



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ  
“ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ  
ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ ”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ  
“ΠΟΜΦΟΥΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ”

της  
Δήμητρας Άσπρου  
Ιατρού

Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ:  
Δημήτριος Ρηγόπουλος  
Διευθυντής Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων  
Νόσων, Ν. «Ανδρέας Συγγρός»  
Καθηγητής Δερματολογίας  
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Αθήνα, Μάρτιος 2022

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
A.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	7
A.2. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	8
A.3. ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΓΕΝΙΚΑ	14
A.4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	14
A.5. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	15
A.6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	17
A.6.1.ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ	20
A.6.2.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ	21
A.7. ΠΠ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	23
A.7.1.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ	23
A.7.2.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ	24
A.8. ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ	24
A.8.1.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ	24
A.8.2.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	25
A.8.3.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ	26
A.8.4.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ	28
A.8.5.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΙ Ή ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	35
A.8.6.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ UV ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	36
A.8.7.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ	36
A.8.8.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΕΓΚΑΥΜΑΤΑ	37
A.8.9.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ	37
A.8.10.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ	38
A.8.11.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ	38
A.8.12.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ	39
A.8.13.ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΚΑΙ ΧΝΑ/ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ	40
A.9. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΟΥΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΟΥΣ	40
A.9.1.ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	41
A.9.2.ΑΜΕΣΟΣ ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ	42

A.9.3.ΕΜΜΕΣΟΣ ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ	43
A.9.4.ΜΕΘΟΔΟΣ ELISA	44
A.10.ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΟΥΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΟΥΣ	44
A.11.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΟΥΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΟΥΣ	47
A.11.1.ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2 <sup>ΗΣ</sup> ΓΡΑΜΜΗΣ	49
A.11.2.ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	49
A.12. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΟΥΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΟΥΣ	50
A.13. ΠΟΡΕΙΑ/ΕΚΒΑΣΗ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΟΥΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΟΥΣ	51
<b>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
B.1. ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ	53
B.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	53
B.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	54
B.4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ/ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	63
<b>Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>70</b>

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος “Σύγχρονη Διαγνωστική στη Δερματολογία και Αλλεργιολογία” του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Είναι το επιστέγασμα μιας «διαφορετικής» και ταυτοχρόνως μοναδικής περιόδου της ζωής μου. Η εργασία αυτή ολοκληρώθηκε μέσα από πολλές δυσκολίες λόγω της παγκόσμιας πανδημίας, αλλά και πρωτόγνωρες χαρές για εμένα, καθώς έγινα για πρώτη φορά μαμά.

Οφείλω να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της και ιδιαίτερα: Τον Καθηγητή, Διευθυντή της Α Πανεπιστημιακής Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων του Νοσοκομείου «Α.ΣΥΓΓΡΟΣ » και επιβλέποντα Καθηγητή κύριο Δημήτριο Ρηγόπουλο, ο οποίος αρχικά όντας ο επιστημονικά υπεύθυνος του μεταπτυχιακού προγράμματος μου έδωσε τη δυνατότητα να επεκτείνω τις γνώσεις μου και να γίνω ένας καλύτερος επιστημονικά και κλινικά δερματολόγος και για την πολύτιμη υποστήριξη του όλο αυτό το διάστημα. Επίσης, τον Δερματολόγο-Αφροδισιολόγο κύριο Σγούρο Δημήτριο για τις παραγωγικές υποδείξεις του, την άρτια συνεργασία που είχαμε και την υπομονή του, συμβάλλοντας τα μέγιστα για την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Επίσης, οφείλω να ευχαριστήσω τη Δερματολόγο-Αφροδισιολόγο και Επιμελήτρια της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων του Π.Γ.Ν. «Αττικών», κυρία Σοφία Θεοτοκόγλου για τη συνεργασία και τη βοήθειά της στο Ιατρείο Αυτοάνοσων Δερματικών Νοσημάτων της Κλινικής. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τη γραμματεία του μεταπτυχιακού, κυρία Ρένα Σοκολάκη και τους συναδέλφους μου μεταπτυχιακούς φοιτητές για την ανταλλαγή απόψεων, τη συνεργασία και κατανόηση. Ολοκληρώνοντας ευχαριστώ τους γονείς μου που χωρίς αυτούς και τη συνεχή εμπύχωση τους και συμπαράστασή τους όλα αυτά τα χρόνια δε θα τα είχα καταφέρει. Τέλος, ευχαριστώ τον σύζυγο μου Γιώργο για τη στήριξη, υπομονή και την μοναδική του κατανόηση καθόλη τη διάρκεια αυτής μου της προσπάθειας. Αφιερώνω την εργασία αυτή στην μονάκριβή μου κόρη που κοιμόταν δίπλα μου και μου «κρατούσε συντροφιά», ενώ εκπονούσα την εργασία μου λέγοντάς της να θυμάται πάντα ότι όλα είναι δυνατά.

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΠΠ: Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές

DPP4i: αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης

AIBD: Autoimmune skin Blistering Diseases

Th-κύτταρα: T-βοηθητικά κύτταρα

TLRs : Toll like receptors, Toll like υποδοχέων

TNF-a: Tumor Necrosis Factor-a , παράγοντας νέκρωσης όγκων α

IL: interleukin, ιντερλευκίνη

MMP-9: μεταλλοπρωτεϊνάση της εξωκυττάριας ουσίας

NE: ελαστάση ουδετεροφίλων

HLA: Human Leukocyte Antigen, ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα

MHC: major histocompatibility complex, μείζων σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας

BCC: Basal Cell Carcinoma, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα

ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες Φάρμακο

DIBP: Drug Induced Bullous Pemphigoid

α-MEA: αναστολείς μετραπρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης

PD-1: Programmed cell Death protein 1

PD-L1: Programmed cell Death Ligand 1

UV: Ultra Violet, υπεριώδης ακτινοβολία

VEGF: Vascular endothelial growth factor, αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

PEG: Percutaneous Endoscopic Gastrostomy, ενδοσκοπική διαδερμική γαστροστομία

XNA: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

HHV: Human HerpesVirus, ανθρώπινος ερπητοϊός

SSST: Salt split Technique, τεχνική διαχωρισμού των δύο πετάλων της βασικής μεμβράνης με φυσιολογικό ορό

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ανοσοενζυμική μέθοδος ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης αντιγόνων ή αντισωμάτων σε βιολογικά υγρά

JDA: Ιαπωνική Ακαδημία Δερματολόγων

AWMF: Association of the Scientific Medical Societies in Germany

BAD: British Association of Dermatologists

EADV: European Academy of Dermatology and Venereology

FSD: French Society of Dermatologists

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα, στα οποία ανήκει το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, χαρακτηρίζονται από το σχηματισμό πομφόλυγας στην επιδερμίδα και παρουσιάζουν μεγάλη αύξηση της επίπτωσής τους τα τελευταία χρόνια. Αντικείμενο της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και η μελέτη της σχέσης του με άλλες ασθένειες, αλλά και με τη λήψη συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών που συμβάλλουν στην εκδήλωση αυτού. Η εργασία χωρίζεται σε δύο μέρη.

Στο 1ο μέρος της εργασίας που είναι το γενικό, γίνεται ανάλυση της ανατομίας δέρματος, ώστε να είναι δυνατή η κατανόηση των νοσημάτων που αναλύονται στη συνέχεια και κατηγοριοποίηση των αυτοάνοσων πομφολυγωδών δερματοπαθειών ανάλογα με το επίπεδο σχηματισμού της πομφόλυγας. Στη συνέχεια, παρουσιάζεται και αναλύεται εκτενέστερα το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Συγκεκριμένα, αναφέρονται τα επιδημιολογικά δεδομένα, η αιτιοπαθογένεια και η κλινική εικόνα. Η διάγνωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς βασίζεται στη συνεκτίμηση των ευρημάτων από την κλινική εικόνα, την ιστολογική εξέταση, τον άμεσο και έμμεσο ανοσοφθορισμό και τον ορολογικό έλεγχο.

Κατόπιν, παρουσιάζονται και αναλύονται οι προδιαθεσικοί παράγοντες, οι διάφορες νοσηρότητες και οι φαρμακευτικές ουσίες που έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και επίσης αναλύονται οι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί με τους οποίους ενδεχομένως οι διάφορες ασθένειες και οι διάφορες φαρμακευτικές ουσίες επιδρούν και τελικά οδηγούν στο σχηματισμό της υποεπιδερμικής πομφόλυγας και την κλινική εικόνα του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς.

Στο δεύτερο μέρος της εργασίας και πιο ειδικό, περιγράφεται η μεθοδολογία της έρευνας και η στατιστική ανάλυση. Στη μελέτη συμμετείχαν όλοι οι ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές που εισήχθησαν στην Κλινική ή παρακολουθούνταν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Δερματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικών» από τον Ιανουάριο 2018 έως το Δεκέμβριο 2021. Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανομένου της ηλικίας, του φύλου, η συμμετοχή ή όχι βλεννογόνων, οι συννοσηρότητες και η συστηματική φαρμακευτική αγωγή με αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης (DPP4i) για διαβήτη τύπου 1 ή 2 πριν την έναρξη της νόσου, καθώς η λήψη αυτών έχει συσχετισθεί με την εκδήλωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και

απασχολεί συχνά τους ερευνητές διεθνώς προκειμένου να αποσαφηνιστεί η σχέση τους με αυτό. Ακολουθούν τα συμπεράσματα και η συζήτηση με βάση την διεθνή βιβλιογραφία.

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

#### **A.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ**

Το δέρμα αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου σώματος. Η έκτασή του στον μέσο ενήλικα υπολογίζεται περί τα 1,5 -2,0 τμ. και το βάρος του αποτελεί το 15% του συνολικού βάρους του σώματος. Το 70% του δέρματος συνίσταται από νερό. Το πάχος του δέρματος ποικίλει από περιοχή σε περιοχή, ενώ εξαρτάται και από την ηλικία του ατόμου. Προστατεύει από μηχανικό τραύμα, από την υπεριώδη ακτινοβολία, από χημικό ερεθισμό, παρέχει θερμορύθμιση, σμηγματορύθμιση, προστατεύει από την είσοδο μικροοργανισμών και τοξικών ουσιών, αποθηκεύει νερό και λίπος, συμβάλλει στην ομοιόσταση του ασβεστίου μέσω της συμμετοχής του στη σύνθεση βιταμίνης D και λειτουργεί ως αισθητήριο όργανο (για την αφή, τον πόνο, την πίεση και τη θερμοκρασία), αλλά και ως αναπνευστικό όργανο (άδηλη αναπνοή). Κατά την εμβρυολογική ανάπτυξη το δέρμα σχηματίζεται από το έξω και μέσο βλαστικό δέρμα. Η επιδερμίδα, οι αδένες, τα εξαρτήματα του δέρματος και οι νευρικές απολήξεις προέρχονται από το έξω βλαστικό δέρμα, ενώ το χόριο, ο υποδόριος ιστός και τα αγγεία προέρχονται από το μέσο βλαστικό δέρμα. Οι στιβάδες του δέρματος από το εξωτερικό προς το εσωτερικό είναι:

- επιδερμίδα
- χόριο ή κυρίως δέρμα
- υποδόριος ιστός

Η επιδερμίδα είναι η εξωτερική στιβάδα του δέρματος, το πάχος της ποικίλλει ανάλογα με το σημείο του σώματος και τον όγκο του νερού που συγκρατεί. Πρόκειται για πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο που απαρτίζεται από κερατινοκύτταρα, τα οποία είναι και τα κυριότερα κύτταρά της, μελανοκύτταρα, κύτταρα του Langerhans και κύτταρα του Merkel. Τα κύτταρα αυτά συνδέονται μεταξύ τους με δεσμοσωμάτια, νημάτια ακτίνης και κονεξίνες. Αποτελείται από πέντε οριζόντιες στιβάδες, οι οποίες είναι από μέσα προς τα έξω: βασική στιβάδα, ακανθωτή, κοκκώδης, διαυγής και κεράτινη.

Η κεράτινη στιβάδα είναι το πιο επιφανειακό τμήμα της επιδερμίδας και τα κύτταρα που την απαρτίζουν αποτελούνται κυρίως από κερατίνη (κερατινοκύτταρα). Αυτά είναι απύρρηνα, πεπλατυσμένα, μη διαπερατά, αποπίπτουν συνεχώς και το κυτταρόπλασμά τους έχει αντικατασταθεί από πρωτεΐνες. Είναι ισχυρώς κολλημένα μεταξύ τους με έναν «αρμό» που αποτελείται από κεραμίδια, ελεύθερα λιπαρά οξέα και χοληστερόλες. Επίσης, τα κύτταρα αυτής της στιβάδας δημιουργούν ένα φραγμό προς το περιβάλλον («brick and mortar model

»). Οι πρωτεΐνες των κερατινοκυττάρων λειτουργούν ως «τούβλα» και είναι βυθισμένες μέσα σε ένα λιπιδικό στρώμα που λειτουργεί σαν «τσιμέντο». Έτσι η κεράτινη στιβάδα επιτρέπει τη διατήρηση της υγρασίας του δέρματος και ταυτόχρονα αποτελεί εμπόδιο στην είσοδο ουσιών και μικροοργανισμών από το δέρμα, λειτουργεί δηλαδή σαν φραγμός.

Η διανυγής στιβάδα εμφανίζεται αποκλειστικά σε παλάμες και πέλματα, μεταξύ κεράτινης και κοκκώδους στιβάδας, αποτελείται από 1-3 στίχους απύρηνων πεπλατυσμένων κυττάρων.

Η κοκκώδης στιβάδα είναι ένα ημιδιαπερατό υδρόφοβο στρώμα που προστατεύει τα βαθύτερα στρώματα της επιδερμίδας από όλους τους εξωτερικούς παράγοντες και σε αυτήν βρίσκονται αποθηκευμένα τα αντιμικροβιακά πεπτίδια. Αποτελείται από 1-4 στίχους πεπλατυσμένων, ρομβοειδών κυττάρων που αποπλατώνονται και γίνονται πυκνότερα καθώς προωθούνται προς τις ανώτερες στιβάδες. Στο κυτταρόπλασμά τους περιέχουν κοκκία κερατοϋαλίνης και τα σωματίδια Odland. Τα τελευταία περιέχουν λιπίδια που αποβάλλονται στο μεσοκυττάριο διάστημα και συμβάλλουν στην κυτταρική συνοχή και επιπλέον εξασφαλίζουν τη σύνδεση μεταξύ των κερατινοκυττάρων. Τα δε κοκκία κερατοϋαλίνης αποτελούν την πρόδρομη ουσία της κερατίνης. Τα κοκκιώδη κύτταρα απελευθερώνουν ένα σύμπλεγμα που δρα ως συγκολλητική ουσία μεταξύ των κυττάρων της κεράτινης στιβάδας.

Η ακανθωτή στιβάδα αποτελεί την παχύτερη στιβάδα της επιδερμίδας, έχει μεγάλη περιεκτικότητα σε δεσμοσώματα και ινίδια κερατίνης και το πάχος της είναι 4-12 στίχοι κυττάρων, που παρουσιάζουν διαφορετική μορφολογία σε κάθε στίχο εξαιτίας της συνεχούς εξέλιξής τους κατά τη διάρκεια της κίνησής τους προς την κοκκώδη στιβάδα. Τα κύτταρα εδώ συνδέονται μεταξύ τους με μεσοκυττάρια γέφυρες, που περιέχουν δεσμοσωμάτια. Οι μεσοκυττάριοι χώροι είναι κενοί και έτσι επιτρέπουν την κυκλοφορία της λέμφου. Βασικό χαρακτηριστικό της είναι η ύπαρξη συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων της, αλλά και με τα κύτταρα της βασικής στιβάδας.

Η βασική στιβάδα, η κατώτερη στιβάδα της επιδερμίδας, αποτελείται από μια σειρά επιθηλιακών κυττάρων, τα βασικά κύτταρα, των οποίων ο ρυθμός πολλαπλασιασμού καθορίζει το πάχος της επιδερμίδας (0,05mm – 1,5 mm). Ένα στα δέκα κύτταρα της βασικής στιβάδας είναι μελανοκύτταρο. Τα κύτταρα της βασικής στιβάδας αγκιστρώνονται στη βασική μεμβράνη, η οποία διαχωρίζει το χόριο από την επιδερμίδα και παράλληλα παρέχει ανθεκτικότητα, σταθερότητα και ελαστικότητα, αλλά επιτρέπει και τη διέλευση διάφορων ουσιών. Η βασική μεμβράνη περιλαμβάνει τα αναγεννητικά κύτταρα και έτσι παρατηρείται έντονη μιτωτική δραστηριότητα αυτών και ο ρυθμός πολλαπλασιασμού τους επηρεάζει το πάχος της επιδερμίδας. Τα θυγατρικά κύτταρα προωθούνται σταδιακά προς τις ανώτερες στιβάδες και έτσι τροφοδοτείται η περιοχή συνεχώς με νέα κύτταρα. Κατά τη διαδικασία αυτή

χάνουν τον πυρήνα τους και μετατρέπονται σε δομές γνωστές ως πετάλια. Η συνεχής αυτή ανανέωση των επιδερμικών κυττάρων είναι αποτέλεσμα της συνδυαστικής δράσης της βασικής στιβάδας και της αρχικής μοίρας της επόμενης στιβάδας. Τα κερατινοκύτταρα έχουν μεγάλο βαθυχρωματικό πυρήνα με κυτταρόπλασμα πλούσιο σε ριβοσώματα, λυσοσώματα και μιτοχόνδρια, ενώ συχνά περιέχουν κοκκία μελανίνης που μεταφέρονται από τα γειτονικά μελανοκύτταρα. Ο χρόνος διαφοροποίησης ενός κερατινοκυττάρου από τη στιγμή που θα γεννηθεί στη βασική στιβάδα μέχρι να αποπέσει είναι περίπου 28 ημέρες. Η στενή τους γειτνίαση και η σύνδεσή τους μέσω τονοϊνιδίων (κυτταροπλασματικά ινίδια που σχηματίζουν τα δεσμοσωμάτια και έχουν μεσοκυττάρια ουσία στο κέντρο τους) με τα υπερκείμενα ακανθώδη κύτταρα τους προσδίδει μια χαρακτηριστική διάταξη. Μεταξύ των κυττάρων της βασικής μεμβράνης, αλλά και στη βάση της βασικής μεμβράνης βρίσκουμε τα μελανοκύτταρα που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της μελανίνης. Αυτά φέρουν δενδρίτες που είναι γεμάτοι μελανοσώματα και διακλαδίζονται μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων. Το διαφορετικό χρώμα των φυλών οφείλεται στον αριθμό και το μέγεθος των μελανοσωμάτων, στο είδος της μελανίνης που παράγεται και όχι στον αριθμό των μελανοκυττάρων, αφού αυτός είναι ίδιος για όλες τις φυλές. Τα κύτταρα Merkel που ανευρίσκονται επίσης στη βασική στιβάδα έχουν νυεροενδοκρινή προέλευση, μπορούν να παράγουν νυεροενδοκρινείς ορμόνες και νευρικά ερεθίσματα λόγω της σύνδεσής τους με νευρικές απολήξεις. Ανευρίσκονται είτε σε συσσωματώματα, είτε διεσπαρμένα. Τα κύτταρα Langerhans είναι δενδριτικά κύτταρα, εντοπίζονται αποκλειστικά στην επιδερμίδα, σχηματίζουν δίκτυο κυττάρων μεταξύ της βασικής και ακανθωτής στιβάδας, είναι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και αναγνωρίζουν και παρουσιάζουν τα αλλεργιογόνα στα λεμφοκύτταρα.

Μεταξύ επιδερμίδας και χορίου βρίσκεται η χοριοεπιδερμική ένωση. Οι αναδύσεις του χορίου (θηλές) και οι καταδύσεις της επιδερμίδας σχηματίζουν την χοριοεπιδερμική ένωση. Η βασική μεμβράνη διαχωρίζει την επιδερμίδα από το χόριο και αποτελείται από δύο πέταλα: το διαυγές πέταλο (lamina lucida) που έρχεται σε επαφή με τη βασική μεμβράνη και το πυκνό πέταλο (lamina densa) που εφάπτεται στο χόριο και είναι πλούσιο σε ινίδια κολλαγόνου, τα οποία «αγκιστρώνουν» το χόριο στην επιδερμίδα. Ο δερμοεπιδερμικός αυτός σύνδεσμος προσφέρει μηχανική υποστήριξη στην επιδερμίδα, ρυθμίζει τη δίοδο ουσιών μέσω της επιδερμίδας και συμβάλλει στη θρέψη αυτής.

