
190. Milinković MV, Janković S, Medenica L, Nikolić M, Reljić V, Popadić S, et al. Incidence of autoimmune bullous diseases in Serbia: a 20-year retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Oct;14(10):995–1005.
191. Daneshpazhooch M, Chams-Davatchi C, Payandemehr P, Nassiri S, Valikhani M, Safai-Naraghi Z. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Iran: a 10-year review. *Int J Dermatol.* 2012 Jan;51(1):35–41.
192. Marinovic B, Lipozencic J, Jukic IL. Autoimmune blistering diseases: incidence and treatment in Croatia. *Dermatol Clin.* 2011 Oct;29(4):677–9.
193. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol.* 1995 Jan;131(1):48–52.
194. Hübner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany. *J Invest Dermatol.* 2016 Dec 1;136(12):2495–8.
195. Bertram F, Bröcker E-B, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 May;7(5):434–40.
196. Serwin AB, Bokiniec E, Piascik M, Masny D, Chodynicka B. Epidemiological and clinical analysis of pemphigoid patients in northeastern Poland in 2000-2005. *Med Sci Monit.* 2007 Aug;13(8):CR360-364.
197. Försti A-K, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K. Increasing incidence of bullous pemphigoid in Northern Finland: a retrospective database study in Oulu University Hospital. *Br J Dermatol.* 2014 Nov;171(5):1223–6.
198. Patsatsi A, Lamprou F, Kokolios M, Stylianidou D, Trigoni A, Kalampalikis D, et al. Spectrum of Autoimmune Bullous Diseases in Northern Greece. A 4-year Retrospective Study and Review of the Literature. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017 Oct;25(3):195–201.

199. Jowkar F, Sadati MS, Tavana S, Agah MA. Epidemiology of autoimmune bullous diseases and therapeutic modalities during a 10 year period in Iran. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2014;22(4):246–9.
200. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol.* 2004 Dec;43(12):876–81.
201. Adam BA. Bullous diseases in Malaysia: epidemiology and natural history. *Int J Dermatol.* 1992 Jan;31(1):42–5.
202. Zaraa I, Kerkeni N, Ishak F, Zribi H, El Euch D, Mokni M, et al. Spectrum of autoimmune blistering dermatoses in Tunisia: an 11-year study and a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2011 Aug;50(8):939–44.
203. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974 Sep;38(3):382–7.
204. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadis DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol.* 2007 Apr;46(4):356–61.
205. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nouria R, Jomaa B, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol.* 1995 Feb;104(2):302–5.
206. Jin P, Shao C, Ye G. Chronic bullous dermatoses in China. *Int J Dermatol.* 1993 Feb;32(2):89–92.
207. Wang Y-L, Tie D, Yan T-M, Li L, Jin H-Z, Sun Q, et al. Survey of the epidemiology of autoimmune bullous disorders in Peking Union Medical College Hospital: a 30-year review. *Eur J Dermatol.* 2017 01;27(3):331–2.
208. Büdinger L, Borradori L, Yee C, Eming R, Ferencik S, Grosse-Wilde H, et al. Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest.* 1998 Dec 15;102(12):2082–9.
209. Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, Yunis JJ, Morton ED, Bhol K, et al. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1* 0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *PNAS.* 1996 Aug 6;93(16):8569–71.
210. Krain LS, Terasaki PI, Newcomer VD, Mickey MR. Increased frequency of HL-A10 in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 1973 Dec;108(6):803–5.
211. Carcassi C, Cottoni F, Floris L, Vacca A, Mulargia M, Arras M, et al. HLA haplotypes and class II molecular alleles in Sardinian and Italian patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens.* 1996 Dec;48(6):662–7.
212. González-Escribano MF, Jiménez G, Walter K, Montes M, Perez-Bernal AM, Rodríguez MR, et al. Distribution of HLA class II alleles among Spanish patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens.* 1998 Sep;52(3):275–8.