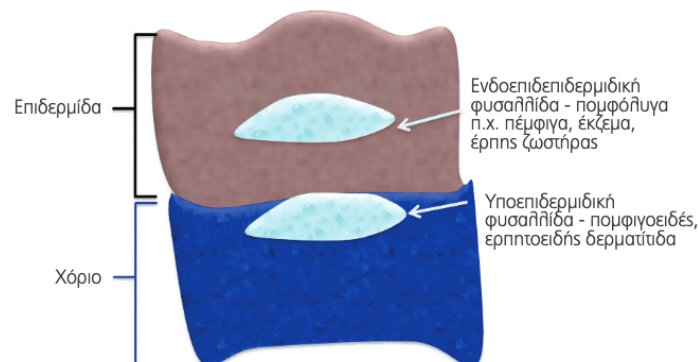
Το χόριο είναι πλούσιο σε πολυσακχαρίτες και ελαστικές και κολλαγόνες ίνες και σε κυτταρικούς πληθυσμούς ανοσοκυττάρων (μαστοκύτταρα, δενδριτικά, ιστιοκύτταρα). Αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ υποδόριου ιστού και επιδερμίδας. Χωρίζεται σε δύο τμήματα: το ανώτερο θηλώδες που βρίσκεται κοντά στον δερμοεπιδερμικό σύνδεσμο και το

κατώτερο δικτυωτό που βρίσκεται μεταξύ θηλώδους στρώματος και υποδόριου ιστού. Στο χόριο βρίσκονται οι ιδρωτοποιοί αδένες, οι σμηγματογόνοι αδένες, τα εξαρτήματα του δέρματος δηλαδή. Επίσης στο χόριο εντοπίζονται και διάφορες νευρικές απολήξεις, αλλά και ειδικοί υποδοχείς αισθητήρες. Το δε αγγειακό δίκτυο που βρίσκεται στο χόριο είναι περίπλοκο και σκοπός του είναι η θρέψη του δέρματος, καθώς επίσης συμμετέχει και στην ανοσιακή απόκριση.

Το υποδόριο αποτελείται κυρίως από λιποκύτταρα και υπολογίζεται ότι το βάρος του είναι το 10% του συνολικού βάρους του σώματος. Αντιπροσωπεύει το κατώτερο στρώμα του δέρματος, αποτελείται από ένα δίκτυο συνδετικού ιστού που παρέχει χαλαρή σύνδεση μεταξύ χορίου και υποκείμενων οργάνων. Παρέχει θερμομονωτική και μηχανική προστασία και αποτελεί αποθήκη για διάφορες ορμόνες, οι οποίες και μπορούν να παραχθούν σε αυτό το σημείο του δέρματος. Στον υποδόριο ιστό εντοπίζονται τα λόβια (αθροίσματα λιπωδών κυττάρων, το υποδόριο λίπος), αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία, νευρικές απολήξεις, τα εκκριτικά μέρη των ιδρωτοποιών αδένων και τα άκρα των θυλάκων των τριχών.

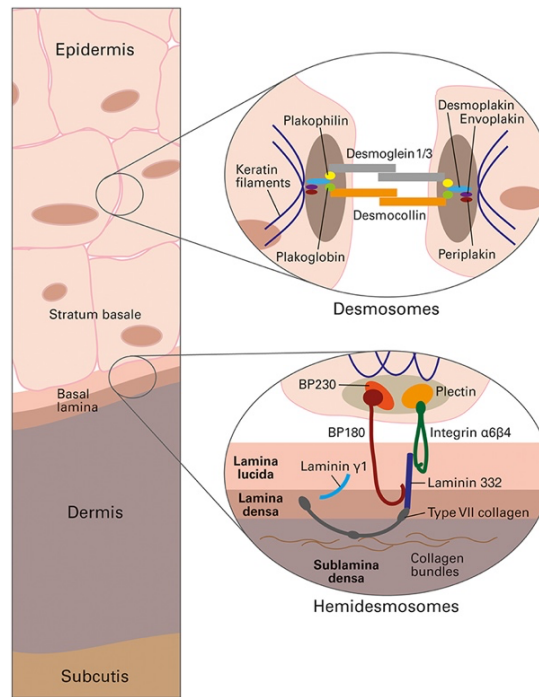
## A.2. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα (AIBD) αποτελούν μια ευρεία ομάδα δερματικών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι διαφόρων μορίων προσκόλλησης των κυττάρων του δέρματος και των βλεννογόνων. Η αρχική διάκρισή τους γίνεται με βάση το επίπεδο που σχηματίζεται η πομφόλυγα (Εικόνα 1), η οποία αποτελεί την επικρατούσα στοιχειώδη βλάβη τους και πρόκειται για επηρμένη περιγεγραμμένη δερματική βλάβη περιέχουσα υγρό εντοπιζόμενη είτε στο δέρμα, είτε σε βλεννογόνους (στοματική κοιλότητα, γεννητική περιοχή, φάρυγγας, λάρυγγας, οισοφάγος, ρινική κοιλότητα, οφθαλμοί). Η πρόωμη αναγνώρισή τους είναι καίριας σημασίας τόσο για την θεραπεία τους, όσο και για την πρόγνωσή τους.



### Εικόνα 1: Επίπεδο σχηματισμού πομφόλυγας στα πομφολυγώδη νοσήματα

Έτσι οι αυτοάνοσες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες διακρίνονται σε δύο κύριες ομάδες, τις ενδοεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες (η πομφόλυγα σχηματίζεται μέσα στην επιδερμίδα) και στις υποεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες (η πομφόλυγα δημιουργείται κάτω από την επιδερμίδα). Στην πρώτη ομάδα των ενδοεπιδερμικών πομφολυγωδών δερματοπαθειών ανήκουν η κοινή πέμφιγα, η βλαστική πέμφιγα, η φυλλώδης πέμφιγα, η ερυθρηματώδης πέμφιγα, η παρανεοπλασματική πέμφιγα, η IgA πέμφιγα και η ερπητοειδής πέμφιγα. Στη δεύτερη ομάδα, των υποεπιδερμικών πομφολυγωδών δερματοπαθειών ανήκουν το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, το πεμφιγοειδές των βλεννογόνων, η γραμμική IgA πομφολυγώδης δερματοπάθεια, η ερπητοειδής δερματίτιδα, η επίκτητη επιδερμόλυση, το αντιp200/λαμίνινης γ1 πεμφιγοειδές και το πεμφιγοειδές της κήσης. Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 2) παρουσιάζεται σχηματικά το ανθρώπινο δέρμα και απεικονίζονται οι στόχοι των αυτοαντισωμάτων στις ενδοεπιδερμικές και υποεπιδερμικές αυτοάνοσες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες. Στον άνω κύκλο απεικονίζονται τα αντιγόνα-στόχοι των δομικών συστατικών των δεσμοσωμάτων, που είναι η κύρια αντιγονική δομή των δερματοπαθειών της ομάδας της πέμφιγας και είναι υπεύθυνα για τη σύνδεση των επιθηλιακών κυττάρων μεταξύ τους. Στον κάτω κύκλο απεικονίζονται τα αντιγόνα-στόχοι των δομικών συστατικών των ημιδεσμοσωμάτων, που «αγκιστρώνουν» τα κύτταρα της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας στην υποκείμενη βασική μεμβράνη της χοριοεπιδερμικής ένωσης και αποτελούν την κύρια αντιγονική δομή των αυτοάνοσων υποεπιδερμικών πομφολυγωδών δερματοπαθειών.



Εικόνα 2: Σχηματική Αναπαράσταση του ανθρώπινου δέρματος και των αντιγόνων-στόχων των αυτοαντισωμάτων στις αυτοάνοσες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες (1)

Η διάγνωση των αυτοάνοσων πομφολυγωδών δερματοπαθειών στηρίζεται στην κλινική συμπτωματολογία, την ιστοπαθολογία και τον άμεσο ανοσοφθορισμό με τον οποίο ανιχνεύονται εναποθέσεις αντισωμάτων και/ή συμπληρώματος, καθώς και στην ανίχνευση κυκλοφορούντων αντισωμάτων με τον έμμεσο ανοσοφθορισμό. Για την οριστική διάγνωση των αυτοάνοσων πομφολυγωδών δερματοπαθειών οι τεχνικές του ανοσοφθορισμού μπορούν να συμπληρωθούν με την μέθοδο ανοσοπροσροφητικής ανάλυσης στερεάς φάσεως σύνδεσης ενζύμου (δοκιμασία ELISA), την ανοσοηλεκτρονική μικροσκόπηση και /ή την ανοσο-αποτύπωση.

Πρόκειται για δερματοπάθειες που παρουσιάζουν χρόνια πορεία, με υφέσεις και εξάρσεις και η πρόγνωση τους είναι επιφυλακτική. Για την αντιμετώπισή τους απαιτείται έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία, διαφορετικά οι επιπλοκές μπορεί να είναι σοβαρές.

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές αποτελεί την πιο συχνή υποεπιδερμική πομφολυγώδη δερματοπάθεια, η οποία συνήθως εμφανίζεται στα τέλη της 7ης δεκαετίας ζωής των ασθενών. Η επίπτωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς έχει πολλαπλασιαστεί την τελευταία δεκαετία (2). Η αύξηση της επίπτωσης του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς αποδίδεται μεταξύ άλλων στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, στη βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων και στη μεγαλύτερη κλινική υποψία και εμπειρία που υπάρχει από τους ειδικούς για την αναγνώριση και την έγκαιρη διάγνωση των άτυπων μορφών της νόσου (3) (4).

### **A.3. ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΓΕΝΙΚΑ**

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, όπως προαναφέρθηκε ανήκει στις υποεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες.

Μπορεί να είναι ιδιοπαθές ή να σχετίζεται με φάρμακα, φυσικούς-χημικούς παράγοντες, λοιμώξεις, άλλες αυτοάνοσες παθήσεις, νευρολογικές παθήσεις και κακοήθειες.

Στο παρελθόν οι πομφολυγώδεις δερματοπάθειες περιγράφονταν με διάφορες ονομασίες. Για μεγάλο διάστημα ο όρος «πέμφιγα» χρησιμοποιούνταν προκειμένου να αποδώσει κάθε πομφολυγώδες εξάνθημα. Το 1953 ο Lever για πρώτη φορά, με βάση κλινικά αλλά και ιστοπαθολογικά ευρήματα, διεχώρησε το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ως μια ξεχωριστή οντότητα από την πέμφιγα.

Αργότερα οι Jordon et al απέδειξαν την ύπαρξη κυκλοφορούντων αυτο-αντισωμάτων που στρέφονται εναντίον δομικών συστατικών της επιδερμοχοριακής σύνδεσης με αποτέλεσμα την υποεπιδερμική αποκόλληση που χαρακτηρίζει το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Επόμενο ορόσημο στην κατανόηση του ΠΠ ήταν η διαπίστωση ύπαρξης αντισωμάτων έναντι των BP180 & BP230 (των δύο κύριων αντιγόνων του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς) και ο παθογενετικός τους ρόλος στην εμφάνιση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (5).

### **A.4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (ΠΠ) (bullous pemphigoid) είναι μια επίκτητη αυτοάνοση πομφολυγώδης δερματοπάθεια και μάλιστα αποτελεί το συχνότερο αυτοάνοσο πομφολυγώδες νόσημα. Τα 2/3 των υποεπιδερμικών πομφολυγώδων δερματοπαθειών αφορούν το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (6) (7).

Η μέση ηλικία εμφάνισης του ΠΠ είναι τα 80 έτη, αλλά έχει παρατηρηθεί και σε νεότερους ενήλικες, συνηθέστερα επαγόμενο από φαρμακευτικές ουσίες, καθώς και σε παιδιατρικό πληθυσμό. Η εμφάνισή του στην παιδική ηλικία είναι περισσότερο αυτοπεριοριζόμενη (8).

Η επίπτωση του ΠΠ αυξάνεται εκθετικά με την ηλικία. Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται ολοένα μεγαλύτερη αύξηση της επίπτωσης του ΠΠ, η οποία αποδίδεται κατά κύριο λόγο στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης του πληθυσμού, στην αύξηση των νευρολογικών νοσημάτων λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, καθώς έχει βρεθεί ότι αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΠΠ, στις αυξανόμενες περιπτώσεις εμφάνισης ΠΠ σχετιζόμενου με χρήση φαρμακευτικών ουσιών, στη βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων και στη βελτίωση που έχει παρατηρηθεί στον εντοπισμό και τη διάγνωση περιπτώσεων ΠΠ χωρίς την παρουσία πομφολύγων, δηλαδή άτυπων μορφών της νόσου (3)(4).

Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι η ετήσια επίπτωσή του παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες από 2.5 έως 42.8 νέα περιστατικά ανά 1000000 πληθυσμό (9)(10). Σε ηλικίες κάτω των 80 ετών παρατηρείται συχνότερα σε γυναίκες, ενώ από την ηλικία των 80 ετών και άνω η επίπτωση είναι μεγαλύτερη στους άντρες (11)(12)(13).

## **A.5 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ**

Το ΠΠ χαρακτηρίζεται από την παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι του BP180 (ή αντιγόνο 2 του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς BPAG2 ή XVII κολλαγόνο ή COL17) και του BP230 (ή αντιγόνο 1 του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς BPAG1) που αποτελούν συστατικά των ημιδεσμοσωμάτων.

Το BP180 είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη των ημιδεσμοσωμάτων με μοριακό βάρος 180 kDa, διαπερνά το διανυγές πέταλο (lamina lucida) της βασικής μεμβράνης και προβάλλει στο πυκνό πέταλο (lamina densa). Περιλαμβάνει ένα ενδοκυττάριο N-τελικό τμήμα, ένα διαμεμβρανικό τμήμα και ένα εξωκυττάριο C-τελικό τμήμα με δεκαπέντε κολλαγονώδεις επιτόπους διακοπτόμενους από δεκαέξι μη κολλαγονώδεις επιτόπους (NC16A) (14).

Το NC16A εντοπίζεται στο διαφανές πέταλο της βασικής μεμβράνης και είναι ο επικρατής αντιγονικός στόχος στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (15).

Αντισώματα IgG, IgE και IgA έναντι του BP180 έχουν βρεθεί στον ορό των ασθενών με ΠΠ (16)(17)(18).

Έχει δε συσχετισθεί η ανίχνευση IgG και IgE αντισωμάτων έναντι του BP180/NC16A με την σοβαρότητα του ΠΠ, με περισσότερο φλεγμονώδεις μορφές του ΠΠ και με πιο αργή ανταπόκριση στη θεραπεία.

Πέρα από το NC16A έχουν βρεθεί και άλλες περιοχές του BP180 που λειτουργούν ως αντιγονικοί στόχοι (19). Έχει προταθεί η θεωρία ότι οι ανωτέρω περιοχές λειτουργούν ως αντιγονικοί στόχοι ως αποτέλεσμα του φαινομένου επέκτασης των επιτόπων, διαδικασία κατά την οποία η φλεγμονή που πυροδοτείται από την αυτοανοσία οδηγεί σε καταστροφή του αντιγονικού στόχου (NC16A) και κατόπιν προκαλεί παραγωγή αντισωμάτων για τους ίδιους ή άλλους αντιγονικούς στόχους. Τέτοιες περιοχές του BP180 είναι το εξωκυττάριο τμήμα με μοριακό βάρος 120kDa, γνωστό ως LAD-1, και το εξωκυττάριο C-τελικό τμήμα του BP180 (20)(21). Η δε ανίχνευση αντισωμάτων εκτός του NC16A έχει συσχετισθεί με λιγότερο φλεγμονώδεις μορφές του ΠΠ και γρηγορότερη ανταπόκριση στη θεραπεία (22).

Το BP230 είναι μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη των ημιδεσμοσωμάτων, έχει μοριακό βάρος 230kDa και ανήκει στην οικογένεια των πλακινών. Εντοπίζεται ενδοκυττάρια και για αυτό το λόγο δεν εμπλέκεται στα αρχικά στάδια του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Αποτελείται από

μια κεντρική περιεστραμμένη περιοχή, η οποία περιβάλλεται από ένα N-τελικό και ένα COOH-τελικό τμήμα.

Σε εντοπισμένες μορφές πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς ανιχνεύονται στον ορό των ασθενών μόνο αντι-BP230 αντισώματα. Στον ορό των ασθενών με ΠΠ ανιχνεύονται αντι-BP230 IgG και IgE αντισώματα. Σε αντίθεση με την παρουσία των αντι-BP180NC16A IgG αντισωμάτων που έχουν συνδεθεί με τη σοβαρότητα της νόσου, τα αντι-BP230 IgE αντισώματα είναι αμφιλεγόμενο αν σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου.

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός για την εκδήλωση του ΠΠ μελετάται ακόμη. Ως σήμερα η ύπαρξη διαταραχής στην ισορροπία μεταξύ Th-κυττάρων (T-βοηθητικών κυττάρων) και Treg (T-ρυθμιστικών κυττάρων) θεωρείται ο κύριος παθογενετικός παράγοντας που πυροδοτεί την αυτοανοσία στο ΠΠ. Παθογενετικοί μηχανισμοί που προκαλούν την ενεργοποίηση των B-κυττάρων, όπως η ενεργοποίηση των TLRs (Toll like receptors: Toll like υποδοχέων), ή φλεγμονώδεις μηχανισμοί που οδηγούν στο σχηματισμό πομφόλυγας, όπως το μονοπάτι Th17/IL-17 ή ο καταρράκτης της πήξης, ερευνώνται ακόμη (23). Οι διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί για τη συμμετοχή τους στο σχηματισμό της υποεπιδερμидικής πομφόλυγας και τελικά την εκδήλωση του ΠΠ θα μπορούσαν να υποδιαιρεθούν σε αυτούς που ενεργοποιούν το συμπλήρωμα (complement-dependent) και σε αυτούς που δεν μεσολαβούνται από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος (complement-independent).

Έτσι, πιθανός τρόπος πρόκλησης αυτοανοσίας είναι η ενεργοποίηση των TLRs που προκαλεί ενεργοποίηση αυτοδραστικών B- και T- κυττάρων. Όπως, επίσης, η προφλεγμονώδης κυτταροκίνη IL-17 (ιντερλευκίνη -17), που εκκρίνεται κυρίως από τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (τα Th17 CD4+ T κύτταρα), απελευθερώνει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α, IL-6, IL-8) και πρωτεολυτικά ένζυμα (MMP-9: μεταλλοπρωτεϊνάση της εξωκυττάριας ουσίας) που παίζουν καθοριστικό ρόλο στο σχηματισμό της υποεπιδερμидικής πομφόλυγας. Σε κάθε περίπτωση, παράγονται αυτοαντισώματα έναντι προσκολλητικών μορίων της βασικής μεμβράνης του δέρματος και τελικά έχουμε την εμφάνιση του ΠΠ.

Στις περιπτώσεις ενεργοποίησης των TLRs και της διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ Th-κυττάρων και Treg κυττάρων, έχουμε ενεργοποίηση των B κυττάρων και παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Ακολουθεί ενεργοποίηση του συμπληρώματος, προκαλώντας το γνωστό καταρράκτη με την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, τη χημειοταξία ουδετεροφίλων και ηωσινοφίλων την επακόλουθη απελευθέρωση των πρωτεολυτικών ενζύμων από τα ουδετερόφιλα της βασικής μεμβράνης, όπως η ελαστάση των ουδετεροφίλων (NE) και η MMP-9 και τελικά το σχηματισμό της υποεπιδερμидικής πομφόλυγας εξαιτίας της απώλειας της σύνδεσης της επιδερμίδας στο ύψος του χοριοεπιδερμидικού ορίου. Η δε απελευθέρωση

λυσοσωμικών ενζύμων από τα ηωσινόφιλα που έχουν μεταναστεύσει στη βασική μεμβράνη προκαλεί περαιτέρω ρήξη των ημιδεσμοσωμάτων και των ινιδίων προσκόλλησης των κυττάρων της βασικής μεμβράνης. Η IgE ανοσοσφαιρίνη προκαλεί επίσης αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. Αντι-BP180 IgE αντισώματα προσδένονται στα ηωσινόφιλα και στα μαστοκύτταρα, ακολούθως απελευθερώνονται κυτοκίνες, λευκοτριένια και ενεργοποιούνται τα ουδετερόφιλα. Ακόμη, η ενεργοποίηση των  $T_H17$  προκαλεί τη χημειοταξία ουδετεροφίλων και ηωσινοφίλων και την απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως προαναφέρθηκε, και έτσι σχηματίζεται η υποεπιδερμική πομφόλυγα (9).

Σε περίπτωση παθογενετικών μηχανισμών που δεν μεσολαβούν από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι δυνατόν αυτοαντισώματα να συνδεθούν στους αντιγονικούς στόχους και αυτό να επιφέρει τη διάσπαση των ημιδεσμοσωμάτων και τελικώς το σχηματισμό της πομφόλυγας χωρίς να μεσολαβήσουν φλεγμονώδη κύτταρα. Ο ανεξάρτητος του συμπληρώματος παθογενετικός μηχανισμός του ΠΠ συνάδει και με το γεγονός ότι περίπου σε 1/5 των ασθενών με ΠΠ δεν ανευρίσκονται εναποθέσεις συμπληρώματος στον άμεσο ανοσοφθορισμό. Επιπλέον σε *in vitro* μελέτες που έχουν διεξαχθεί έχει βρεθεί ότι τα αυτοαντισώματα έναντι των αντιγόνων του ΠΠ προκαλούν χημειοταξία των λευκοκυττάρων και απελευθέρωση των πρωτεολυτικών ενζύμων είτε απευθείας, είτε μέσω της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτοκινών.

#### **A.6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ**

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές κλινικά εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδιά του, κάτι το οποίο συνήθως ευθύνεται για την καθυστερημένη διάγνωσή του. Μπορεί επίσης να εμφανίζεται με άτυπη κλινική εικόνα. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία τεταμένων πομφολύγων χαρακτηριστικών για τη νόσο. Οι πομφόλυγες αυτές εμφανίζονται είτε επί ερυθρηματωδών κνιδωτικών πλακών ή ακόμη και επί υγιούς δέρματος και περιέχουν ορώδες ή ακόμη και αιμορραγικό υγρό, αλλά σπανιότερα (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: a,b: Τεταμένες πομφόλυγες σε ερυθματώδη βάση c: Τεταμένες πομφόλυγες σε δάχτυλα d,e: Κνιδωτικό εξάνθημα πρόδρομης μη πομφολυγώδους φάσης ΠΠ f: Δακτυλιοειδές κνιδωτικό ερύθημα g: Βλάβες σε μαλακή και σκληρή υπερώα σε ασθενή με ΠΠ (24)

Συνοδεύονται από σημαντικό κνησμό που επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής των ασθενών. Συνηθέστερες εντοπίσεις αποτελούν οι εκτατικές επιφάνειες των άκρων και ο κορμός.

Διακρίνουμε δύο φάσεις της νόσου: τη μη πομφολυγώδη και την πομφολυγώδη.

Η πρόδρομη, μη πομφολυγώδης φάση της νόσου μπορεί λανθασμένα να θεωρηθεί άλλη δερματολογική νόσος όπως χρόνια δερματίτιδα, ερεθιστική εξ επαφής δερματίτιδα, οζώδης κνήφη ή νευροδερματίτιδα εξαιτίας της μη ύπαρξης ειδικών βλαβών. Σε αυτή την μη ύπαρξη ειδικών βλαβών οφείλεται και η δυσκολία να τεθεί η διάγνωση του ΠΠ σε αυτή τη φάση.

Οι βλάβες σε αυτή τη φάση είναι ερυθματώδεις, έντονα κνησμώδεις και μπορεί να έχουν τα χαρακτηριστικά χρόνιας δερματίτιδας ή κνίδωσης. Ο κνησμός ποικίλλει και είναι από ήπιος έως πολύ έντονος, μπορεί να επιμείνει για πολλές εβδομάδες πριν από την έκλυση των πομφολύγων ή και να είναι το μόνο σημείο της νόσου. Η διάρκεια της φάσης αυτής μπορεί να είναι από μερικές εβδομάδες ως μήνες ή ακόμη σε κάποιες μεμονωμένες περιπτώσεις να παραμείνει σε αυτό το στάδιο χωρίς ποτέ να σχηματιστούν πομφόλυγες. Σε περίπου 20% των

ασθενών με ΠΠ οι μη ειδικές βλάβες είναι και το μόνο κλινικό σημείο τη στιγμή της διάγνωσης. Ουλές δεν καταλείπονται συνήθως (12). Εξαιτίας της μη ειδικής φύσης των βλαβών στο πρόδρομο στάδιο οφείλουμε ως γιατροί, σε περιπτώσεις βλαβών ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους που ομοιάζουν με έκζεμα ή σε περιπτώσεις κνιδωτικών βλαβών που συνοδεύονται από επίμονο κνησμό και εφόσον έχουν αποκλεισθεί άλλες πιο κοινές αιτιολογίες να εξετάζουμε πάντα την πιθανότητα ΠΠ (24).

Η πομφολυγώδης φάση χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση τεταμένων φυσαλιδωδών βλαβών που εδράζονται συχνότερα σε ερυθριματώδη βάση ή μπορεί να εμφανίζονται και σε υγιές δέρμα. Εξαιτίας της υποεπιδερμικής εντόπισης των πομφολύγων, καθώς η οροφή της πομφόλυγας αποτελείται από όλη την επιδερμίδα, δεν ρήγνυνται εύκολα. Έχουν διάμετρο από 1-4 cm, περιέχουν συνήθως ορώδες ή και αιμορραγικό υγρό, όπως προαναφέρθηκε, εμφανίζονται κατά ομάδες και γρήγορα μπορεί να εξαπλωθούν ευρέως. Μερικές φορές η εμφάνιση πομφολύγων ξεκινά από τις παλάμες και τα πέλματα ή χαμηλά στα κάτω άκρα, όπως επίσης συχνή αρχική εντόπιση αποτελούν και περιοχές του σώματος με αυξημένη τριβή (24). Συχνότερες θέσεις εντόπισης αποτελούν η κάτω κοιλιακή χώρα, τα εγγύς άκρα (ιδιαίτερα το εσωτερικό των μηρών), οι καμπτικές επιφάνειες των αντιβραχίων, η βουβωνική χώρα και οι μασχάλες. Πρόσωπο και λαιμός συνήθως δεν προσβάλλονται.

Όταν ρήγνυνται καταλείπουν διαβρώσεις, οι οποίες δεν επεκτείνονται περιφερικά. Μετά την επιθηλιοποίησή τους μπορεί να παρατηρηθεί μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση, ή αχρωμική πλάκα ή κεγχρία, όχι όμως ουλές (25).

Το σημείο Nikolsky, που αποτελεί βοηθητικό εργαλείο διάγνωσης μεταξύ ενδο- και υπο-επιδερμικών πομφολύγων, είναι αρνητικό. Συμμετοχή των βλεννογόνων παρατηρείται σε 10-30% των ασθενών, συχνότερα αφορά το στοματικό βλεννογόνο και οι βλάβες είναι συνηθέστερα διαβρωτικές παρά πομφολυγώδεις. Οι βλεννογόνοι των οφθαλμών, της ρινός, του φάρυγγα, του οισοφάγου και των γεννητικών περιοχών σπάνια επηρεάζονται (26). Το ενάνθημα στο στοματικό βλεννογόνο αποτελείται από μικρές, τεταμένες φυσαλίδες, που ρήγνυνται και επιθηλιοποιούνται γρήγορα. Οι φυσαλίδες εντοπίζονται συνήθως στην υπερώα, το βλεννογόνο των παρειών, τα χείλη και τη γλώσσα.

Έκθυση νέων βλαβών - κυρίως μικρών πομφολύγων - μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και όταν η νόσος είναι υπό έλεγχο. Η ηωσινοφιλική διήθηση των βλαβών και η περιφερική ηωσινοφιλία αποτελούν συχνά ευρήματα σε ασθενείς με ΠΠ (27) (28) (29).

Εκτός από το γενικευμένο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έχουν περιγραφεί και εντοπισμένες μορφές της νόσου. Αυτές είναι το βλαστικό πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (*vegetating bullous pemphigoid*), στο οποίο παρατηρούνται βλαστικές βλάβες στις παρατριμματικές περιοχές, το

δυσιδρωσικό πεμφιγοειδές (*dyshidrosiform pemphigoid*), με παλαμοπελματιαία εντόπιση και το φυσαλιδώδες πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (*vesicular bullous pemphigoid*), το οποίο κλινικά μοιάζει με την ερπητοειδή δερματίτιδα. Συνήθως παρατηρούνται πολυάριθμες μικρές τεταμένες φυσαλίδες που μπορεί να διατάσσονται συμμετρικά, είναι έντονα κνησμώδεις και για το λόγο αυτό μπορεί να συνυπάρχουν δρυφάδες ή και εκδορές.

Επίσης, το ΠΠ μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να παραμείνει εντοπισμένο γύρω από στομίες ή σε περιοχές όπου έχει προηγηθεί ακτινοβολήση. (24)

Έχουν περιγραφεί πολλές άτυπες-ασυνήθεις παραλλαγές του ΠΠ. Αυτές φαίνονται στον κάτωθι πίνακα (Πίνακας 1): (30)

ΔΥΣΙΔΡΩΣΙΚΟ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ	ΠΑΛΑΜΟΠΕΛΜΑΤΙΑΙΑ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΦΥΣΑΛΙΔΩΝ ΚΑΙ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΝ, ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΑ ΜΙΚΡΕΣ ΤΕΤΑΜΕΝΕΣ ΦΥΣΑΛΙΔΕΣ ΔΙΑΜΕΤΡΟΥ 1-2mm
ΒΛΑΣΤΙΚΟ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ	ΒΛΑΣΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΕ ΠΑΡΑΤΡΙΜΜΑΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ, ΚΑΛΩΣ ΠΕΡΙΕΓΕΓΡΑΜΜΕΝΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΜΕ ΕΦΕΛΚΙΔΕΣ Ή ΔΙΑΒΡΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕ ΦΥΣΑΛΙΔΕΣ Ή ΦΛΥΚΤΑΙΝΕΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ
ΟΖΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ	ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ ΚΝΗΣΜΩΔΕΙΣ ΟΖΩΔΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΟΝ ΚΟΡΜΟ ΚΑΙ ΤΑ ΑΚΡΑ Ή ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΚΝΗΜΕΣ. ΣΠΑΝΙΑ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΠΟΜΦΟΛΥΓΕΣ
ΦΥΣΑΛΙΔΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ	ΟΜΟΙΑΖΕΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΡΠΗΤΟΕΙΔΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ
ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΟΜΟΙΑΖΩΝ ΜΕ ΤΕΝ	ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΜΕΓΑΛΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΠΟΥ ΟΜΟΙΑΖΟΥΝ ΜΕ ΤΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΗΣ ΝΕΚΡΟΛΥΣΗΣ
ΒΛΑΤΙΔΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ	
ΕΚΖΕΜΑΤΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ	
ΕΡΥΘΡΟΔΕΡΜΙΚΟ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ	
ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΟΜΟΙΩΝ ΜΕ ΟΜΑΛΟ ΛΕΙΧΗΝΑ	ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΙΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΚΑΙ ΒΛΑΒΕΣ ΟΜΑΛΟΥ ΛΕΙΧΗΝΑ ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΙΖΟΝΤΑΙ ΚΥΡΙΩΣ ΣΤΑ ΑΚΡΑ ΗΠΙΟΤΕΡΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΥΝΟΛΙΚΑ

Πίνακας 1: Ασυνήθεις παραλλαγές ΠΠ (30)

#### **A.6.1. ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

Πρόκειται για δερματοπάθεια της κύησης που ανήκει στην ομάδα των αυτοάνοσων πομφολυγωδών δερματοπαθειών λόγω κοινών κλινικών και ανοσολογικών χαρακτηριστικών.

Κλινικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία έντονου γενικευμένου κνησμού και κνιδωτικών πλακών που ξεκινούν περιομφαλικά και επεκτείνονται σε κοιλιά και μηρούς. Ο κνησμός μπορεί να εμφανιστεί πριν την εμφάνιση των δερματικών βλαβών, ως άλλη πρόδρομη, μη πομφολυγώδης φάση, και μπορεί να παραμείνει το μοναδικό σύμπτωμα. Εν συνεχεία εμφανίζονται φυσαλίδες και τεταμένες πομφόλυγες σε ερυθρηματώδη βάση. Υπάρχουν, βέβαια και αρκετές περιπτώσεις, στις οποίες οι πομφόλυγες απουσιάζουν. Η πρότερη ονομασία του ως « έρπης της κύησης» εγκαταλείφθηκε, καθώς δεν αποδείχθηκε συσχέτιση με προηγούμενη ή ενεργή ερπητική λοίμωξη παρόλο που η μορφολογία των φυσαλίδων παρέπεμπε σε ερπητική λοίμωξη (31).

Συμμετοχή των βλεννογόνων παρατηρείται σε 20% των ασθενών. Παρουσιάζεται συχνότερα σε πολύτοκες γυναίκες το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης. Έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις εμφάνισης το πρώτο τρίμηνο ή ακόμη και μετά τον τοκετό. Είναι αυτοπεριοριζόμενο και μόνο σε ένα μικρό ποσοστό (5%) παραμένει μετά τον τοκετό. Υποτροπές σε επόμενες κύσεις είναι συνήθεις, σε ποσοστό που φθάνει και το 90%, με τη διαφορά ότι η κλινική εικόνα είναι βαρύτερη και η εμφάνιση των συμπτωμάτων γίνεται νωρίτερα κατά την κύηση. Επίσης, υποτροπές έχουν παρατηρηθεί κατά την έμμηνο ρύση ή με τη λήψη αντισυλληπτικών.

Η επίπτωσή του υπολογίζεται σε μία περίπτωση ανά 60.000 κύσεις με παγκόσμια κατανομή και χωρίς να εντοπίζονται διαφορές μεταξύ εθνικοτήτων (32).

Ο κύριος αντιγονικός στόχος στο πεμφιγοειδές της κύησης είναι το BP180, το οποίο εκφράζεται στην πλακουντιακή μεμβράνη (33).

Μάλιστα, τα αυτοαντισώματα φαίνεται να αναγνωρίζουν αποκλειστικά την ανοσοεπικρατούσα NC16A περιοχή του BP180. Παρόλα αυτά έχουν ανιχνευθεί αντισώματα έναντι και άλλων επιτόπων του BP180, αλλά και έναντι του BP230.

Η διαπλακουντιακή μετάδοση των αυτοαντισωμάτων κατά του BP180 μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη γέννηση νεογνού με πομφολυγώδες εξάνθημα, το οποίο όμως είναι παροδικό. Ασθενείς με πεμφιγοειδές της κύησης έχουν αυξημένες πιθανότητες εκδήλωσης νόσου Graves ενδεχομένως εξαιτίας των μορίων HLA-DR3 και HLA-DR4 (34).

Η πρόγνωσή του είναι καλή, αλλά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο προωρότητας και γέννησης βρεφών με χαμηλό βάρος.

#### **A.6.2. ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ**

ΠΠ έχει περιγραφεί και σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών με μείζονα κλινικά, ιστοπαθολογικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά του ΠΠ των ενηλίκων. Η επίπτωση του ΠΠ στην παιδική ηλικία παραμένει άγνωστη. Οι βλάβες είναι όμοιες με το ΠΠ των ενηλίκων, εμφανίζονται σε ερυθρηματώδη βάση ή σε υγιές δέρμα. Συχνή εντόπιση, που διαφέρει με τους ενήλικες που παρουσιάζουν ΠΠ, αποτελούν οι παλάμες, τα πέλματα και το πρόσωπο, ιδιαίτερα σε βρέφη κάτω του ενός έτους ηλικίας (9).

Πέραν αυτών των θέσεων εντοπίζονται βλάβες και στο κατώτερο τμήμα του κορμού, στους μηρούς, και την περιγεννητική περιοχή. Η συμμετοχή των βλεννογόνων και ιδιαίτερος του στοματικού βλεννογόνου είναι συχνή και μάλιστα συχνότερη συγκριτικά με τους ενήλικες (35).

Σε μικρά κορίτσια, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εμφάνισης των πρώτων αλλοιώσεων του ΠΠ στον κολπικό βλεννογόνο. Επίσης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις στις οποίες οι μοναδικές αλλοιώσεις εντοπίζονται στον κολπικό βλεννογόνο. Είναι πολύ σημαντικό να επισημανθεί η ανωτέρω παρατήρηση και να εξετάζεται η πιθανότητα ΠΠ σε μικρά κορίτσια που παρουσιάζουν βλάβες στον κολπικό βλεννογόνο, καθώς λανθασμένα μπορεί να υποπτευθεί σεξουαλική κακοποίηση (36).

Η προσβολή των βλεννογόνων δεν καταλείπει ουλές ή άλλες παραμορφώσεις (35).

Πρόσφατα έχει προταθεί ο διαχωρισμός του ΠΠ της παιδικής ηλικίας σε δυο υποκατηγορίες: η πρώτη αφορά τα βρέφη, ΠΠ της βρεφικής ηλικίας, και η δεύτερη μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, το εντοπισμένο στη γεννητική περιοχή ΠΠ της παιδικής ηλικίας. Η πρώτη υποκατηγορία αφορά σε βρέφη κάτω του έτους και χαρακτηρίζεται από την παρουσία βλαβών όμοιων με αυτών που συναντάμε στο κλασσικό ΠΠ, δηλαδή τεταμένες πομφόλυγες σε ερυθρηματώδη βάση ή σε υγιές δέρμα, και η δεύτερη υποκατηγορία αφορά παιδιά μεγαλύτερα του έτους που εμφανίζουν μη ουλωτικές βλάβες μόνο στον κόλπο.

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές της παιδικής ηλικίας έχει καλή πρόγνωση, είναι αυτοπεριοριζόμενο, ανταποκρίνεται καλά στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και η διάρκεια του αναμένεται να είναι μέχρι ένα έτος. Σε σπάνιες περιπτώσεις η διάρκεια του ΠΠ της παιδικής ηλικίας επεκτείνεται πέραν του έτους σε δύο ή περισσότερα έτη. Υποτροπές παρατηρούνται σπάνια και η πρόγνωσή του είναι καλύτερη συγκριτικά με το ΠΠ των ενηλίκων. Η δε θεραπευτική προσέγγιση συστήνεται να μην είναι επιθετική, καθώς αυτόματες ιώσεις είναι πιθανές (37).

Η συσχέτιση εμφάνισης πεμφιγοειδούς μετά από εμβολιασμό ή ανοσοποίηση σε βρέφη, αν και έχει περιγραφεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις είναι πεδίο που απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση (38). Σε όλες τις ως σήμερα περιγραφείσες περιπτώσεις εκδήλωσης ΠΠ μετά από εμβολιασμό

σε βρέφη παρατηρήθηκε ότι μεσολάβησε μικρό χρονικό διάστημα μεταξύ εμβολιασμού και εκδήλωσης του ΠΠ, από 24 ώρες μέχρι 4 εβδομάδες, και στις περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν σε μια περίοδο 5 ετών μετά (5 years follow-up) δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές. Ο εμβολιασμός να μεν μπορεί να ενεργοποιήσει το ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα εμβόλια προκαλούν την εκδήλωση του ΠΠ παραμένει άγνωστος. Άλλωστε δεδομένου του μεγάλου αριθμού των εμβολίων που χορηγούνται στην παιδική ηλικία και της απουσίας υποτροπών στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι δύσκολο και πολύπλοκο να αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ του εμβολιασμού και της εκδήλωσης του ΠΠ. Μια πιθανή εξήγηση για την εκδήλωση του ΠΠ μετά από εμβολιασμό είναι ότι η φλεγμονή που προκαλείται από τον εμβολιασμό σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα μπορεί να ευνοήσει τη διάσπαση της βασικής μεμβράνης και να αποκαλύψει κρυμμένους αντιγονικούς επιτόπους (39).

## **A.7. ΠΠ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

### **A.7.1 ΠΠ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ**

Όπως και σε άλλες αυτοάνοσες παθήσεις, έτσι και στο ΠΠ, ο πολυμορφισμός ορισμένων γονιδίων ενδεχομένως να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην εκδήλωση του ΠΠ. Τα γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας MHC, μια εξαιρετικά πολυμορφική περιοχή, που εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6, αποτελούν σημαντικό μέρος της ανοσιακής απάντησης. Μόρια HLA κλάσης I και II έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση του ΠΠ, υποδηλώνοντας ότι η γενετική προδιάθεση συμβάλλει στην εκδήλωση του ΠΠ. Μάλιστα οι διαφορές στη γενετική προδιάθεση μεταξύ των εθνικοτήτων παραμένει ακόμη και αν οι ασθενείς διαβιούν μακριά από τη χώρα προέλευσής τους, ενισχύοντας τη θεωρία για το ρόλο του γενετικού υπόβαθρου ως παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση του ΠΠ (40).

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 (41).

Επίσης το HLA-DQB1\* 03:01 αλληλίο σχετίζεται με το επαγόμενο από DDP-4 αναστολείς πομφολυγώδες πεμφιγοειδές σε Ιάπωνες ασθενείς (42).

Πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν κυτοκίνες και το μιτοχονδριακό DNA (mDNA) έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (43)(44).