213. Párnická Z, Švecová D, Javor J, Shawkatová I, Buc M. High susceptibility to pemphigus vulgaris due to HLA-DRB1*14:54 in the Slovak population. *Int J Immunogenet.* 2013 Dec;40(6):471–5.
214. Yan L, Wang J-M, Zeng K. Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2012 Oct;167(4):768–77.
215. Lee E, Lendas KA, Chow S, Pirani Y, Gordon D, Dionisio R, et al. Disease relevant HLA class II alleles isolated by genotypic, haplotypic, and sequence analysis in North American Caucasians with pemphigus vulgaris. *Hum Immunol.* 2006 Feb;67(1–2):125–39.
216. Miyagawa S, Higashimine I, Iida T, Yamashina Y, Fukumoto T, Shirai T. HLA-DRB1*04 and DRB1*14 alleles are associated with susceptibility to pemphigus among Japanese. *J Invest Dermatol.* 1997 Nov;109(5):615–8.
217. [Analysis of HLA-DR in Mexican patients with pemphigus]. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Mar 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11766460>
218. Delgado JC, Hameed A, Yunis JJ, Bhol K, Rojas AI, Rehman SB, et al. Pemphigus vulgaris autoantibody response is linked to HLA-DQB1*0503 in Pakistani patients. *Hum Immunol.* 1997 Oct;57(2):110–9.
219. Koc CK, Sallakci N, Akman-Karakaş A, Alpsoy E, Yegin O. Human leukocyte antigens class I and class II in patients with pemphigus in southern Turkey. *Int J Dermatol.* 2013 Jan;52(1):53–8.
220. Sarig O, Bercovici S, Zoller L, Goldberg I, Indelman M, Nahum S, et al. Population-specific association between a polymorphic variant in ST18, encoding a pro-apoptotic molecule, and pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2012 Jul;132(7):1798–805.
221. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol.* 2005 Aug;153(2):424–7.
222. Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzany B. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Aug;41(2 Pt 1):266–8.
223. Cozzani E, Parodi A, Rebora A, Delmonte S, Barile M, Nigro A, et al. Bullous pemphigoid in Liguria: a 2-year survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001 Jul;15(4):317–9.
224. Kridin K, Bergman R. Ethnic variations in the epidemiology of bullous pemphigoid in Israel. *Int J Dermatol.* 2018 Jan;57(1):34–9.
225. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol.* 2005 Jun;44(6):470–6.
226. Tallab T, Joharji H, Bahamdan K, Karkashan E, Mourad M, Ibrahim K. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol.* 2001 Sep;40(9):570–2.

227. Yayli S, Harman M, Baskan EB, Karakas AA, Genc Y, Turk BG, et al. Epidemiology of Pemphigus in Turkey: One-year Prospective Study of 220 Cases. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017 Oct;25(3):181–8.
228. Kyriakis KP, Tosca AD. Epidemiologic observations on the natural course of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol*. 1998 Mar;37(3):215–9.
229. Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M, Bröcker EB, Zillikens D. Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002 Jan;16(1):68–71.
230. V'lcikova-Laskoska MT, Laskoski DS, Kamberova S, Caca-Biljanovska N, Volckova N. Epidemiology of pemphigus in Macedonia: A 15-year retrospective study (1990–2004). *International Journal of Dermatology*. 2007;46(3):253–8.
231. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjieva J, Kuzeva V. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980–1995). *International Journal of Dermatology*. 2000;39(2):104–8.
232. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, et al. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol*. 2010 Jul;49(7):768–74.
233. WHO | By category | Life expectancy and Healthy life expectancy - Data by WHO region [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 May 3]. Available from: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.SDG2016LEXREGv?lang=en>
234. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):877–97.
235. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar;131(3):631–6.