## **A.7.2. ΠΠ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ**

Με την αύξηση της ηλικίας συμβαίνουν αλλαγές τόσο στη φυσική, όσο και στην επίκτητη ανοσοαπόκριση. Η παραγωγή των Β κυττάρων μειώνεται, η απάντηση σε νέα αντιγόνα επίσης μειώνεται, τα επίπεδα των IgG1 και IgG4 στο πλάσμα αυξάνονται και παρατηρούμε επίσης αύξηση των χαμηλής συγγένειας ανοσοσφαιρινών και μείωση του πληθυσμού των Τ-ρυθμιστικών κυττάρων που αυξάνει την ανοχή στην ανάπτυξη αυτοανοσίας. Ακόμη τυπικό εύρημα στους ηλικιωμένους είναι οι συχνές και επίμονες λοιμώξεις (45). Όλοι οι ανωτέρω περιγραφόμενοι μηχανισμοί που σχετίζονται με την αύξηση της ηλικίας επιφέρουν αναδιαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος με τρόπο που θα μπορούσαν επάγουν την εκδήλωση του ΠΠ. Παραμένει όμως ασαφές και δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί γιατί υπάρχει αυτή η επιλεκτικότητα για την εκδήλωση ορισμένων μόνο αυτοάνοσων ασθενειών, όπως το ΠΠ στους ηλικιωμένους, ενώ η επίπτωσή τους γενικά στους ηλικιωμένους δεν είναι τόσο υψηλή, όσο θα αναμενόταν, λαμβάνοντας υπόψη και τις ανωτέρω αλλαγές που συμβαίνουν στην απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος (46).

## **A.8. ΠΠ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ**

### **A.8.1 ΠΠ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ**

Οι μέχρι τώρα μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά τη συσχέτιση του ΠΠ με κακοήθειες. Υπάρχουν μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες ασθενείς με κακοήθειες παρουσιάζουν αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης ΠΠ συγκριτικά με τον κοινό πληθυσμό. Για το λόγο αυτό οι συγγραφείς των μελετών αυτών συστήνουν ενδελεχή εξέταση όλων των ασθενών με ΠΠ και γενικευμένο screening αυτών για πιθανές κακοήθειες (47)(48).

Υπάρχουν όμως και μελέτες στις οποίες δεν ανευρίσκεται συσχέτιση μεταξύ ΠΠ και καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι ούτε ασθενείς με κακοήθεια έχουν συνολικά αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΠΠ, όπως επίσης και ασθενείς με ΠΠ δεν παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου. Άλλωστε, στην ηλικιακή ομάδα με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του ΠΠ (άνω των 70 ετών) οι πιθανότητες εμφάνισης οποιασδήποτε νεοπλασίας είναι αυξημένες συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (2).

Παρόλα αυτά αξίζει να σημειωθεί ότι οι μελέτες που υποστηρίζουν την συσχέτιση του ΠΠ με κακοήθειες αφορούν ασθενείς με συγκεκριμένους καρκίνους, δηλαδή ασθενείς με καρκίνο νεφρού, καρκίνο του λάρυγγα και αιματολογικές κακοήθειες (49)(50).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μελέτη πασχόντων – μαρτύρων που διεξήχθη από τους Lee et al και ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ ΠΠ και βασικοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος (BCC: basal cell carcinoma). Αυτό βέβαια μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με ΠΠ εξετάζονται συχνότερα από δερματολόγους και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αναγνώριση και διάγνωση και άλλων δερματικών ασθενειών σε αυτούς, εν προκειμένω του BCC. Από την άλλη βέβαια η χρόνια φλεγμονή που παρατηρείται στο δέρμα των ασθενών με ΠΠ μπορεί να προδιαθέτει στην εκδήλωση του BCC (51).

Αρκετές θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την εκδήλωση καρκίνου πριν αυτής του ΠΠ. Σύμφωνα με την επικρατούσα θεωρία αντισώματα έναντι αντιγόνων των καρκινικών κυττάρων αντιδρούν διασταυρούμενα με αντιγόνα της βασικής μεμβράνης, όπως τα αντιγόνα του ΠΠ και η λαμινίνη-332 που εκφράζεται σε συμπαγείς όγκους (καρκίνος στήθους, παγκρέατος, πνεύμονα), με αποτέλεσμα το σχηματισμό πομοφολύγων. Άλλες θεωρίες υποστηρίζουν την επίδραση εξωγενών παραγόντων, όπως για παράδειγμα μια ιογενή λοίμωξη, που ταυτόχρονα συμβάλλουν και στην καρκινογένεση, αλλά και στην καταστροφή της βασικής μεμβράνης. Τέλος, υπάρχει η θεωρία που υποστηρίζει την καταστροφή της βασικής μεμβράνης μετά την έκκριση κυτοκινών από τους κακοήθεις όγκους μέσω της παραγωγής αντισωμάτων έναντι αυτής (52).

Δεδομένου ότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να απαντηθούν ερωτήματα που αφορούν τη σχέση του ΠΠ με κακοήθη νοσήματα ο καθολικός έλεγχος όλων των ασθενών με ΠΠ για κακοήθειες θα ήταν αυθαίρετος. Από την άλλη, οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν αναλυτικό ιατρικό ιστορικό, να διενεργούν λεπτομερή φυσική εξέταση σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΠΠ και κατόπιν βάσει των ευρημάτων και της ηλικίας των ασθενών να διενεργούν εξατομικευμένο screening για πιθανές κακοήθειες (53).

### **A.8.2. ΠΠ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

Τα νευρολογικά νοσήματα ανήκουν στην κατηγορία των νοσημάτων που έχουν μελετηθεί εκτεταμένα και ενδελεχώς ως προς τη συσχέτισή τους με το ΠΠ.

Φαίνεται ότι η ύπαρξη νευρολογικού νοσήματος σε κάποιο ασθενή σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας εκδήλωσης ΠΠ. Από την άλλη πλευρά, έχει αναφερθεί αυξημένη πιθανότητα διάγνωσης κάποιων νευρολογικών νοσημάτων, όπως σκλήρυνση κατά πλάκας, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επιληψία και άνοια, σε ασθενείς με ΠΠ (54).

Η πλειοψηφία των μελετών αναδεικνύει θετική συσχέτιση μεταξύ ΠΠ και νευρολογικών νοσημάτων, όμως το είδος του νευρολογικού νοσήματος που συνδέεται περισσότερο διαφέρει

από μελέτη σε μελέτη. Ασθενείς με ΠΠ είναι περισσότερο πιθανό σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό να νοσούν και από κάποιο νευρολογικό νόσημα. Δύο διαφορετικές μελέτες πασχόντων-μαρτύρων που διεξήχθησαν το 2010 βρήκαν ότι το 42,7% και 46% αντίστοιχα των ασθενών με ΠΠ έπασχαν από κάποιο νευρολογικό νόσημα, ενώ στις ομάδες ελέγχου το ποσοστό ήταν μόλις 19,1 και 11% αντίστοιχα (55)(56).

Μέχρι και 3πλάσια έχει βρεθεί η πιθανότητα ΑΕΕ μεταξύ των ασθενών με ΠΠ και μέχρι 12πλάσια για σκλήρυνση κατά πλάκας (57).

Επιπλέον, ασθενείς με ΠΠ συγκρινόμενοι με ασθενείς άλλων πομφολυγωδών δερματοπαθειών αναφέρεται να έχουν πολλαπλάσια (μέχρι και 4πλάσια) πιθανότητα να πάσχουν από κάποιο νευρολογικό νόσημα (58).

Αντίστοιχα, μελέτες έχουν αναδείξει μέχρι και 7-πλάσια πιθανότητα εκδήλωσης ΠΠ σε ασθενείς που έχουν πρότερα διαγνωσθεί με νευρολογικά νοσήματα, όπως η άνοια (59).

Η δε μέση διάρκεια του νευρολογικού νοσήματος πριν την εκδήλωση ΠΠ έχει υπολογιστεί σε 5,5 έτη (56).

Μια πιθανή εξήγηση για αυτή τη συσχέτιση έχει να κάνει με το γεγονός ότι τα BP180 και BP230 παρουσιάζουν παρόμοια ισόμορφα που ανευρίσκονται, τόσο στα νευρικά όσο και στα επιθηλιακά κύτταρα. Η διασταυρούμενη λοιπόν αντίδραση μεταξύ αυτών των ισομορφών μπορεί να εξηγήσει τη συσχέτιση μεταξύ ΠΠ και νευρολογικών νοσημάτων. Αναλυτικότερα, στις νευρολογικές ασθένειες εκφράζονται ισόμορφα των αντιγόνων BP180 & BP230 στους νευρώνες και αυτά πυροδοτούν επακολούθως ανοσολογική αντίδραση που προκαλεί τις δερματικές αλλοιώσεις (60).

Άλλωστε, τόσο το δέρμα όσο και οι νευρώνες προέρχονται από το εξώδερμα και επομένως τα ίδια αντιγόνα που συμμετέχουν στην παθογένεση του ΠΠ εκφράζονται και στους νευρώνες.

Βέβαια, υπάρχουν και μελέτες που συσχετίζουν τη λήψη νευροληπτικών φαρμάκων με την εκδήλωση του ΠΠ και όχι τα νευρολογικά νοσήματα (61)(62).

Όμως, σε κάθε περίπτωση περαιτέρω μελέτες πρέπει να διεξαχθούν για την καλύτερη κατανόηση των μοριακών μονοπατιών που έχουν ως συνέπεια την εμφάνιση ΠΠ σε ασθενείς με νευρολογικά νοσήματα είτε το νευρολογικό νόσημα είναι ο αιτιολογικός παράγοντας για την εκδήλωση ΠΠ είτε η λήψη των νευροληπτικών φαρμάκων είναι η αιτία για την εκδήλωση του ΠΠ.

### **A.8.3. ΠΠ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ**

Οι Bloom et al. πρώτα το 1929 ανέφεραν την συνύπαρξη ΠΠ και ψωρίασης. Έκτοτε η συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών χρόνιων φλεγμονωδών δερματοπαθειών έχει μελετηθεί και παρουσιάζει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Σήμερα είναι πια γνωστό ότι το ΠΠ είναι η διαταραχή που συνδέεται περισσότερο με την ψωρίαση, και ιδιαίτερα μετά από κάποιους θεραπευτικούς χειρισμούς για την αντιμετώπιση της ψωρίασης, όπως η θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή ή η φωτοθεραπεία (63). Οι πομφόλυγες μπορούν να σχηματισθούν είτε πάνω στις ψωριασικές πλάκες ή και σε σημεία της επιδερμίδας ανεξάρτητα από αυτές (64).

Φαίνεται ότι η ψωρίαση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης ΠΠ. Επιδημιολογικά δεδομένα αναδεικνύουν την αυξημένη επίπτωση του ΠΠ σε ασθενείς με ψωρίαση συγκριτικά με τον πληθυσμό χωρίς ψωρίαση (65)(66)(67). Μέχρι και 3πλάσια έχει βρεθεί η πιθανότητα εκδήλωσης ΠΠ σε ασθενείς με ψωρίαση (65).

Η πλειοψηφία των μελετών καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η ψωρίαση προηγείται της διάγνωσης του ΠΠ. Μάλιστα σε κάποιες μελέτες έγινε προσπάθεια προσδιορισμού της μέσης τιμής του διαστήματος που μεσολαβεί από τη διάγνωση της ψωρίασης για την εκδήλωση του ΠΠ. Τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα διαφέρουν σημαντικά όσον αφορά το χρονικό μεσοδιάστημα που υπάρχει μεταξύ διάγνωσης της ψωρίασης και του ΠΠ και πρόκειται για ένα πεδίο που χρήζει περαιτέρω έρευνας. Σε κάποιες από αυτές, όπως σε μια ευρείας κλίμακας βάσει του πληθυσμού μελέτη κοόρτης που διεξήχθη μεταξύ 2002-2012 στην Ταιβάν βρέθηκε ότι η μέση τιμή του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί από τη διάγνωση της ψωρίασης μέχρι την εκδήλωση ΠΠ σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 2,86 έτη, με την πλειοψηφία των ασθενών με ψωρίαση να εκδηλώνουν ΠΠ τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση της ψωρίασης και σταδιακά να μειώνεται η πιθανότητα εκδήλωσης ΠΠ ανά έτος παρακολούθησης, ενώ σε άλλες μελέτες όπως στη μελέτη πασχόντων-μαρτύρων που διεξήχθη στο Ισραήλ από το 2000-2015 βρέθηκε ότι η μέση τιμή του αντίστοιχου διαστήματος ήταν 25,2 έτη. Οι μεγάλες αυτές μπορεί να οφείλονται σε γενετικές και γεωγραφικές διαφορές (66)(67).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στην ανωτέρω μελέτη που διεξήχθη στην Ταιβάν περίπου το 1/5 των ψωριασικών ασθενών με ΠΠ (το 17,1% συγκεκριμένα) είχαν ηλικία κάτω των 60 ετών, ηλικιακή ομάδα στην οποία το ΠΠ δεν αναμένεται να διαγιγνώσκεται συχνά και το ίδιο ανέδειξε και η μελέτη που έγινε στο Ισραήλ, ότι δηλαδή οι ασθενείς που έπασχαν ταυτόχρονα με ψωρίαση και ΠΠ ήταν μικρότερης ηλικίας συγκρινόμενοι με αυτούς που έπασχαν μόνο από ΠΠ. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται από την πλειοψηφία των διεθνών μελετών(68) οι ασθενείς με ΠΠ και ψωρίαση είναι σημαντικά νεότεροι όταν πρωτοεκδηλώνουν ΠΠ συγκριτικά με τους ασθενείς που πάσχουν μόνο από ΠΠ. Μια πιθανή

εξήγηση για αυτό είναι το γεγονός ότι η αντιγονικότητα της βασικής μεμβράνης των ασθενών με ψωρίαση μεταβάλλεται σε μικρότερη ηλικία διεγείροντας το σχηματισμό αντισωμάτων έναντι αυτής και επομένως την εκδήλωση ΠΠ νωρίτερα (67).

Οι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για τη συμβολή τους στην εκδήλωση ΠΠ σε ασθενείς με ψωρίαση είναι η ίδια η φλεγμονή που παρατηρείται στην ψωρίαση, οι συννοσηρότητες καθώς και διάφοροι θεραπευτικοί παράγοντες της ψωρίασης που επηρεάζουν την αντιγονικότητα της βασικής μεμβράνης, όπως η θεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία ή θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή, με αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων έναντι συστατικών αυτής και τελικά το σχηματισμό πομφόλυγας (66)(69).

Κανένα κοινό αλληλίο του μορίου HLA δεν έχει βρεθεί μεταξύ ΠΠ και ψωρίασης. Όπως έχει ήδη αναφερθεί τα μόρια HLA-DRB1\*1101, HLA-DQB1\*0302, HLA-DRB1\*04, HLA-DQA1\*0301, HLA-DQA1\*0505 και το HLA-DQB1\*03:01 έχουν ανευρεθεί σε ασθενείς με ΠΠ, ενώ σε ασθενείς με ψωρίαση έχει ανευρεθεί το αλληλίο HLA-CW\*0602 (65).

Ο κοινός παρανομαστής στο ΠΠ και στην ψωρίαση είναι η βασική μεμβράνη. Η ΔΙΑΣΠΑΣΗ της βασικής μεμβράνης στις βλάβες της ψωρίασης προκαλεί αλλαγή στην αντιγονικότητα αυτής και τη δημιουργία αυτοαντισωμάτων έναντι αυτής.

Το μονοπάτι Th17/IL17 με την παραγωγή και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών. πρωτεολυτικών ενζύμων όπως μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP), ουδετεροφίλων και ηωσινοφίλων τα οποία όπως έχει αναλυθεί στην αιτιοπαθογένεια του ΠΠ αποτελούν σημαντικούς παθογενετικούς παράγοντες εκδήλωσης ΠΠ φαίνεται να παίζουν ρόλο και στην εκδήλωση ΠΠ σε ψωριασικούς ασθενείς (70).

Τέλος, διάφορες θεραπείες για τη ψωρίαση έχουν ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση ΠΠ, όπως η θεραπεία PUVA και η θεραπεία με ρετινοειδή. Οι προαναφερόμενες θεραπείες συμμετέχουν στην εκδήλωση του ΠΠ μέσω της διαφοροποίησης της έκφρασης των αντιγόνων της βασικής μεμβράνης με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία αυτοαντισωμάτων έναντι αυτής και την εκδήλωση του ΠΠ (71).

#### **A.8.4. ΠΠ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Το επαγόμενο από φάρμακα πομφολυγώδες πεμφιγοειδές αποτελεί ένα συνεχιζόμενο πεδίο έρευνας και μελέτης. Μέχρι σήμερα πάνω από 50 φάρμακα από πολλές διαφορετικές κατηγορίες έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση ΠΠ. Νευροληπτικά και αντιδιουρητικά (ανταγωνιστές της αλδοστερόνης και διουρητικά αγκύλης), α-ΜΕΑ, αντιδιαβητικά, αντιαρρυθμικά, αντι-TNF-α παράγοντες, εμβόλια αλλά και τοπικός δρόντα φάρμακα έχουν

βρεθεί σε πολυάριθμες μελέτες και αναφορές περιστατικών να σχετίζονται με την εμφάνιση ΠΠ και μάλιστα ανεξάρτητα από την ηλικία και την ύπαρξη συννοσηροτήτων όπως ΑΕΕ, άνοια, υπέρταση ή η ισχαιμική καρδιοπάθεια (62)(72). Ακόμη, ΜΣΑΦ, φάρμακα για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αντιβιοτικά και εμβόλια έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση ΠΠ. Δεδομένου ότι το ΠΠ εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένους, οι οποίοι στην πλειοψηφία τους καταναλώνουν πολλά και διαφορετικά φάρμακα, το να απομονώσεις μια συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία ως διεγέρτη εκδήλωσης του ΠΠ είναι ιδιαίτερα δύσκολο. Ο όρος επαγόμενο από φάρμακα ΠΠ (DIBP: Drug Induced Bullous Pemphigoid) χρησιμοποιείται για να περιγράψει όλες εκείνες τις περιπτώσεις ΠΠ που παρουσιάζουν κλινικά, ιστολογικά και ανοσοπαθολογικά χαρακτηριστικά πανομοιότυπα με τις ιδιοπαθείς περιπτώσεις ΠΠ και εκδηλώνονται μετά από τη συστηματική λήψη ή την τοπική χρήση συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών (73).

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται αυτά που μέχρι σήμερα έχουν ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση ΠΠ σε ασθενείς μετά τη λήψη τους και αναμένεται τα προσεχή χρόνια να μακρύνει ο κατάλογός τους, καθώς κάθε χρόνο νέες αναφορές προσθέτουν επιπλέον φαρμακευτικές ουσίες. Αν ληφθεί υπόψη και το γεγονός ότι πάρα πολλοί άνθρωποι λαμβάνουν διάφορες ουσίες, όπως για παράδειγμα φυτικά σκευάσματα, που δεν συνταγογραφούνται και η λήψη τους δεν ελέγχεται από τους ιατρούς ο ανωτέρω κατάλογος θα διευρυνθεί ακόμη περισσότερο.

#### Φάρμακα σχετιζόμενα με εκδήλωση ΠΠ

Αναστολείς Σημείων Ελέγχου Ανοσοποιητικού Συστήματος που στοχεύουν τα PD-1/PD-L1	Αντιβιοτικά/ Αντιμικροβιακά	b-blockers	ΜΣΑΦ	DPP4i	Διουρητικά	Αντι-TNF-a	α-MEA	Άλλα
Πεμπρουλιζουμάμπη	Αμοξικιλίνη	Ατενολόλη	Ιβουπροφένη	Σιταγλιπτίνη	Φουροσεμίδη	Αδαλιμουμάμπη	Καπτοπρίλη	Νιφεδιπίνη
Νιβολουμάμπη	Αμπικιλίνη	Λοσαρτάνη	Αζαπροπαζόνη	Βιλνταγλιπτίνη	Σπρονολακτόνη	Εφαλιζουμάμπη	Εναλαπρίλη	Δοξεπίνη
Δουρβαλουμάμπη	Σιπροφλοξασίνη	Ναδολόλη	Δικλοφενάκη	Αλογλιπτίνη	Βουμετανίδη	Ετανερσέπτη	Λισινοπρίλη	Εσιταλοπράμη
	Πενικιλίνη	Πρακτολόλη	Μεφαιναμικό οξύ	Λιναγλιπτίνη		Ινφλιξιμάμπη		Εβερόλιμους
	Ριφαμπικίνη		Σελεκοξίμη	Σαξαγλιπτίνη				Φλουοξετίνη
	Μετρονιδαζόλη		Φενακετίνη	Αναγλιπτίνη				Ομεπραζόλη
	Λεβοφλοξασίνη			Τενελιγλιπτίνη				Ψωραλένιο+ UVA
	Χλωροκίνη							ΡΙσπεριδόνη
	Ακτινομυκίνη							Σουλφοναμίδη
	Δακτινομυκίνη							Ροβουστατίνη
	Γκριζοφλουβίνη							Ουστεκινουμάμπη
	Κεφαλεξίνη							Γκαμπαπεντίνη
								Φλουπεντιξόλη
								Κλονιδίνη
								Ασπρίνη
								Σουλφασαλαζίνη

Πίνακας 2: Φάρμακα που έχουν σχετισθεί με την εκδήλωση ΠΠ

Δεδομένου του μεγάλου αριθμού των φαρμακευτικών ουσιών που έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση ΠΠ συνιστάται στους κλινικούς ιατρούς να υποπτεύονται και να αποκλείουν την πιθανότητα επαγόμενου από φάρμακα ΠΠ ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλές διαφορετικές φαρμακευτικές ουσίες (39). Επιπλέον, η διακοπή του πιθανώς εμπλεκόμενου φαρμάκου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ταχύτερη κλινική βελτίωση ή ακόμη και την οριστική θεραπεία του ΠΠ.