236. Försti A-K, Huilaja L, Schmidt E, Tasanen K. Neurological and psychiatric associations in bullous pemphigoid-more than skin deep? *Exp Dermatol*. 2017;26(12):1228–34.
237. Plaquevent M, Tétart F, Fardet L, Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Bernard P, et al. Higher Frequency of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Intake in Bullous Pemphigoid Patients than in the French General Population. *J Invest Dermatol*. 2019;139(4):835–41.
238. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard M-A, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jun;78(6):1090–6.
239. Varpuluoma O, Jokelainen J, Försti A-K, Turpeinen M, Timonen M, Huilaja L, et al. Drugs used for neurologic and psychiatric conditions increase the risk for bullous pemphigoid: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):250–3.

240. Serwin AB, Koper M, Flisiak I. Incidence of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in North-East Poland (Podlaskie Province) - a 15-year (2001-2015) bicentric retrospective study. *Int J Dermatol*. 2018 Aug;57(8):933–7.
241. Sim B, Fook-Chong S, Phoon YW, Koh HY, Thirumoorthy T, Pang SM, et al. Multimorbidity in bullous pemphigoid: a case-control analysis of bullous pemphigoid patients with age- and gender-matched controls. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct;31(10):1709–14.
242. Försti A-K, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K. Risk of Death in Bullous Pemphigoid: A Retrospective Database Study in Finland. *Acta Derm Venereol*. 2016 Aug 23;96(6):758–61.
243. Kremer N, Zeeli T, Sprecher E, Geller S. Failure of initial disease control in bullous pemphigoid: a retrospective study of hospitalized patients in a single tertiary center. *Int J Dermatol*. 2017 Oct;56(10):1010–6.
244. Kalińska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Bienias P, Kowalewski C, Woźniak K. The association between neurological diseases, malignancies and cardiovascular comorbidities among patients with bullous pemphigoid: Case-control study in a specialized Polish center. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(5):637–42.
245. Kibsgaard L, Bay B, Deleuran M, Vestergaard C. A retrospective consecutive case-series study on the effect of systemic treatment, length of admission time, and comorbidities in 98 bullous pemphigoid patients admitted to a tertiary centre. *Acta Derm Venereol*. 2015 Mar;95(3):307–11.
246. Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *Int J Dermatol*. 1991 May;30(5):307–12.
247. Zhang L-M, Wu J, Xiao T, Jin G-Y, Li J-H, Geng L, et al. Treatment and mortality rate of bullous pemphigoid in China: a hospital-based study. *Eur J Dermatol*. 2013 Feb;23(1):94–8.
248. Kwan Z, Lai YN, Ch'ng CC, Tan AH, Tan LL, Robinson S, et al. The Association Between Bullous Pemphigoid and Neurological Disorders in A Selected Malaysian Population. *Med J Malaysia*. 2015 Apr;70(2):81–5.
249. Chuang TY, Korkij W, Soltani K, Clayman J, Cook J. Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Dec;11(6):1099–102.
250. Pankakoski A, Sintonen H, Ranki A, Kluger N. Comorbidities of bullous pemphigoid in a Finnish cohort. *Eur J Dermatol*. 2018 Apr 1;28(2):157–61.
251. Dahl MV. Bullous pemphigoid: associated diseases. *Clin Dermatol*. 1987 Mar;5(1):64–70.
252. Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases - A case-control study. *Eur J Dermatol*. 2010 Feb;20(1):96–101.

253. Varpuluoma O, Försti A-K, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Tasanen K, et al. Oral diabetes medications other than dipeptidyl peptidase 4 inhibitors are not associated with bullous pemphigoid: A Finnish nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Dec;79(6):1034-1038.e5.
254. Rosina P, Chiericato C, D'Onghia FS. Bullous pemphigoid and diabetes mellitus. *Acta Derm Venereol*. 1996 Nov;76(6):497-8.
255. L F, G DZ, B D, Ma P, L S, A P, et al. Increased Prevalence of Diabetes Mellitus in Bullous Pemphigoid Patients During the Last Decade [Internet]. Vol. 32, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2018 [cited 2020 May 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29055144/>
256. Gravani A, Gaitanis G, Tsironi T, Tigas S, Bassukas ID. Changing prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid: it is the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Dec;32(12):e438-9.
257. Cordel N, Chosidow O, Hellot M-F, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology (Basel)*. 2007;215(3):187-91.
258. Kalińska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Bienias P, Kowalewski C, Woźniak K. The association between neurological diseases, malignancies and cardiovascular comorbidities among patients with bullous pemphigoid: Case-control study in a specialized Polish center. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(5):637-42.
259. Fichel F, Barbe C, Joly P, Bedane C, Vabres P, Truchetet F, et al. Clinical and immunologic factors associated with bullous pemphigoid relapse during the first year of treatment: a multicenter, prospective study. *JAMA Dermatol*. 2014 Jan;150(1):25-33.
260. Collagen XVII Is Expressed in Human CNS Neurons - PubMed [Internet]. [cited 2020 May 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16387484/>
261. Distribution of Collagen XVII in the Human Brain - PubMed [Internet]. [cited 2020 May 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17555727/>
262. Tan CWX, Pang Y, Sim B, Thirumoorthy T, Pang SM, Lee HY. The association between drugs and bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):549-51.
263. Vassileva S. Drug-Induced Pemphigoid:: Bullous and Cicatricial. *Clinics in Dermatology*. 1998 May 1;16(3):379-87.
264. Siegel J, Totonchy M, Damsky W, Berk-Krauss J, Castiglione F, Sznol M, et al. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Dec;79(6):1081-8.
265. Fontecilla NM, Khanna T, Bayan C-AY, Antonov NA, Geskin LJ. Bullous Pemphigoid Associated With a New Combination Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *J Drugs Dermatol*. 2019 01;18(1):103-4.

266. Lloyd-Lavery A, Chi C-C, Wojnarowska F, Taghipour K. The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol.* 2013 Jan;149(1):58–62.
267. Kridin K, Bergman R. Association of Bullous Pemphigoid With Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients. *JAMA Dermatol.* 2018 01;154(10):1152–8.
268. Lee SG, Lee HJ, Yoon MS, Kim DH. Association of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Use With Risk of Bullous Pemphigoid in Patients With Diabetes. *JAMA Dermatol.* 2019 01;155(2):172–7.
269. Béné J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, Babai S, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol.* 2016 Aug;175(2):296–301.
270. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard M-A, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Jun;78(6):1090–6.
271. Horikawa H, Kurihara Y, Funakoshi T, Umegaki-Arao N, Takahashi H, Kubo A, et al. Unique clinical and serological features of bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Br J Dermatol.* 2018;178(6):1462–3.
272. Fania L, Salemme A, Provini A, Pagnanelli G, Collina MC, Abeni D, et al. Detection and characterization of IgG, IgE, and IgA autoantibodies in patients with bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):592–5.
273. Patsatsi A, Kyriakou A, Meltzanidou P, Trigoni A, Lamprou F, Kokolios M, et al. Bullous pemphigoid in patients with DPP-4 inhibitors at the onset of disease: does this differ from common bullous pemphigoid? *Eur J Dermatol.* 2018 Oct 1;28(5):711–3.
274. García-Díez I, Ivars-Lleó M, López-Aventín D, Ishii N, Hashimoto T, Iranzo P, et al. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization. *Int J Dermatol.* 2018 Jul;57(7):810–6.
275. Chijiwa C, Takeoka S, Kamata M, Tateishi M, Fukaya S, Hayashi K, et al. Decrease in eosinophils infiltrating into the skin of patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-related bullous pemphigoid. *J Dermatol.* 2018 May;45(5):596–9.
276. Nishie W. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: a recently recognized autoimmune blistering disease with unique clinical, immunological and genetic characteristics. *Immunol Med.* 2019 Jun 6;1–7.