Η λήψη φαρμάκων μπορεί να δρα ως διεγέρτης εκδήλωσης ΠΠ και έχουν προταθεί διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί. Βάσει του γεγονότος ότι ορισμένοι μόνο άνθρωποι από το σύνολο αυτών που λαμβάνουν τα δυνητικά πρόκλησης ΠΠ φάρμακα τελικά παρουσιάζουν κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με ΠΠ ενισχύεται η άποψη ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση σε αυτά τα άτομα.

Οι κλινικές εκδηλώσεις του επαγόμενου από φάρμακα ΠΠ παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια. Μπορεί να παρατηρηθεί κλινική εικόνα όμοια με αυτή του «κλασσικού» ιδιοπαθούς ΠΠ με τεταμένες πομφόλυγες που σχηματίζονται πάνω σε υγιές δέρμα ή πάνω σε ερυθρηματώδη βάση ή ηπιότερες μορφές με την παρουσία ολιγάριθμων πομφολύγων ή ασυνήθεις κλινικές εκδηλώσεις όπως ουλωτικές πλάκες και οζίδια με τη συνύπαρξη πομφολύγων ή εκδορών στο κρανίο ή τα άκρα. Επίσης, μπορεί η κλινική εικόνα να μιμείται άλλες δερματοπάθειες όπως το πολύμορφο ερύθημα ή την πέμφιγα ή ακόμη και να υπάρχει αλληλοεπικάλυψη αυτών. Συμμετοχή των βλεννογόνων και ιδιαιτέρως του στοματικού βλεννογόνου παρατηρείται συχνότερα συγκρινόμενα με τους ασθενείς με ΠΠ που δεν επάγεται από φάρμακα, όπως επίσης συχνότερα παρατηρούνται βλάβες σε παλάμες και πέλματα. Επίσης, κοινό χαρακτηριστικό του επαγόμενου από φάρμακα ΠΠ αποτελεί η εκδήλωσή του σε μικρότερης ηλικίας άτομα.

Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν υποεπιδερμидική ή ακόμη και ενδοεπιδερμидική πομφόλυγα, πυκνή φλεγμονώδη διήθηση από ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα, νεκρωτικά κερατινοκύτταρα. Ο άμεσος και ο έμμεσος ανοσοφθορισμός δεν παρουσιάζει διαφορές με το μη επαγόμενο από φάρμακα ΠΠ. Τέλος, πολύ συχνό εύρημα είναι η ηωσινοφιλία που παρατηρείται στο πλάσμα, εύρημα που συμπίπτει με το εμφανιζόμενο μη σχετιζόμενο με φάρμακα ΠΠ.

Μπορεί να διαχωριστεί σε δύο οντότητες: την οξεία αυτοπεριοριζόμενη μορφή με πλήρη υποχώρηση της συμπτωματολογίας μετά την απόσυρση της ύποπτης φαρμακευτικής ουσίας και ανεξάρτητα από τη θεραπεία με στεροειδή ή όχι που θα μπορούσε να ονομαστεί επαγόμενο από φάρμακα ΠΠ και τη χρόνια μορφή στην οποία φαίνεται ότι η φαρμακευτική ουσία ουσιαστικά δρα σαν μερικώς «διεγέρτης» (drug-triggered ΠΠ) για την εκδήλωση του ΠΠ, το

οποίο όμως μακροπρόθεσμα εμφανίζει όλα τα χαρακτηριστικά του «κλασσικού» ΠΠ που εκδηλώνεται αυθόρμητα (73).

Πολλοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για τον τρόπο με τον οποίο οι διάφορες φαρμακευτικές ουσίες οδηγούν στην εκδήλωση ΠΠ. Μάλιστα, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι ο συνδυασμός και η αλληλεπίδραση διαφορετικών μηχανισμών οδηγεί στην εκδήλωση του ΠΠ και όχι ένας μηχανισμός μόνος του.

Υπάρχει η θεωρία «δύο σταδίων» που υποστηρίζει ότι δύο διαφορετικές φαρμακευτικές ουσίες προκαλούν ΠΠ σε άτομα με γενετική προδιάθεση λόγω διασταυρούμενων αντιδράσεων. Άτομα δηλαδή που λαμβάνουν μια φαρμακευτική ουσία και έχουν ευαισθητοποιηθεί σε αυτή, αντιδρούν διασταυρούμενα με δεύτερη φαρμακευτική ουσία της ίδιας κατηγορίας ή παρόμοιας χημικής δομής με τελικό αποτέλεσμα την εκδήλωση ΠΠ μέσω της παραγωγής αυτοαντισωμάτων έναντι της βασικής μεμβράνης(39.) Η θεωρία αυτή συμβαδίζει με το γεγονός ότι η επίπτωση του ΠΠ είναι υψηλότερη στους ηλικιωμένους και μάλιστα τα υπεύθυνα για το ΠΠ αυτοαντισώματα αντι-BP180 και αντι-BP230 ανευρίσκονται συχνότερα σε αυτούς, στην ηλικιακή ομάδα δηλαδή στην οποία η έκθεση σε διάφορες φαρμακευτικές ουσίες είναι αυξημένη, καθώς οι ηλικιωμένοι είναι αυτοί που έχουν τις υψηλότερες πιθανότητες να λαμβάνουν πολλά και διαφορετικά φάρμακα (61).

Άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι οι φαρμακευτικές ουσίες δρουν ως απτένια (τα απτένια επάγουν ανοσοαπόκριση μέσω της σύνδεσής του με κάποιο αντίσωμα) και μέσω της σύνδεσής τους με πρωτεΐνες του διαυγούς πετάλου της βασικής μεμβράνης αλλάζουν τις αντιγονικές της ιδιότητες (φαινόμενο επέκτασης επιτόπου) ή αποκαλύπτουν κρυμμένους επιτόπους (74).

Ακόμη και η απευθείας δράση της ύποπτης φαρμακευτικής ουσίας στην ισορροπία του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να ευθύνεται για το επαγόμενο από φάρμακα ΠΠ. Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες μπορεί να προκαλέσουν απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος επιφέροντας αλλαγή στη λειτουργία των T-ρυθμιστικών κυττάρων που θα μπορούσε να προκαλέσει απελευθέρωση αυτοαντισωμάτων. Η υπόθεση αυτή συνάδει με την ύπαρξη και άλλων πέραν των υπεύθυνων για το ΠΠ αυτοαντισωμάτων στους ασθενείς με επαγόμενο από φάρμακα ΠΠ (75).

Η λανθασμένη αναγνώριση των φαρμακευτικών ουσιών ως μικροβιακά αντιγόνα από το ανοσοποιητικό σύστημα σε άτομα με προδιάθεση θα μπορούσε να προκαλέσει ενεργοποίηση των CD4+ T κυττάρων και εμφάνιση αυτοανοσίας (76). Ο ανωτέρω πιθανός μηχανισμός βασίζεται στην μοριακή μίμηση σύμφωνα με την οποία ενδεχομένως προκαλούνται πολλές αυτοάνοσες ασθένειες και οφείλεται στη σύνδεση της φαρμακευτικής ουσίας σε μικρο-RNA

ή άλλους μεταφραστικούς ή μεταγραφικούς παράγοντες με παρόμοιο τρόπο με αυτόν που συνδέονται οι διάφοροι ιοί (39).

Ο μηχανισμός με τον οποίο τα διάφορα φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί δρουν για την πρόκληση ΠΠ φαίνεται να διαφοροποιείται ανάλογα με την κατηγορία φαρμάκου.

Φαρμακευτικές ουσίες που περιέχουν ή απελευθερώνουν κατά τη δράση τους σουλφυδρυλικές ομάδες (-SH) όπως η πενικιλλαμίνη, η κατοπτρίλη, η πενικιλίνη και παράγωγά της, η φουροσεμίδα και ορισμένες κεφαλοσπορίνες, οδηγούν στο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων έναντι της βασικής μεμβράνης ή προκαλούν διαχωρισμό της επιδερμοχοριακής σύνδεσης χωρίς ανοσολογική μεσολάβηση, αλλά μέσω της αλληλεπίδρασης των σουλφυδρυλικών ομάδων με τις σουλφυδρυλικές ομάδες των δεσμοσωμάτων.

Αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (αντι-TNFα) έχει περιγραφεί σε διάφορες περιπτώσεις διεθνώς να προκαλούν ΠΠ. Πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία αυτοάνοσων φλεγμονωδών δερματολογικών ασθενειών, όπως η ψωρίαση, η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα. Ενδεχομένως να αποτελούν διεγέρτες ανοσολογικών διαταραχών μέσω της μειωμένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένου και των TNF-a (Tumour Necrosis Factor-a) παραγόντων από τα μαστοκύτταρα (77)(78)(79). Η αυξανόμενη χρήση των αντι-TNF-a παραγόντων τις τελευταίες δεκαετίες έχει αυξήσει και τον αριθμό των αναφερόμενων περιπτώσεων που η χορήγησή τους οδήγησε στην εκδήλωση ΠΠ. Συγκεκριμένα η ετανερσέπτη, αδαλιμουμάμπη, ινφλιξιμάμπη και η εφალიζουμάμπη έχει περιγραφεί να προκαλούν την εκδήλωση ΠΠ. Το παράδοξο με τους αντι-TNFα παράγοντες είναι ότι έχουν χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτική προσέγγιση του πεμφιγοειδούς των βλεννογόνων, αλλά και ασθενών με ΠΠ και ψωρίαση επιτυγχάνοντας πολύ καλά θεραπευτικά αποτελέσματα (63)(80)(81)(82). Το γιατί στους ανωτέρω ασθενείς ο αντι-TNFα παράγοντας όχι μόνο δεν προκαλεί, αλλά θεραπεύει ασθενείς με ΠΠ ίσως να εξηγείται από το διαφορετικό ανοσολογικό προφίλ του κάθε ασθενούς. Για να μπορέσουμε, όμως, να κατανοήσουμε αν οι αντι-TNFα παράγοντες προκαλούν την εκδήλωση του ΠΠ ως αποτέλεσμα της μειωμένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών σε άτομα που ήδη το ανοσοποιητικό τους σύστημα δυσλειτουργεί εξαιτίας προϋπάρχουσας φλεγμονώδους ασθένειας ή αυτή η απορρύθμιση των επιπέδων του TNF-a «αποκαλύπτει» υποκλινική αυτοανοσία και ουσιαστικά δρα ως διεγέρτης για την εκδήλωση του ΠΠ χρήζει περαιτέρω διερεύνησης (69). Έχει διατυπωθεί επίσης η άποψη ότι το αν οι αντι-TNF-a παράγοντες θα προκαλέσουν ή θα θεραπεύσουν ένα αυτοάνοσο νόσημα εξαρτάται από τα επίπεδα της ιντερφερόνης-γ και της ιντερλευκίνης-4. Οι TNF-a έχουν την ικανότητα να παράγουν Th-1 και

Th2 κυτοκίνες. Συγκεκριμένα, οι TNF-a και IFN-γ μπορούν να επάγουν την έκκριση της χημειοκίνης CXCL9 και CXCL10 και Th1, ενώ οι TNF-a και IL-2 μπορούν να παράγουν CCL12, CCL22 και Th2. Επομένως αν οι αντι-TNF-a παράγοντες θα καταστείλουν την Th1 απόκριση σε ασθένειες που μεσολαβούνται από Th1 μονοπάτι ή διαφορετικά θα καταστείλουν την Th2 απόκριση σε ασθένειες που μεσολαβούνται από το Th2 μονοπάτι, όπως το ΠΠ, εξαρτάται από τα επίπεδα της IFN-γ (39).

Τα διάφορα εμβόλια, τα οποία κατά καιρούς έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση ΠΠ (το εμβόλιο της γρίπης, του τετάνου, του έρπη ζωστήρα, παιδιατρικά εμβόλια όπως το εμβόλιο διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη, πολιομυελίτιδας, αιμόφιλου γρίπης τύπου β και πνευμονιόκοκκου) εικάζεται ότι λόγω της φλεγμονής που προκαλούν οδηγούν σε καταστροφή της αρχιτεκτονικής της βασικής μεμβράνης και στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων κατά αυτής σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Η πιθανότητα τα εμβόλια και η προκαλούμενη από αυτά αντισωματική απάντηση να προκαλούν απευθείας την παραγωγή αυτοαντισωμάτων κατά της βασικής μεμβράνης δεν είναι πιθανή, καθώς τα διάφορα εμβόλια που έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί και οι πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης δεν παρουσιάζουν δομικές ομοιότητες. (73). Παρόλο όμως που η ανοσοποίηση μέσω εμβολίων είναι διαδεδομένη ευρέως οι αναφορές περιπτώσεων ΠΠ μετά από εμβόλιο είναι συγκριτικά χαμηλές σε αριθμό συμβαδίζοντας με τη θεωρία ότι τα εμβόλια λειτουργούν ως διεγέρτες αυξημένης απάντησης-υπερλειτουργίας του ανοσοποιητικού σε άτομα με γενετική προδιάθεση ή με υποκλινικό ΠΠ (83)(84).

Οι αναστολείς DPP4 έχουν συσχετισθεί τα τελευταία χρόνια με την εκδήλωση ΠΠ. Μάλιστα, σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα αποδεικνύεται ότι η προηγούμενη λήψη αναστολέων DPP4 αποτελεί τον υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΠΠ συγκριτικά με τη λήψη άλλων φαρμακευτικών ουσιών. Οι αναστολείς DPP4 ή αλλιώς γλιπτίνες αποτελούν μια νέα κατηγορία από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. Χρησιμοποιούνται είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες υπογλυκαιμικές φαρμακευτικές ουσίες, όπως η μετφορμίνη, σουλφονουλουρίες, θειαζολιδινεδιόνες και η ινσουλίνη. Ένας πιθανός τρόπος με τον οποίο οδηγούν στην εκδήλωση του ΠΠ είναι μέσω της μεταβολής της ανοσιακής απάντησης σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα προκαλώντας αυξημένη συγκέντρωση ηωσινοφίλων και λεμφοκυττάρων μέσω του μονοπατιού CCL11/εωταξίνη. Και αυτό γιατί τα κερατινοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα T-κύτταρα εκφράζουν DPP4, οπότε η αναστολή αυτών αυξάνει τη δραστηριότητα προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η εωταξίνη. Επίσης, μπορεί να αλλάζουν τις αντιγονικές ιδιότητες της βασικής μεμβράνης μέσω της επίδρασής τους στο μεταβολισμό του κολλαγόνου (85). Ασθενείς που έχουν εμφανίσει ΠΠ μετά τη λήψη αναστολέων DPP-4 ενδεχομένως να

παρουσιάσουν ύφεση της συμπτωματολογίας με τη διακοπή λήψης της προαναφερόμενης φαρμακευτικής ουσίας, γεγονός που επιβεβαιώνει την άποψη ότι οι αναστολείς DPP-4 λειτουργούν ως διεγέρτες εκδήλωσης ΠΠ. Έρευνες που έχουν διεξαχθεί στην Ιαπωνία βρήκαν ότι ασθενείς με ΠΠ που εκδηλώθηκε με τη λήψη αναστολέων DPP4 εμφανίζουν έναν «μη φλεγμονώδη φαινότυπο» που χαρακτηρίζεται από μικρότερου μεγέθους πομφόλυγες, ελάχιστο ερύθημα και μικρή διασπορά των δερματικών βλαβών. Ακόμη, τα αυτοαντισώματα σε αυτές τις περιπτώσεις φαίνεται ότι στοχεύουν άλλους ανοσοεπικρατούντες επιτόπους του BP180 και όχι την περιοχή NC16A (22). Όπως προαναφέρθηκε, αυτός ο «μη φλεγμονώδης φαινότυπος» βρέθηκε να σχετίζεται σε Ιάπωνες ασθενείς με ένα συγκεκριμένο HLA, το HLA-DQB1\*03:01 αλληλίο (42). Τα ευρήματα αυτά μπορούν να εξηγήσουν πώς ένας προδιαθεσικός παράγοντας μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση ΠΠ μέσω ενός καταλυτικού παράγοντα, όπως η λήψη γλιπτινών. Σε κάθε περίπτωση ο ακριβής παθογενετικός ρόλος αυτών παραμένει ακόμη ασαφής.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ( $\alpha$ -ΜΕΑ) ως φαρμακευτικές ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν ακανθόλυση, δηλαδή την απώλεια των ενδοκυτταρικών συνδέσεων μεταξύ των κερατινοκυττάρων, πιθανόν να εκθέτουν τα αντιγόνα της βασικής μεμβράνης και έτσι να προκαλούν την εκδήλωση του ΠΠ (63)(86). Εκτός από τους  $\alpha$ -ΜΕΑ και άλλα διουρητικά φάρμακα έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση του ΠΠ, όπως διουρητικά της αγκύλης (φουροσεμίδη), θειαζιδικά και καλιοσυντηρητικά διουρητικά. Η κατηγορία των διουρητικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται συχνά από τους ηλικιωμένους ασθενείς στα πλαίσια της θεραπευτικής αγωγής των καρδιαγγειακών ασθενειών είναι από τις συχνότερα αναφερόμενες φαρμακευτικές ουσίες που προκαλούν την εκδήλωση του ΠΠ.

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα αποτελούν ακόμη μια κατηγορία φαρμάκων που έχει ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση ΠΠ. Οι βακτηριακές λοιμώξεις αποτελούν συχνό εύρημα μεταξύ των ηλικιωμένων και συνεπακόλουθα η λήψη αντιμικροβιακών φαρμάκων αποτελεί επίσης συχνό εύρημα στη λήψη του φαρμακευτικού ιστορικού αυτών. Παραδόξως όμως τα στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία αναδεικνύουν ότι οι ασθενείς που παρουσιάζουν ΠΠ μετά τη λήψη αυτών των φαρμακευτικών ουσιών είναι συνήθως νεότεροι ηλικιακά ασθενείς (39). Ο παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως και ενδεχομένως να διαφέρει μεταξύ των διαφορετικών αντιμικροβιακών φαρμάκων. Φαρμακευτικές ουσίες που περιέχουν σουλφωδρυλικές ομάδες (πενικιλίνη, αμοξυκιλίνη, πενικιλλαμίνη, κεφαλοσπορίνες) δρουν με τον τρόπο που αναλύθηκε ανωτέρω, ουσίες που περιέχουν δακτύλιο φαινόλης (κεφαλοσπορίνες) δρουν ως απτένια, ενώ άλλα ενδεχομένως να δρουν απευθείας στη βασική μεμβράνη χωρίς ανοσολογική μεσολάβηση.

Μονοκλωνικά αντισώματα που αναστέλλουν σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (immune checkpoint inhibitors: αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος) και συγκεκριμένα τον υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-1) και το συνδέμά του PD-L1 (programmed death ligand 1) αποτελούν νέες εγκεκριμένες θεραπείες για διάφορες κακοήθειες και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις που η χορήγησή τους είχε ως παρενέργεια την εκδήλωση ΠΠ. Η αιτιατή σχέση μεταξύ ΠΠ και αυτών των φαρμάκων παραμένει ακόμη ασαφής. Ενδεχομένως ο προστατευτικός ρόλος του μονοπατιού PD1/PDL1 έναντι της μεσολαβούμενης από τα T-κύτταρα αυτοανοσίας να διαταράσσεται από την επίδραση του αναστολέα PD-1. Μπορεί επίσης παθογενετικά B κύτταρα να ενεργοποιούνται από τη θεραπεία με αντι-PD1 και ως εκ τούτου η ενεργοποίηση αυτών να διεγείρει την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι των αντιγόνων του ΠΠ με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό υποεπιδερμικής πομφόλυγας (87).

Διάφοροι τοπικώς δρώντες φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν αναφερθεί για την πιθανή συσχέτισή τους με εμφανιζόμενο ΠΠ. Η δράση αυτών θα μπορούσε να ενεργοποιήσει T-λεμφοκύτταρα, αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και κυτοκίνες με αποτέλεσμα την εκδήλωση του ΠΠ. Παρόλα αυτά αν μπορούν να οδηγήσουν σε ΠΠ παραμένει αμφιλεγόμενο. Υπάρχει η υποψία ότι δρουν περισσότερο ως διεγέρτες για την εμφάνιση του ΠΠ, όπως παρατηρήθηκε στην περίπτωση του βενζοϊκού βενζυλίου λόγω του ερεθισμού που προκαλεί στο δέρμα ή μέσω της αλλεργικής εξ'επαφής υπερευαισθησίας που προκαλούν όπως παρατηρήθηκε στην περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης (86).

#### **A.8.5. ΠΠ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΙ Ή ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Η UV φωτοθεραπεία, η ακτινοβολία, η φωτοδυναμική θεραπεία, οι χειρουργικές επεμβάσεις, τα θερμικά ή ηλεκτρικά εγκαύματα, ο μηχανικός τραυματισμός, χειρουργικές επεμβάσεις, οι μεταμοσχεύσεις και οι ιογενείς κυρίως λοιμώξεις έχουν περιγραφεί ως εκλυτικοί παράγοντες πρόκλησης πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. (64)(88)(89)(90). Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι οι πιο συχνοί εξωγενείς παράγοντες που προκαλούν την εκδήλωση του ΠΠ είναι κατά σειρά η ακτινοθεραπεία, σε ποσοστό 25,4% των ως σήμερα καταγεγραμμένων περιπτώσεων, η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (25,1% των περιπτώσεων), οι χειρουργικές επεμβάσεις (37%) και τα θερμικά ή ηλεκτρικά εγκαύματα (9%) (91).

Σε αυτές τις περιπτώσεις το ΠΠ μπορεί να παραμείνει εντοπισμένο μόνο στην εμπλεκόμενη περιοχή του σώματος ή να γενικευθεί, εκδηλώνεται συνηθέστερα σε μικρότερη μέση ηλικία συγκριτικά με το κλασσικό ΠΠ, μετά από κάποιο χρονικό διάστημα που ποικίλλει από ένα

μήνα ως ένα έτος από την πρώτη έκθεση στον παράγοντα διέγερσης και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η κλινική διάγνωση επιβεβαιώνεται με θετικό άμεσο ανοσοφθορισμό (64).

#### **A.8.6. ΠΠ ΚΑΙ UV ΦΩΤΟΠΕΡΑΠΕΙΑ**

Η UV ακτινοβολία αποτελεί έναν από τους φυσικούς παράγοντες που έχει συσχετισθεί με την εκδήλωση ΠΠ. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πολυάριθμες αναφορές για την εκδήλωση ΠΠ μετά από τη θεραπεία τόσο με UVA αλλά και UVB (92)(93).

Προφανώς αυτό δεν παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς που δέχονται φωτοθεραπεία, αλλά σε ασθενείς με συγκεκριμένο γενετικό υπόβαθρο ή άλλους προδιαθεσιακούς παράγοντες που δεν αναγνωρίζονται τη στιγμή εκείνη. Ενδέχεται η χρήση UV ακτινοβολίας ως θεραπευτική προσέγγιση σε διάφορες ασθένειες να προκαλεί την αποκάλυψη αντιγόνων της βασικής μεμβράνης, η οποία ακολουθείται από την παραγωγή αντισωμάτων που προσδένονται σε αυτούς τους «ξένους» επιτόπους και έτσι ενεργοποιούν την φλεγμονώδη διαδικασία με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό της πομφόλυγας (94). Άλλος πιθανός παθογενετικός μηχανισμός εμφάνισης ΠΠ μετά από UV θεραπεία είναι η αυξημένη συγκέντρωση συγκεκριμένων κυτοκινών που επιφέρουν βλάβες στους ιστούς και αποκάλυψη/έκθεση των BPAGs (88).

#### **A.8.7. ΠΠ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ**

Εκδήλωση ΠΠ μετά από ακτινοθεραπεία έχει μεν περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία και έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια, βραχυπρόθεσμα, όσο και μακροπρόθεσμα από την ακτινοβολία. Η εντόπισή του αρχικά μπορεί να περιορίζεται στην ακτινοβολημένη περιοχή και αργότερα να γενικευθεί (φαινόμενο εξάπλωσης επιτόπων) (95). Στην πλειοψηφία όμως των μέχρι σήμερα περιγραφόμενων περιστατικών περιορίζεται στην ακτινοβολημένη περιοχή, συνδέεται με ακτινοβολία που διενεργείται ως θεραπευτική προσέγγιση για τον καρκίνο του στήθους και εκδηλώνεται τουλάχιστον ένα έτος μετά την ακτινοβολία (96).

Επίσης, έχουν περιγραφεί περιστατικά επιδείνωσης ήδη διαγνωσθέντων περιπτώσεων ΠΠ μετά από ακτινοθεραπεία και αυτό θα πρέπει να το λαμβάνουν υπόψιν τους οι δερματολόγοι και οι ογκολόγοι κατά τον σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου των ασθενών με ΠΠ και καρκίνο (90).

Η ακτινοθεραπεία φαίνεται να αλλάζει τις αντιγονικές ιδιότητες της βασικής μεμβράνης και να οδηγεί στο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων έναντι αυτής. Επιπλέον εξαιτίας της σπανιότητας εκδήλωσης ΠΠ μετά από ακτινοβολία ενδεχομένως οι ασθενείς που τελικά εκδηλώνουν ΠΠ μετά από αυτή να έχουν ήδη χαμηλό τίτλο κυκλοφορούντων αυτο-αντισωμάτων έναντι της βασικής μεμβράνης και η εναπόθεσή τους να αυξάνεται μετά την καταστροφή των ιστών από

την ακτινοθεραπεία. Άλλος πιθανός παθογενετικός μηχανισμός που μπορεί να συμμετέχει στην εκδήλωση ΠΠ μετά από ακτινοθεραπεία είναι η ποσοτική αλλαγή που μπορεί να παρατηρηθεί σε MMP-9 και αυξητικούς παράγοντες, όπως ο VEGF (VEGF: Vascular endothelial growth factor), ο οποίος ανευρίσκεται σε υψηλούς τίτλους στο υγρό των πομφολύγων ασθενών με ΠΠ. Και τοπικές αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα που μπορούν να προκληθούν ως αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας θα μπορούσαν να ευθύνονται για την αυξημένη παραγωγή αυτό-αντισωμάτων και τελικά την πρόκληση ΠΠ. Ο τελευταίος αυτός παθογενετικός μηχανισμός μπορεί να εξηγήσει τις περιπτώσεις εκδήλωσης ΠΠ κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας (96).

#### **A.8.8. ΠΠ ΚΑΙ ΕΓΚΑΥΜΑΤΑ**

Η εμφάνιση βλαβών ΠΠ έχει περιγραφεί μετά από θερμικά εγκαύματα. Αυτές εντοπίζονται στις προσβεβλημένες περιοχές και είναι δυνατόν αργότερα να εξαπλωθούν και σε άλλες περιοχές του σώματος. Χαρακτηριστικό του ΠΠ που προκαλείται από θερμικά εγκαύματα το γεγονός ότι δεν παρατηρούνται υποτροπές (97)(98).

Πιθανός παθογενετικός μηχανισμός συνδέεται με την προσπάθεια του οργανισμού να επιδιορθώσει τη βλάβη που έχει προκληθεί από το έγκαυμα στο δέρμα. Έτσι, προκειμένου να γίνει επιδιόρθωση της καταστροφής των ιστών που παρατηρείται ως αποτέλεσμα του εγκαύματος ενεργοποιείται φλεγμονώδης διαδικασία που μεσολαβείται από κυτοκίνες όπως ο VEGF, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης κυκλοφορούντων αντισωμάτων και τη συσσώρευση κοκκιοκυττάρων, την επακόλουθη ενεργοποίηση του συμπληρώματος, την απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων και τελικώς το σχηματισμό πομφόλυγας (64).

#### **A.8.9. ΠΠ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ**

Η εκδήλωση ΠΠ σε περιοχές τραύματος είναι σπάνια, αλλά έχει περιγραφεί όπως σε σημεία χειρουργικών ουλών, σε σημεία στομιών, σε σημεία φλεβοκεντήσεων, σε ακρωτηριασμούς. Ο παθογενετικός μηχανισμός φαίνεται να σχετίζεται απευθείας με τη βλάβη στην επιδερμοχორιακή σύνδεση που επιφέρει «αποκάλυψη» των αντιγόνων της βασικής μεμβράνης και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (99)(100).

Στην πλειοψηφία των μέχρι σήμερα περιγραφόμενων περιπτώσεων διεθνώς οι βλάβες δεν παραμένουν εντοπισμένες, αλλά εξαπλώνονται πιθανόν εξαιτίας της παρουσίας νεοσχηματιζόμενων αυτο-αντισωμάτων στην κυκλοφορία του αίματος έναντι της βασικής μεμβράνης (73). Αξίζει να σημειωθεί ότι έχει υποστηριχθεί ότι η διαδερμική ενδοσκοπική επέμβαση για

την τοποθέτηση γαστροστομίας (PEG) ενδεχομένως να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης ΠΠ, όπως ανέδειξαν οι Nozu et al σε αναδρομική μελέτη που διεξήχθη από το 2005 ως το 2009 και το απέδωσαν στις συχνές φλεγμονές που προκαλούνται από τα γαστρικά υγρά και το χρόνια ερεθισμένο δέρμα και την επακόλουθη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Απαιτούνται όμως μεγάλου μεγέθους προοπτικές κλινικές μελέτες σε διάφορα ιατρικά κέντρα για να επιβεβαιωθεί το ανωτέρω συμπέρασμα (101).

#### **A.8.10. ΠΠ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ**

Εκδήλωση ΠΠ έχει περιγραφεί, κυρίως σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού, αλλά συνολικά ελάχιστες είναι οι περιπτώσεις εκδήλωσης ΠΠ σε μεταμοσχευμένους ασθενείς στη διεθνή βιβλιογραφία (73)(102). Όλες οι μέχρι σήμερα περιγραφείσες περιπτώσεις είχαν ευρήματα στον άμεσο ανοσοφθορισμό συμβατά με «κλασσικό» ΠΠ.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η ανταπόκρισή τους στη θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή ήταν μόνο μερική και υπάρχουν περιπτώσεις, όπου οι βλάβες του ΠΠ υποχώρησαν μόνο μετά την αφαίρεση του μοσχεύματος (103), υποδεικνύοντας πιθανή συσχέτιση μεταξύ παθογένειας ΠΠ και του νεφρικού μοσχεύματος. Η χρόνια αυτο-αντιγοναιμία σε περιπτώσεις χρόνιας απόρριψης φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην παθογένεση του ΠΠ. Επίσης, η εμφάνιση βλαβών ΠΠ σε μεταμοσχευμένους ασθενείς θα μπορούσε να συνδεθεί με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία που λαμβάνουν αυτοί οι ασθενείς προκειμένου να αποφευχθεί η απόρριψη του μοσχεύματος. Οι διάφορες ανοσοκατασταλτικές φαρμακευτικές ουσίες που λαμβάνουν μειώνουν τον αριθμό των T-ρυθμιστικών κυττάρων, με έμμεσο επακόλουθο την παραγωγή αυτό-αντισωμάτων. Επίσης, έχει διατυπωθεί η υπόθεση de novo παραγωγής αυτοαντισωμάτων μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (104).

#### **A.8.11. ΠΠ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ**

Πειραματικές αναλύσεις/ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΕΙΣ έχουν συσχετίσει διάφορες λοιμώξεις με την εκδήλωση ΠΠ. Η παρουσία γενετικού υλικού ερπητοϊών στο υγρό των πομφολύγων και αντισωμάτων έναντι του ερπητοϊού -8 στο πλάσμα των ασθενών με ΠΠ υποδεικνύουν πιθανή παθογενετική συσχέτιση μεταξύ ΠΠ και λοιμώξεων, ιδιαίτερα των λοιμώξεων από τους ανθρώπινους ερπητοϊούς (κυτταρομεγαλοϊός, ιός Epstein-Barr, HHV-6). Από την άλλη πλευρά, η απουσία γενετικού υλικού των ερπητοϊών σε ασθενείς με ΠΠ θέτει υπό αμφισβήτηση τον αιτιοπαθογενετικό ρόλο αυτών των ιών. Επίσης, οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C, ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και το

τοξόπλασμα gondii έχουν ερευνηθεί για την πιθανή συσχέτισή τους με την εκδήλωση του ΠΠ (105).

Οι ιοί μπορούν να επάγουν την εμφάνιση αυτοάνοσων ασθενειών με διάφορους τρόπους. Μέσω της καταστροφής που προκαλούν στα κύτταρα που προσβάλλουν μπορεί να ενεργοποιήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα εναντίον αυτών των κυττάρων, αναγνωρίζοντάς τα λανθασμένα ως ξένα. Μπορεί επίσης η είσοδος του ιού στα κύτταρα να οδηγήσει στην αποκάλυψη νέων αντιγόνων ή μπορεί μέσω διασταυρούμενης αντίδρασης να προκαλέσει την παραγωγή αυτο-αντισωμάτων. Σε κάθε περίπτωση το να προταθεί η λοίμωξη από ιό, HHV ή άλλο, ως αίτιο εκδήλωσης του ΠΠ δεν ανταποκρίνεται στα τουλάχιστον μέχρι σήμερα δεδομένα, αλλά θα πρέπει να υπενθυμίζει σε εμάς τους δερματολόγους ότι η λοίμωξη από έναν ιό μπορεί να είναι σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος και τελικά εκδήλωσης ΠΠ σε ασθενείς με γενετική προδιάθεση (106). Το ίδιο ισχύει και για βακτηριακές λοιμώξεις (107), αλλά και για παρασιτικές λοιμώξεις (108).

#### **A.8.12. ΠΠ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ**

Παθογενετική συσχέτιση μεταξύ εκδήλωσης ΠΠ και καρδιαγγειακών παθήσεων δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία. Εκείνο όμως που έχει βρεθεί σε πολλές μελέτες διεθνώς είναι το γεγονός ότι οι καρδιαγγειακές παθήσεις, και μάλιστα η αρτηριακή υπέρταση συγκεκριμένα, αποτελεί συχνότατη συνοσηρότητα μεταξύ των ασθενών με ΠΠ (51)(109)(110)(111).

Αναδρομική μελέτη πασχόντων μαρτύρων ανέδειξε ότι οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούσαν συχνότερο αίτιο θανάτου μεταξύ των ασθενών με ΠΠ συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (112). Μάλιστα, ο κίνδυνος θρόμβωσης σε ασθενείς με ΠΠ είναι αυξημένος συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (112)(113).

Μια πιθανή εξήγηση για αυτό είναι η κατάσταση υπερπηκτικότητας των ασθενών με ΠΠ που προδιαθέτει σε θρομβωτικά επεισόδια. Η κατάσταση υπερπηκτικότητας συνδέεται με τη γενικευμένη φλεγμονή που παρατηρείται στο ΠΠ και ενεργοποιεί τους μηχανισμούς πήξης αλλά ενδεχομένως και με την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε ασθενείς με ΠΠ και /ή τα αυξημένα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1 (PAI-1) που αναχαιτίζουν τους μηχανισμούς ινωδολύσης (114).

Όπως έχει προαναφερθεί στο κεφάλαιο ΠΠ και φάρμακα, φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης (α-MEA, διουρητικά της αγκύλης, ανταγωνιστές της αλδοστερόνης) με τους διάφορους πιθανούς παθογενετικούς

μηχανισμούς που αναλύθηκαν συμβάλλουν στην εκδήλωση ή στην υποτροπή του ΠΠ δυσκολεύοντας πολλές φορές την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για το αν η ΑΥ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης ΠΠ ή όχι (4)(115)(116).

Επίσης, η θεραπεία του ΠΠ βασίζεται, όπως θα δούμε παρακάτω, στα κορτικοστεροειδή. Η από του στόματος λήψη στεροειδών έχειδειχθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, τόσο για πνευμονική εμβολή, όσο και για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Άλλωστε η επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων έχει παρατηρηθεί σε διάφορες συστηματικές φλεγμονώδεις νόσους ανεξάρτητα από τη χορήγηση στεροειδών.

#### **A.8.13. ΠΠ ΚΑΙ ΧΝΑ/ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ**

Η συσχέτιση του ΠΠ και της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας έχει αναλυθεί στη διεθνή βιβλιογραφία και μάλιστα έχει βρεθεί ότι η σοβαρότητα των δερματικών βλαβών που παρατηρούνται σε νεφροπαθείς ασθενείς σχετίζεται με αυτή της νεφρικής νόσου. Έτσι, οι πομφολυγώδεις δερματοπάθειες παρατηρούνται συνηθέστερα σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική νόσο ή σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (51)(117).

Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να οφείλεται στον ίδιο παθογενετικό μηχανισμό που προκαλεί τόσο την νεφρική νόσο, όσο και τις δερματικές βλάβες. Αναλυτικότερα, σε ουραιμικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί μειωμένη ανοσολογική απάντηση και σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων. Επιπλέον, σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που χρήζουν ή βρίσκονται υπό θεραπεία διάλυσης έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση αυτο-αντισωμάτων που ενδεχομένως να οφείλεται σε μη φυσιολογική αντιγονική ενεργοποίηση σε αυτούς (118).

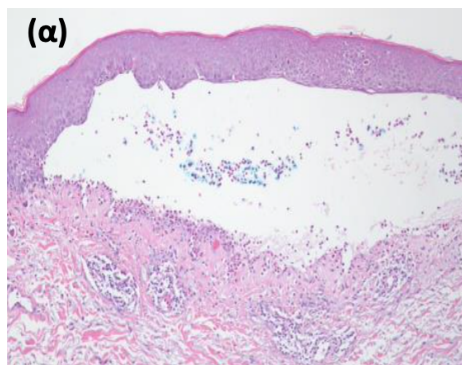
#### **A.9. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΟΥΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΟΥΣ**

Η διάγνωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς βασίζεται στην κλινική εικόνα, στην ιστολογική εξέταση, στον άμεσο και έμμεσο ανοσοφθορισμό και στον ορολογικό έλεγχο. Για να τεθεί η διάγνωση το πρώτο βήμα είναι η λήψη αναλυτικού ιατρικού ιστορικού και η καταγραφή των κλινικών ευρημάτων με την προσεκτική επιθεώρηση του δέρματος και των βλεννογόνων. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται για τον εντοπισμό συννοσηροτήτων που θα μπορούσαν να συνδέονται με την εκδήλωση του ΠΠ, όπως και τυχόν λήψη φαρμακευτικών ουσιών που θα μπορούσαν να πυροδοτήσουν την εκδήλωση ΠΠ. Κλινικά ευρήματα όπως η ηλικία ασθενούς άνω των 70 ετών, η απουσία πομφολύγων σε κεφαλή και λαιμό, η απουσία βλαβών σε βλεννογόνους και η απουσία ατροφικών ουλών συνηγορούν υπέρ πιθανούς

διάγνωσης ΠΠ. Η ιστοπαθολογική εξέταση δίνει πληροφορίες για το επίπεδο σχηματισμού της πομφόλυγας, ο άμεσος ανοσοφθορισμός αποτελεί το gold standard για την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων συνδεδεμένων στους ιστούς και ο έμμεσος ανοσοφθορισμός θεωρείται το πρώτο βήμα για την ανίχνευση των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων. Εξαιτίας της μεγάλης ετερογένειας των κλινικών χαρακτηριστικών του ΠΠ συνηθέστερα είναι αδύνατον να τεθεί διάγνωση αποκλειστικά και μόνο βάσει της κλινικής εικόνας. Για αυτό και η τελική διάγνωση τίθεται με τη συνολική εκτίμηση των ευρημάτων των ανωτέρω μεθόδων.

#### **A.9.1. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ**

Η ιστολογική εικόνα στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη υποεπιδερμικής πομφόλυγας. Η υποεπιδερμική πομφόλυγα σχηματίζεται στο επίπεδο του διαυγούς πετάλου (lamina lucida). Στις πρώιμες βλάβες του ΠΠ, η αποκόλληση μεταξύ της επιδερμίδας και του χορίου δημιουργείται ανάμεσα στην κυτταροπλασματική μεμβράνη του κερατινοκυττάρου της βασικής στιβάδας και στο πυκνό πέταλο (lamina densa) της βασικής μεμβράνης. Για το λόγο αυτό το πυκνό πέταλο βρίσκεται στον πυθμένα της κοιλότητας.