277. Mai Y, Nishie W, Izumi K, Yoshimoto N, Morita Y, Watanabe M, et al. Detection of anti-BP180 NC16A autoantibodies after the onset of dipeptidyl peptidase-IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: a report of three patients. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):790–1.

278. Rozenblat M, Halaj A, Rozenblat T, Fisher S, Sah M, Dodiuk-Gad RP, et al. Mortality and risk factors among Israeli bullous pemphigoid patients. *Arch Dermatol Res*. 2019 Jan;311(1):19–27.
279. Papadopoulou A, Zafiriou E, Koukoulis GK, Roussaki-Schulze AV. Drugs associated with bullous pemphigoid: role of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jan 28;
280. Namazi MR. Statins: novel additions to the dermatologic arsenal? *Exp Dermatol*. 2004 Jun;13(6):337–9.
281. Jowkar F, Namazi MR. Statins in dermatology. *Int J Dermatol*. 2010 Nov;49(11):1235–43.
282. Bracht L, Caparroz-Assef SM, Magon TF dos S, Ritter AMV, Cuman RKN, Bersani-Amado CA. Topical anti-inflammatory effect of hypocholesterolaemic drugs. *J Pharm Pharmacol*. 2011 Jul;63(7):971–5.
283. Chihara J, Yamamoto T, Kayaba H, Kakazu T, Kurachi D, Yamamoto J, et al. Degranulation of eosinophils mediated by intercellular adhesion molecule-1 and its ligands is involved in adhesion molecule expression on endothelial cells-selective induction of VCAM-1. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 May;103(5 Pt 2):S452-456.
284. de Graauw E, Sitaru C, Horn M, Borradori L, Yousefi S, Simon H-U, et al. Evidence for a role of eosinophils in blister formation in bullous pemphigoid. *Allergy*. 2017 Jul;72(7):1105–13.
285. Kowalski EH, Kneibner D, Kridin K, Amber KT. Serum and blister fluid levels of cytokines and chemokines in pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2019 May;18(5):526–34.
286. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Batat E, Cohen AD. Pemphigus and hematologic malignancies: A population-based study of 11,859 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jun;78(6):1084-1089.e1.
287. Heelan K, Mahar AL, Walsh S, Shear NH. Pemphigus and associated comorbidities: a cross-sectional study. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Aug;40(6):593–9.
288. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Association Between Pemphigus and Neurologic Diseases. *JAMA Dermatol*. 2018 Mar 1;154(3):281–5.
289. Lake E. JAAD Game Changers: Pemphigus and hematologic malignancies: A population-based study of 11,859 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):311.
290. Leshem YA, Katzenelson V, Yosipovitch G, David M, Mimouni D. Autoimmune diseases in patients with pemphigus and their first-degree relatives. *Int J Dermatol*. 2011 Jul;50(7):827–31.
291. Kridin K, Laufer-Britva R, Kridin M, Comaneshter D, Batat E, Cohen AD. The relationship between pemphigus and systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study, systematic review, and meta-analysis. *Immunol Res*. 2019 Feb;67(1):116–22.

292. Ambiel MV, Roselino AM. Prevalence of Metabolic Syndrome and its components in a Brazilian sample of pemphigus patients. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):752–6.
293. Phan K, Mangkorntongsakul V, Ramachandran V, Loya A, Smith SD. Pemphigus and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2021 Jan;60(1):e1–3.
294. Wohl Y, Dreier J, Cohen AD. Pemphigus and dyslipidaemia: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2009 Dec;161(6):1418–20.
295. Rezazadeh F, Moshaverinia M, Handjani F, Khoshkholgh F, Saki N, Heiran A. The Evaluation of Serum Lipids Profile in Patients with Pemphigus Vulgaris: A Case-Control Study. *Malays J Med Sci*. 2020 Mar;27(2):57–63.
296. Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in Rheumatological Autoimmune Diseases. *Open Cardiovasc Med J*. 2011 Feb 24;5:64–75.
297. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun*. 2007 May;28(2–3):69–75.
298. Kridin K, Sagi SZ, Bergman R. Mortality and Cause of Death in Patients with Pemphigus. *Acta Derm Venereol*. 2017 May 8;97(5):607–11.
299. Huang Y-H, Kuo C-F, Chen Y-H, Yang Y-W. Incidence, mortality, and causes of death of patients with pemphigus in Taiwan: a nationwide population-based study. *J Invest Dermatol*. 2012 Jan;132(1):92–7.
300. Kwa MC, Silverberg JI. Association Between Inflammatory Skin Disease and Cardiovascular and Cerebrovascular Co-Morbidities in US Adults: Analysis of Nationwide Inpatient Sample Data. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Dec;18(6):813–23.
301. Wohl Y, Mashiah J, Kutz A, Hadj-Rabia S, Cohen AD. Pemphigus and depression comorbidity: a case control study. *Eur J Dermatol*. 2015 Dec;25(6):602–5.
302. Hsu Y-M, Fang H-Y, Lin C-L, Shieh S-H. The Risk of Depression in Patients with Pemphigus: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 17;17(6).
303. Ruocco V, Satriano RA, Guerrera V. “Two-step” pemphigus induction by ACE-inhibitors. *Int J Dermatol*. 1992 Jan;31(1):33–6.
304. Kuechle MK, Hutton KP, Muller SA. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced pemphigus: three case reports and literature review. *Mayo Clin Proc*. 1994 Dec;69(12):1166–71.
305. Kaplan RP, Potter TS, Fox JN. Drug-induced pemphigus related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Feb;26(2 Pt 2):364–6.
306. Palleria C, Bennardo L, Dastoli S, Iannone LF, Silvestri M, Manti A, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers induced pemphigus: A case series and literature review. *Dermatol Ther*. 2019 Jan;32(1):e12748.

307. de Angelis E, Lombardi ML, Grassi M, Ruocco V. Enalapril: a powerful in vitro non-thiol acantholytic agent. *Int J Dermatol*. 1992 Oct;31(10):722–4.
308. Peterson JD, Worobec SM, Chan LS. An erythrodermic variant of pemphigus foliaceus with puzzling histologic and immunopathologic features. *J Cutan Med Surg*. 2007 Oct;11(5):179–84.
309. Paterson AJ, Lamey PJ, Lewis MA, Nolan A, Rademaker M. Pemphigus vulgaris precipitated by glibenclamide therapy. *J Oral Pathol Med*. 1993 Feb;22(2):92–5.
310. Goldberg I, Sasson A, Gat A, Srebrnik A, Brenner S. Pemphigus vulgaris triggered by glibenclamide and cilazapril. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2005;13(3):153–5.
311. Okauchi Y, Tomoda Y, Takata M, Deguchi A, Takata M, Takenoshita Y, et al. Pemphigus vulgaris developing after 6-month treatment with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: A case report. *J Dermatol*. 2018 Feb;45(2):e39–40.
312. Handa T, Kamiya T, Sumikawa Y, Minowa T, Kumagai A, Sawada M, et al. Decrease of Anti-DSG3, but Not Anti-DSG1 Antibody, After Cessation of Sitagliptin Treatment in a Patient With Pemphigus Vulgaris. *JAMA Dermatol*. 2019 Mar 1;155(3):391–3.
313. Patel S, Kim S, Allen C. Metoprolol-Induced Pemphigus-Like Reaction. *Clin Adv Periodontics*. 2019 Mar;9(1):24–8.
314. Godard W, Lambert D, Gavanou J, Chapuis JL. [Pemphigus induced by treatment with a propranolol-meprobamate combination]. *Ann Dermatol Venereol*. 1980;107(12):1213–6.