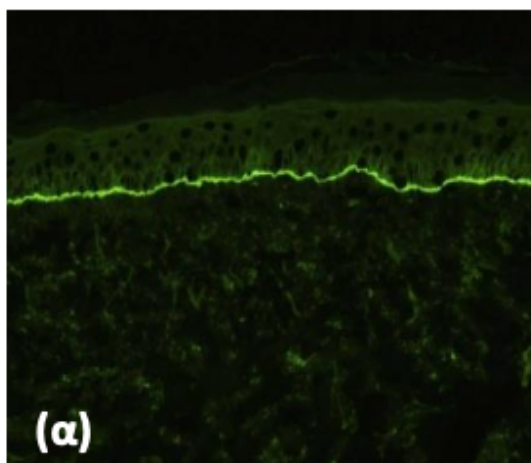
Εικόνα 4: Υποεπιδερμική Πομφόλυγα-Πλούσιο σε κύτταρα Πεμφιγοειδές (24)

Η λήψη του προς εξέταση ιστοτεμαχίου θα πρέπει να γίνεται από πρόσφατη βλάβη. Αν η λήψη υλικού γίνει από παλιά βλάβη ή από υγιές, περιβλαβικό δέρμα, τότε η βιοψία δεν θα είναι παθογνωμική και το πυκνό πέταλο μπορεί να είναι κατατεμαχισμένο ή μπορεί να απουσιάζει πλήρως. Επίσης, στο πρόδρομο στάδιο του ΠΠ ανευρίσκεται συχνά ηωσινοφιλική σπογγίωση, εύρημα το οποίο επίσης δεν είναι ειδικό για τη διάγνωση του ΠΠ. Η κοιλότητα της πομφόλυγας περιέχει πολυάριθμα ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα και μερικές φορές και δίκτυο ινικής. Η οροφή της πομφόλυγας είναι συνηθέστερα άρρηκτη, μπορεί όμως να ανευρεθούν νεκρωμένα κύτταρα της βασικής στιβάδας. Αν η λήψη του προς εξέταση δείγματος γίνει από παλιά δερματική βλάβη, τότε αντί για υποεπιδερμική μπορεί να παρατηρηθεί ενδοεπιδερμική πομφόλυγα ή

να δίνει ψευδώς την εντύπωση ότι πρόκειται για ενδοεπιδερμική πομφόλυγα, επειδή έχει ήδη ξεκινήσει η επανεπιθηλιοποίηση της επιδερμίδας. Παρατηρείται ακόμη φλεγμονώδης διήθηση του χορίου από ηωσινόφιλα, λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα. Για αυτό χαρακτηρίζεται ως «πλούσιο» σε κύτταρα πεμφιγοειδές. Σε ορισμένες, όμως περιπτώσεις, σπανιότερα βέβαια, είναι δυνατόν να απουσιάζει η φλεγμονώδης διήθηση του χορίου. Τότε πρόκειται για το λεγόμενο «φτωχό» σε κύτταρα πεμφιγοειδές. Όταν παρατηρείται πολύ πυκνή ουδετεροφιλική διήθηση στο ανώτερο χόριο, όπως συνήθως συμβαίνει στο φυσαλιδώδες πεμφιγοειδές, στο οποίο μπορεί επίσης να ανευρεθούν μικροαποστήματα από ουδετερόφιλα, η διάκριση από την ερπητοειδή δερματίτιδα βάσει μόνο της ιστολογικής εικόνας δεν είναι δυνατή. Στο πεμφιγοειδές της κήσης η ιστολογική εξέταση αποκαλύπτει την χαρακτηριστική υποεπιδερμική πομφόλυγα και ηωσινοφιλική διήθηση. Στην περίπτωση των διάφορων εντοπισμένων μορφών ΙΙΙ η ιστολογική εικόνα αποκαλύπτει το τυπικό «πλούσιο» σε κύτταρα πεμφιγοειδές.

#### **A.9.2 ΑΜΕΣΟΣ ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ**

Ο άμεσος ανοσοφθορισμός αποτελεί ειδική τεχνική ιστολογικής εξέτασης που χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει την ύπαρξη και να καθορίσει τον τόπο της εναπόθεσης *in vivo* των ανοσοδραστικών ουσιών, δηλαδή αντισωμάτων, στοιχεία συμπληρώματος ή και ινωδογόνο, στο δέρμα ή τους βλεννογόνους. Η περιοχή από την οποία θα ληφθεί η βιοψία είναι πολύ σημαντική για να μπορέσουμε να πετύχουμε τη μεγαλύτερη δυνατή ευαισθησία της διαγνωστικής μεθόδου. Βιοψία από την ίδια τη βλάβη δεν είναι ικανοποιητική, αφού τόσο οι ανοσολογικά αντιδραστικές ουσίες, όσο και η αρχιτεκτονική των ιστών έχουν αλλοιωθεί. Έτσι, η λήψη του προς εξέταση ιστοτεμαχίου γίνεται από περιβλαβικό φαινομενικά υγιές δέρμα με 4-6mm punch βιοψία ή βιοψία εκτομής μέσα σε μια γειτνιάζουσα περιοχή περίπου 2 τετραγωνικών εκατοστών από μια πρόσφατη πομφολυγώδη βλάβη. Παρατηρείται γραμμοειδής εναπόθεση IgG αυτοαντισωμάτων κατά μήκος της βασικής μεμβράνης, καθώς και εναπόθεση C3 συμπληρώματος στο 90% των ασθενών. Επίσης, έχουν περιγραφεί εναποθέσεις IgA και IgM, αλλά σπανιότερα (119)(120).



Εικόνα 5: Γραμμικός φθορισμός σε ΠΠ σε άμεσο ανοσοφθορισμό (24)

Στο πεμφιγοειδές της κήσης παρατηρείται όμοιος φθορισμός. Υπάρχει όμως περίπτωση να προεξάρχει η γραμμοειδής εναπόθεση του C3 συμπληρώματος (121).

Ο διαχωρισμός των δύο πετάλων της βασικής μεμβράνης με φυσιολογικό ορό (salt split skin test-SSST) επιτρέπει τον προσδιορισμό της εντόπισης της εναπόθεσης των ανοσοσυμπλεγμάτων και τη διάκριση των υποεπιδερμικών πομφολυγωδών δερματοπαθειών μεταξύ τους. Αντισώματα έναντι της λαμινίνης 332, της λαμινίνης  $\gamma 1$  και του κολλαγόνου τύπου VII προσδένονται στη βάση της πομφόλυγας, ενώ αντισώματα έναντι του BP180, BP230 και της  $\alpha 4\beta 6$  ιντεγκρίνης ανιχνεύονται στην οροφή της πομφόλυγας. Έτσι, στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές τα ανοσοσυμπλέγματα ανευρίσκονται στην οροφή της πομφόλυγας (122).

### **A.9.3 ΕΜΜΕΣΟΣ ΑΝΟΣΟΦΘΟΡΙΣΜΟΣ**

Ο έμμεσος ανοσοφθορισμός αποτελεί τεχνική δύο σταδίων που χρησιμοποιείται για να ανιχνεύσει κυκλοφορούντα αντισώματα στον ορό του ασθενούς, τα οποία κατευθύνονται εναντίον του δέρματος ή των βλεννογόνων. Τα αντισώματα αυτά ανήκουν συνήθως στην τάξη των IgG ή IgA αντισωμάτων, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν αντισώματα κατά οποιασδήποτε τάξεως ή υποτάξεως. Η τεχνική αυτή απαιτεί τη χρήση υποστρώματος φυσιολογικού ιστού, κατά προτίμηση φυσιολογικό ανθρώπινο δέρμα από μη εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του κορμού και των καμπτικών επιφανειών των άκρων, τα πέταλα του οποίου έχουν διαχωριστεί με την τεχνική SSST, ή ζωικά επιθήλια, όπως ιστός από οισοφάγο πιθήκου, ο οποίος έχει βρεθεί ότι αντιδρά καλύτερα με τον ορό ασθενών με υποεπιδερμική πομφολυγώδη δερματοπάθεια. Στο ΠΠ ανιχνεύονται IgG κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα έναντι της βασικής μεμβράνης σε ποσοστό 70% των ασθενών (26).

Στο πεμφιγοειδές της κήσης ανιχνεύονται επίσης IgG αυτοαντισώματα έναντι της βασικής μεμβράνης, τα οποία δεσμεύουν το συμπλήρωμα. Ο φθορισμός που παρατηρείται είναι γραμμοειδής κατά μήκος του χοριοεπιδερμικού ορίου, όπως και στον άμεσο ανοσοφθορισμό. Ο τίτλος των αυτοαντισωμάτων που ανιχνεύονται δεν αποτελεί δείκτη της δραστηριότητας της νόσου (122)(123).

#### **A.9.4 ΜΕΘΟΔΟΣ ELISA**

Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την αναγνώριση αυτοαντισωμάτων έναντι συγκεκριμένων αυτοαντιγόνων και ταυτόχρονα είναι δυνατή η ποσοτικοποίηση του τίτλου των αντισωμάτων στον υπό εξέταση ορό. Έτσι, χρησιμοποιείται για την ανίχνευση κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι του BP180 και BP230. Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων έναντι του BP180NC16A συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου. (124).

Επειδή η ELISA μπορεί να είναι θετική σε σημαντικό ποσοστό ηλικιωμένων ασθενών με κνησμώδεις δερματοπάθειες εκτός του ΠΠ, καθώς και σε υγιείς ανθρώπους, η διάγνωση του ΠΠ δεν μπορεί να στηριχθεί αποκλειστικά στην ανίχνευση αντισωμάτων με αυτή έναντι του BP180 και BP230. Η θετικότητά της επιβεβαιώνει τη διάγνωση του ΠΠ, μόνο όταν υπάρχουν συμβατά διαγνωστικά ευρήματα στον άμεσο ανοσοφθορισμό (125).

#### **A.10. ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΟΥΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΟΥΣ**

Η διαφορική διάγνωση του ΠΠ από άλλες δερματοπάθειες δεν είναι απλή. Κατά την πρόδρομη μη πομφολυγώδη φάση του ΠΠ λόγω της μη ειδικότητας των κλινικών ευρημάτων η διαφοροδιάγνωση ουσιαστικά πρέπει να γίνει από πολλές και διαφορετικές δερματοπάθειες. Μπορεί λανθασμένα να θεωρηθεί λόγω όμοιων κλινικών εκδηλώσεων ότι πρόκειται για χρόνια δερματίτιδα, ερεθιστική εξ'επαφής δερματίτιδα, οξώδη κνήφη, νευροδερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, φαρμακευτική αντίδραση, αντίδραση σε δήγμα εντόμων. Επίσης, μπορεί λανθασμένα να αποδοθεί η εκδήλωση πομφολύγων σε σύνδρομο Stevens-Johnson, δυσιδρωσικό έκζεμα ή σε άλλες επίκτητες μη αυτοάνοσες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες. Το αναλυτικό ιατρικό ιστορικό και ο αρνητικός άμεσος ανοσοφθορισμός αποκλείουν τις ανωτέρω δερματοπάθειες.

Η διαφοροδιάγνωση του ΠΠ κατά την πομφολυγώδη φάση θα πρέπει αρχικά να γίνει από τις ενδοεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες της ομάδας της πέμφιγας (κοινή πέμφιγα,

φυλλώδη πέμφιγα, IgA πέμφιγα, παρανεοπλασματική πέμφιγα, ερπητοειδή πέμφιγα). Η κύρια αντιγονική δομή στην ομάδα της πέμφιγας είναι το δεσμόςωμα. Η διαφοροδιάγνωση του ΠΠ από τις δερματοπάθειες της ομάδας της πέμφιγας στηρίζεται στα κλινικά ευρήματα, στα ιστολογικά ευρήματα και στα ευρήματα του άμεσου ανοσοφθορισμού. Ο τύπος του φθορισμού και η εντόπιση των ανοσοσυμπλεγμάτων ουσιαστικά καθορίζουν το είδος της πομφολυγώδους δερματοπάθειας. Τα ιστολογικά ευρήματα στις διάφορες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες της ομάδας της πέμφιγας χαρακτηρίζονται από σχηματισμό ενδοεπιδερμικής πομφόλυγας και την παρουσία ακανθόλυσης. Η ακανθόλυση μπορεί να απουσιάζει στην ερπητοειδή δερματίτιδα. Αναλυτικότερα, στην κοινή πέμφιγα οι πομφόλυγες είναι πλαδαρές επί υγιούς δέρματος, ρήγνυνται συχνά και στη θέση τους ανευρίσκονται διαβρώσεις. Τόσο το άμεσο, όσο και το έμμεσο σημείο Nikolsky είναι θετικά. Ο δε άμεσος ανοσοφθορισμός αποκαλύπτει διακυτταρική εναπόθεση IgG και /ή C3 συμπληρώματος δίκην μελισσοκυρήθρας. Τα αντιγόνα στόχοι στην κοινή πέμφιγα είναι η δεσμογλεΐνη 3 (Dsg 3) και η δεσμογλεΐνη 1 (Dsg 1). Στη φυλλώδη πέμφιγα οι βλάβες εκδηλώνονται μόνο στο δέρμα και είναι δυνατόν να εκδηλωθεί με τη μορφή ερυθροδέρματος στην περίπτωση που η προσβολή είναι εκτεταμένη. Δεν παρατηρείται προσβολή των βλεννογόνων και κατά την αποδρομή τους οι βλάβες αντικαθίστανται από υπερκερατωσικές πλάκες. Ο κύριος αντιγονικός στόχος στη φυλλώδη πέμφιγα είναι η δεσμογλεΐνη 1. Στην ερπητοειδή πέμφιγα παρατηρούνται κνησμώδεις κνιδωτικές πλάκες ή κνησμώδες φυσαλιδώδες εξάνθημα. Η παρανεοπλασματική πέμφιγα είναι σπάνια και σχετίζεται με κακοήθειες. Χαρακτηρίζεται από αιμορραγική στοματίτιδα που ανθίσταται στη θεραπεία και εκτεταμένες επώδυνες διαβρώσεις σε βλεννογόνους πέραν του στόματος. Ανιχνεύονται IgG αντισώματα έναντι της δεσμογλεΐνης 3, της δεσμογλεΐνης 1, της δεσμοπλακίνης I-II, της περιπλακίνης των Dsc1-3, του BP180, του BP230 και της α2 μακροσφαιρίνης τύπου 1 πρωτεΐνης. Η IgA πέμφιγα παρουσιάζεται με φυσαλίδες και φλυκταινίδια σε ερυθματολεπιδώδη βάση που έχουν την τάση να συρρέουν. Οι βλεννογόνοι προσβάλλονται σπάνια. Στον ορό των ασθενών με IgA πέμφιγα ανιχνεύονται αντισώματα έναντι της δεσμογλεΐνης 1 ή 3.

Τόσο στη φυλλώδη, όσο και στην ερπητοειδή πέμφιγα παρατηρείται ο ίδιος φθορισμός όπως και στην κοινή πέμφιγα. Στον έμμεσο φθορισμό στις ενδοεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες ανιχνεύονται συνηθέστερα IgG αντισώματα δίκην μελισσοκυρήθρας.

Θα πρέπει επίσης να γίνει διαφοροδιάγνωση του ΠΠ από άλλες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες με υποεπιδερμικές πομφόλυγες, δηλαδή το πεμφιγοειδές των βλεννογόνων, την γραμμική IgA πομφολυγώδη δερματοπάθεια, την ερπητοειδή δερματίτιδα, την επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση. Στις προηγούμενες δερματοπάθειες οι κλινικές ομοιότητες είναι

πάρα πολλές και η δυσκολία στη διαφοροδιάγνωση είναι δεδομένη. Στην γραμμική IgA πομφολυγώδη δερματοπάθεια παρατηρούνται κνιδωτικές πλάκες, διαβρώσεις και τεταμένες πομφόλυγες με χαρακτηριστική κατανομή δίκην περιδέραιου. Διαφέρει από το ΠΠ ως προς το γεγονός ότι η παρουσία βλαβών στους βλεννογόνους είναι συχνή. Επίσης, αντίθετα με το ΠΠ εκδηλώνεται πολύ συχνά στην παιδική ηλικία και τότε οι βλάβες εντοπίζονται κυρίως στο πρόσωπο και το περίνεο. Στην IgA πομφολυγώδη δερματοπάθεια ανιχνεύονται αντισώματα έναντι ενός τμήματος του εξωκυττάριου BP180 με μοριακό βάρος 97kDa και του διαλυτού LAD-1 τμήματος του εξωκυττάριου BP180. Η ερπητοειδής δερματίτιδα, που συσχετίζεται με την εντεροπάθεια από γλουτένη, χαρακτηρίζεται από την παρουσία συμμετρικά συρρεουσών φυσαλίδων και δρυφάδων ως αποτέλεσμα της ρήξης των φυσαλίδων. Παρατηρείται και εδώ όπως και στο ΠΠ έντονος κνησμός. Στην ερπητοειδή δερματίτιδα δεν ανιχνεύονται αντισώματα έναντι των δομών της βασικής μεμβράνης και των ημιδεσμοσωμάτων, όπως στις υπόλοιπες υποεπιδερμικές πομφολυγώδεις δερματοπάθειες, αλλά IgA αντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης, της επιδερμικής τρανσγλουταμινάσης και έναντι του ενδομυϊού. Η επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση παρουσιάζεται με 2 μορφές. Η διαφοροδιάγνωση πρέπει να γίνει κυρίως από την φλεγμονώδη μορφή, της οποίας η κλινική εικόνα ομοιάζει του ΠΠ, αλλά διαφέρει ως προς το ότι παρατηρούνται συχνότατα βλάβες στους βλεννογόνους που καταλείπουν ουλές κατά την επούλωση. Στην επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση ανιχνεύονται IgG αντισώματα έναντι του NC1 τμήματος του κολλαγόνου VII με μοριακό βάρος 145kDa. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν τόσο βλάβες σε βλεννογόνους, όσο και δερματικές βλάβες η διαφοροδιάγνωση θα πρέπει να γίνει και από το πεμφιγοειδές των βλεννογόνων. Σε αυτή την περίπτωση η διάγνωση κλινικά υπέρ του πεμφιγοειδούς των βλεννογόνων στηρίζεται στην τάση που παρατηρείται στις επηρεασμένες βλεννογόνιες περιοχές (κυρίως του στόματος και του επιπεφυκότα, αλλά και του ρινοφάρυγγα, λάρυγγα, οισοφάγου και πρωκτογεννητικής περιοχής) για δημιουργία ουλών κατά την αποδρομή τους και ταυτόχρονα στη μικρή συμμετοχή του δέρματος (δερματικές βλάβες παρατηρούνται στο 20-30% των ασθενών). Στο πεμφιγοειδές των βλεννογόνων ανιχνεύονται IgA αντι-BP180 αντισώματα ή IgA και IgG αντι-BP180 αντισώματα. Επίσης, θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί το ΠΠ από το αντι-p200/ λαμίνης γ1 πεμφιγοειδές με το οποίο ομοιάζει κλινικά. Εκδηλώνεται όμως συνήθως σε μικρότερη ηλικία συγκριτικά με το ΠΠ, οι δε βλάβες εντοπίζονται κυρίως σε κορμό, παλάμες, πέλματα αλλά και σε βλεννογόνους χωρίς να καταλείπουν ουλές. Ανιχνεύονται αντισώματα έναντι του C-τελικού τμήματος της ανασυνδυσασμένης γ1 πρωτεΐνης (30).

## **A.11. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΟΥΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΟΥΣ**

Η θεραπεία του ΠΠ εξαρτάται από τη βαρύτητα του ΠΠ. Δεν υπάρχει όμως καθολική συναίνεση για τον τρόπο αξιολόγησης αυτής. Κάποιοι προτείνουν την αξιολόγηση της βαρύτητας με βάση τον αριθμό των νέων πομφολύγων που εμφανίζονται ανά μέρα και έτσι το ΠΠ υποδιαιρείται σε δύο κατηγορίες: το ήπιας μορφής ή εντοπισμένο ΠΠ και το μέτριο, σοβαρό ή γενικευμένο (κατά το οποίο έχουμε έκθυση >10 πομφολύγων ανα ημέρα) (126)(127). Υπάρχουν όμως και ειδικοί που συστήνουν να λαμβάνεται υπόψη για την κατηγοριοποίηση του ΠΠ και το ποσοστό της επιφάνειας του σώματος στο οποίο έχουν εμφανισθεί βλάβες του ΠΠ.

Σε κάθε περίπτωση τα κορτικοστεροειδή που έχουν ως στόχο να αναχαιτίσουν τα παθολογικά ενδοκυτταρικά μονοπάτια που επάγονται από τα αυτοαντισώματα αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής σύμφωνα με διεθνείς, αλλά και εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Για τις ήπιες/εντοπισμένες μορφές του ΠΠ συστήνεται η εφαρμογή κορτικοστεροειδών τάξης IV, όπως η προπιονική κλομπεταζόλη σε συγκέντρωση 0,05%, στις επηρεασμένες περιοχές ή σύμφωνα με τη Βρετανική Ακαδημία Δερματολογίας (BDA) σε όλο το σώμα εκτός του προσώπου δύο φορές την ημέρα. Σε περίπτωση διάχυτων βλαβών συστήνεται η εφαρμογή των τοπικών κορτικοστεροειδών να επεκτείνεται και στο υγιές δέρμα. Η Ιαπωνική Ακαδημία Δερματολόγων (JDA) συστήνει δεδομένου των ανεπιθύμητων ενεργειών των τοπικών κορτικοστεροειδών, δηλαδή της πιθανότητας εκδήλωσης διαβήτη, λοιμώξεων και ατροφίας του δέρματος, τη συγχορήγηση δαψόνης, ή συστηματικών κορτικοστεροειδών σε χαμηλή δόση ή αντιφλεγμονωδών αντιβιοτικών (129). Αντίθετα, η BDA προτείνει μόνο τη ταυτόχρονη λήψη συστηματικών κορτικοστεροειδών σε χαμηλές δόσεις ή αντιφλεγμονώδη αντιβιοτικά (129).

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών προτείνεται να μειώνεται σταδιακά με στόχο να επιτευχθεί η μικρότερη δυνατή δόση που μπορεί να ελέγξει τα συμπτώματα της νόσου. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας συνήθως κυμαίνεται από 9-12 μήνες (128). Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια μείωσης της δόσολογίας της αρχικής θεραπείας όχι νωρίτερα από 15 ημέρες μετά τον έλεγχο της νόσου, όπως αυτός καθορίζεται από τη χρονική στιγμή όπου νέες βλάβες ή συμπτώματα κνησμού παύουν να υπάρχουν και ταυτόχρονα οι υπάρχουσες βλάβες επουλώνονται. Προτεινόμενο σχήμα σταδιακής μείωσης των τοπικών κορτικοστεροειδών σύμφωνα με την είναι το ακόλουθο: αρχικά τοπική εφαρμογή των κορτικοστεροειδών μια φορά ημερησίως για ένα μήνα, στη συνέχεια μία φορά κάθε δεύτερη μέρα για ένα ακόμη μήνα, ακολούθως δυο φορές ανά εβδομάδα για έναν επιπλέον

μήνα και τελικά μια φορά την εβδομάδα τον τέταρτο μήνα από την έναρξη της σταδιακής μείωσης της θεραπείας. Ως θεραπεία συντήρησης προτείνονται δύο πιθανά σχήματα:

α) συνέχιση της θεραπείας για άλλους 8 μήνες με εφαρμογή των τοπικών κορτικοστεροειδών στις περιοχές που είχαν επηρεασθεί και στις περιβλαβικές περιοχές ή παύση της θεραπείας μετά τους 4 μήνες σταδιακής μείωσης που περιγράφηκε παραπάνω. Στην πρώτη περίπτωση υπάρχουν πρακτικά και οικονομικά μειονεκτήματα και στη δεύτερη περίπτωση ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου είναι υψηλότερος, αντισταθμίζεται μερικώς όμως όταν η θεραπεία σταματήσει μετά τους 4 μήνες σταδιακής μείωσης (129)

Σε περίπτωση υποτροπής, όπως αυτή ορίζεται με την επανεμφάνιση πομφολύγων, εκζεματώδων βλαβών ή κνιδωτικών πλακών ή τουλάχιστον μίας εκζεματώδους βλάβης ή κνιδωτικής πλάκας διαμέτρου 10cm που δεν επουλώνεται εντός μια εβδομάδας ή επανεμφάνιση κνησμού, η χορηγούμενη δόση των τοπικών κορτικοστεροειδών αυξάνεται στο αμέσως προηγούμενο επίπεδο (129)

Στις γενικευμένες μορφές πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς συστήνεται η συστηματική χορήγηση πρεδνιζολόνης σε δόση 0,5-1mg/kg/BΣ ημερησίως (30)(125)(129). Αρχικά συστήνεται να γίνεται έναρξη των συστηματικών κορτικοστεροειδών σε δόση 0,5-0,6mg/kgBΣ/ημέρα, ενώ δόσεις >0,75mg/Kg BΣ/ημέρα συστήνεται να αποφεύγονται όσο είναι δυνατόν εξαιτίας των πιθανών παρενεργειών από τη λήψη τους και της αύξησης του κινδύνου θνησιμότητας (130). Στους δε ασθενείς με ΠΠ που δεν επιτυγχάνουν έλεγχο της νόσου μέσα σε χρονικό διάστημα 1-3 εβδομάδων με την αρχική δοσολογία προτείνεται αύξηση αυτής από 0,5mg/Kg BΣ/ημέρα σε 0,75mg/Kg BΣ/ημέρα. Πριν την έναρξη της θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή θα πρέπει να αποκλείεται επινεφριδιακή ανεπάρκεια (131).

Σταδιακή μείωση συστήνεται επίσης, όπως στα τοπικά κορτικοστεροειδή, που ξεκινάει 15 ημέρες μετά τον έλεγχο της νόσου με τελικό στόχο τη μικρότερη δυνατή δοσολογία μέσα σε ένα χρονικό διάστημα 4-6 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας και αν ο ασθενής παραμένει ελεύθερος συμπτωμάτων για 3-6 μήνες η θεραπεία δύναται να διακοπεί. Σε περίπτωση υποτροπής κατά τη σταδιακή μείωση η χορηγούμενη δόση των κορτικοστεροειδών αυξάνεται στο αμέσως προηγούμενο επίπεδο (129).

Κατευθυντήριες οδηγίες της EADV, BAD, AWMF, FSD συστήνουν τη συμπληρωματική παράλληλη θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή.

Η δε FSD προτείνει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή προσπάθεια ελέγχου της νόσου μόνο με τοπικά κορτικοστεροειδή, ακόμη και στις περιπτώσεις που αφορούν γενικευμένες μορφές ΠΠ, προκειμένου να αποφεύγονται οι

παρενέργειες που είναι δυνατόν να προκληθούν από τη μακροχρόνια χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών.

### **A.11.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ**

Οι κατευθυντήριες οδηγίες διαφέρουν πολύ αναφορικά με τη θεραπεία δεύτερης γραμμής για το ΠΠ όταν η νόσος έχει μερική μόνο ανταπόκριση στους θεραπευτικούς χειρισμούς πρώτης γραμμής. Έτσι, σε περιπτώσεις που θεραπεία εβδομάδων με συνδυασμό τοπικών και συστηματικών κορτικοστεροειδών δεν επιτυγχάνει έλεγχο της νόσου, τότε άλλες θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να ακολουθηθούν. Επίσης, σε περιπτώσεις συννοσηροτήτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η σοβαρή οστεοπόρωση ή καρδιαγγειακά προβλήματα, που δεν μπορούν να χορηγηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή για μεγάλο χρονικό διάστημα γίνεται προσπάθεια ελέγχου της νόσου με τα θεραπευτικά σχήματα δεύτερης γραμμής. Αυτά περιλαμβάνουν τη χορήγηση αντιφλεγμονωδών αντιβιοτικών σε συνδυασμό με νικοτιναμίδιο, τη δαψόνη, την αζαθειοπρίνη, την μυκοφαινόλη, την μεθοτρεξάτη ή τη χλωραμβουκίλη, την ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (30)(125)(129).

Το συχνότερα προτεινόμενο αντιφλεγμονώδες αντιβιοτικό σε όλες είναι η τετρακυκλίνη. Τελευταία, η δοξυκυκλίνη ως μονοθεραπεία έχει βρεθεί να έχει μακροπρόθεσμα ασφαλέστερα αποτελέσματα συγκριτικά με τα γλυκοκορτικοειδή (132).

Σε ανθεκτικές περιπτώσεις πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς μη ανταποκρινόμενες σε κανένα θεραπευτικό σχήμα έχει επίσης δοκιμαστεί η κυκλοφωσφαμίδη, το rituximab, αντι-IgE μονοκλωνικά αντισώματα (omalizumab) και η πλασμαφαίρεση (125).

### **A.11.2. ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ**

Επιπρόσθετα γενικά μέτρα που μπορεί να είναι βοηθητικά για τον έλεγχο του ΠΠ και τη βελτίωση του επιπέδου ζωής των ασθενών είναι τα κάτωθι: η χρήση λουτρών με αντισηπτικό και/ ή άμυλο σίτου, η χρήση επιδέσμων σε εκτεταμένες διαβρωτικές βλάβες που μειώνει τον κίνδυνο βακτηριακών λοιμώξεων και το άλγος και παράλληλα προάγει την επούλωση. Επίσης συστήνεται οι μικρές και μεσαίου μεγέθους πομφόλυγες να παραμένουν ανέπαφες, ενώ τις μεγαλύτερου μεγέθους μπορούμε να τις τρυπήσουμε με σκοπό να τις αποστραγγίσουμε αφήνοντας την οροφή τους, καθώς δρα ως φυσικός επίδεσμος. Οι ασθενείς που είναι υπό θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε ημερήσια δοσολογία >20 mg ή με ανοσοκατασταλτικά θα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι της εποχικής γρίπης και του πνευμονιόκοκκου. Σε ασθενείς που αναμένεται να είναι υπό συστηματική θεραπεία με

κορτικοστεροειδή για χρονικό διάστημα >3 μηνών θα πρέπει να γίνεται έλεγχος οστεοπόρωσης κατά την έναρξη της θεραπείας ως έλεγχος αναφοράς και συστήνεται η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου (125).

#### **A.12. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΠΠ**

Κατά καιρούς πολλά μόρια έχουν διερευνηθεί για την πιθανότητα να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί βιοδείκτες, τόσο της εκδήλωσης, όσο και της πορείας του ΠΠ. Ο προσδιορισμός αυτών και η δυνατότητα μέτρησής τους θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να προσαρμοστεί η διάρκεια, αλλά και το είδος της θεραπείας με σκοπό την αποφυγή υποτροπών του ΠΠ.

Από τα πρώτα μόρια που μελετήθηκαν ως προς τη χρησιμότητά τους ως προγνωστικοί βιοδείκτες για την υποτροπή της νόσου στο ΠΠ ήταν τα αντι-BP180 αυτοαντισώματα. Μελέτες έχουν βρει ότι τα επίπεδα των αντι-BP180 IgG αυτοαντισωμάτων είναι σημαντικά υψηλότερα κατά την εκδήλωση του ΠΠ σε ασθενείς που στην πορεία εμφανίζουν υποτροπές της νόσου. Ανάλογη συσχέτιση δεν έχει παρατηρηθεί για τα αντι-BP230 IgG αυτοαντισώματα, ούτε για τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης E στο πλάσμα, ούτε για τα περιφερικά ηωσινόφιλα (133).

Μάλιστα έχει βρεθεί ότι η μείωση του τίτλου των αντι-BP180 IgG αυτοαντισωμάτων κατά τις πρώτες 60 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας είναι μικρότερη στους ασθενείς με ΠΠ που εμφανίζουν υποτροπή συγκριτικά με αυτούς που παρουσιάζουν βελτίωση και τελικά ύφεση της συμπτωματολογίας (134).

Επίσης, ο υψηλός τίτλος BP180-NC16A στο τέλος της θεραπείας θα μπορούσε να αποτελεί έναν δείκτη μελλοντικής υποτροπής (135).

Άλλα μόρια που έχουν μελετηθεί ως πιθανοί προγνωστικοί βιοδείκτες της πορείας της νόσου του ΠΠ είναι τα μόρια που συμμετέχουν στους παθογενετικούς φλεγμονώδεις μηχανισμούς του ΠΠ. Τέτοια είναι οι κυτοκίνες ιντερλευκίνη-17 (IL-17) και ιντερλευκίνη-23 (IL-23). Τα επίπεδα της IL-17 μειώνονται στους ασθενείς που παρουσιάζουν βελτίωση, ενώ ανευρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα πριν την εμφάνιση υποτροπών. Τα δε επίπεδα της IL-23 ανευρίσκονται αυξημένα κατά την έναρξη της θεραπείας και το πρώτο χρονικό διάστημα αυτής σε ασθενείς που μελλοντικά θα παρουσιάσουν υποτροπές (136).

Η μεταλλοπρωτεϊνάση-9 που εκκρίνεται από τα λευκοκύτταρα θα μπορούσε να αποτελεί έναν ακόμη βιοδείκτη στην προσπάθεια πρόβλεψης της πορείας του ΠΠ. Έτσι, συναντάμε αυξημένα επίπεδα αυτής κατά τις υποτροπές και μειώνεται με τον έλεγχο της νόσου (136).

Τέλος, τα επίπεδα της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης, ως δείκτης της δραστικότητας των ηωσινόφιλων, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν πιθανή υποτροπή του ΠΠ, δεδομένου ότι στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία δεν παρατηρείται αύξηση αυτών (1). Όλα τα ανωτέρω αφορούν ένα νέο πεδίο που χρήζει μεν περαιτέρω διερεύνησης, αλλά από το οποίο μπορούν ωφεληθούν και οι ασθενείς και οι κλινικοί ιατροί.

### **A.13. ΠΟΡΕΙΑ/ΕΚΒΑΣΗ ΠΠ**

Το ΠΠ είναι μια χρόνια νόσος με υφέσεις και υποτροπές και με σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Το δε ποσοστό των ασθενών με ΠΠ που παρουσιάζουν υποτροπή ένα χρόνο μετά τη διάγνωση έχει υπολογιστεί μέχρι και 30%, επιβεβαιώνοντας την χρόνια πορεία της νόσου (137).

Τα δεδομένα για τη θνητότητα ασθενών με ΠΠ παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των υπαρχουσών μελετών και συγκεκριμένα υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις στις διάφορες μελέτες μεταξύ Ευρώπης και Αμερικής. Η διαφορά αυτή αποδίδεται τόσο σε γενετικούς και γεωγραφικούς παράγοντες, όσο και στη μικρότερη σε διάρκεια νοσηλείας των ασθενών αυτών στις ΗΠΑ. Σε όλες όμως τις μελέτες οι ασθενείς με ΠΠ παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά θνητότητας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, που εκτιμάται να είναι 2-7 φορές υψηλότερα σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου μετά την προσαρμογή κατά ηλικία και φύλο. Τα δε ποσοστά θνητότητας τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση του ΠΠ κυμαίνονται από 6%-41% και πιο συγκεκριμένα οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί στην Ευρώπη ανέδειξαν 26,7% ποσοστό θνητότητας των ασθενών με ΠΠ τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση, υψηλότερο από αυτό της Αμερικής (15,1%) και της Ασίας (20,5%). Τα ποσοστά θνητότητας των ασθενών με ΠΠ τον δεύτερο και τον τρίτο χρόνο μετά τη διάγνωση ανευρίσκονται επίσης υψηλότερα σε σύγκριση με αυτά του γενικού πληθυσμού μετά την προσαρμογή κατά ηλικία και φύλο (138).

Παράγοντες που συμβάλλουν στην αυξημένη θνησιμότητα είναι η μεγάλη ηλικία, η κακή γενική κατάσταση όπως αυτή διαπιστώνεται με ένα χαμηλό σκορ στην κλίμακα Karnofsky, οι υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ΠΠ, η υπολευκωματιναιμία και η υψηλή ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) (142). Μάλιστα πάρα την πρόσφατη δημοσιευμένη βιβλιογραφία που δείχνει ίδια αποτελεσματικότητα των τοπικών κορτικοστεροειδών με τα συστηματικά από του στόματος κορτικοστεροειδή, η δεύτερη παραμένει ευρέως διαδεδομένη στην ιατρική κοινότητα για τη θεραπεία του ΠΠ συμβάλλοντας στην υψηλή θνητότητα των ασθενών με ΠΠ (8).

Αντίθετα, δεν υποστηρίζεται η συσχέτιση της αυξημένης θνητότητας των ασθενών με ΠΠ με το φύλο(135)(139)(140)(143), την εθνικότητα (140) και την κατανομή των βλαβών (135)(141)

(144) την παρουσία ή όχι βλαβών σε βλεννογόνους (135)(142) και γενικότερα τη σοβαρότητα του ΠΠ.

Η πλειοψηφία των μελετών που έχουν διεξαχθεί διεθνώς αναδεικνύουν συσχέτιση της αυξημένης θνητότητας των ασθενών με ΠΠ με την ύπαρξη συννοσηροτήτων. Συγκεκριμένα, η ύπαρξη νευρολογικής νόσου σε ασθενείς κατά τη στιγμή της διάγνωσης με ΠΠ έχει βρεθεί σε διάφορες μελέτες να σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα (138)(139)(140)(141). Επίσης η υψηλή θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με ΠΠ έχει αποδοθεί σε συνυπάρχουσες κακοήθειες (145). Αναδρομική μελέτη που διεξήχθη στη Φινλανδία από τους Försti et al. βρήκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πολυφαρμακίας των ασθενών με ΠΠ και της θνητότητας αυτών: όσο μεγαλύτερος ήταν ο αριθμός των φαρμακευτικών ουσιών που λάμβαναν οι ασθενείς με ΠΠ, τόσο αυξανόταν η ετήσια και διετής θνητότητα (151). Βέβαια, η πολυφαρμακία από μόνη της θα μπορούσε να αποτελεί αιτία αυξημένης θνητότητας για τους ασθενείς με ΠΠ ή θα μπορούσε να αποτελεί έναν αδρό δείκτη της κακής γενικής κατάστασης των ασθενών αυτών, η οποία έχει συσχετισθεί με αυξημένη θνητότητα. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση της μεταξύ τους σχέσης.

Συχνότερες αιτίες θανάτου μεταξύ των ασθενών με ΠΠ αποτελούν οι λοιμώξεις, ακολουθούσαν τα καρδιαγγειακά προβλήματα και τα εγκεφαλικά επεισόδια (138)(145). Τα προαναφερόμενα ευρήματα συνάδουν με την πλειοψηφία των μελετών που έχουν διεξαχθεί ως σήμερα (112)(135)(139).

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **B.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ**

Στη μελέτη συμμετείχαν όλοι οι ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές που εισήχθησαν στην Κλινική ή παρακολουθούνταν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Δερματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν» από τον Ιανουάριο 2018 έως το Δεκέμβριο 2021.

Η διάγνωση βασίστηκε σε συμβατή με ΠΠ κλινική εικόνα, στην ιστοπαθολογική εξέταση, και στον άμεσο ανοσοφθορισμό. Σε όλους τους ασθενείς λήφθηκε ιστοτεμάχιο δέρματος από πρόσφατη πομφολυγώδη βλάβη. Η λήψη αφορούσε παθολογικό και υγιές περιβλαβικό δέρμα.

Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανομένου της ηλικίας, του φύλου, η παρούσα νόσος (έναρξη, συμμετοχή ή όχι βλεννογόνων), οι συννοσηρότητες και η συστηματική φαρμακευτική αγωγή για διαβήτη τύπου 1 ή 2 πριν την έναρξη της νόσου. Ως ομάδα ελέγχου συλλέχθηκαν οι ασθενείς με κοινή πέμφιγα που εισήχθησαν στην Κλινική ή παρακολουθούνταν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Δερματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν» για το ίδιο χρονικό διάστημα και συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα ως προς την ηλικία εμφάνισης της νόσου, το φύλο και τις συννοσηρότητες.

### **B.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's  $\chi^2$  test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (ANOVA). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική

σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

### B.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

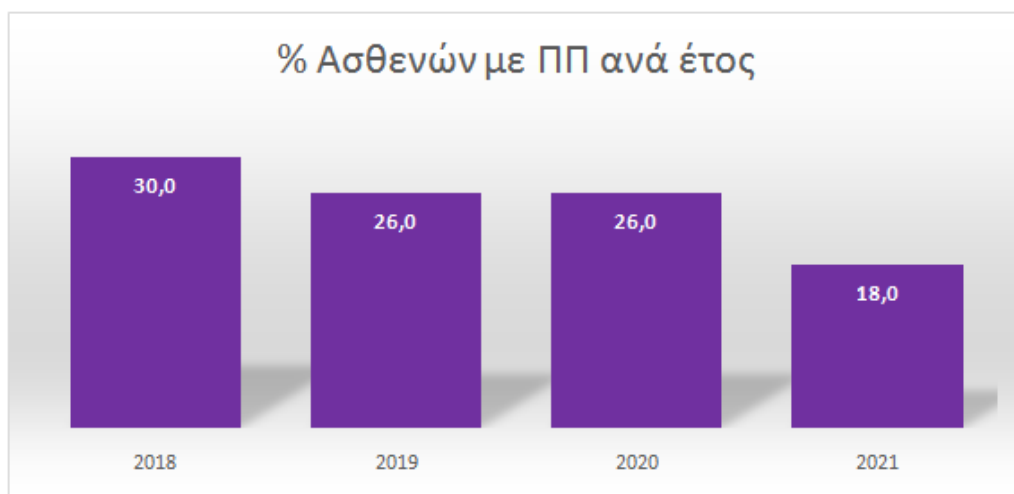
Καταγράφηκαν συνολικά 50 ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, η ηλικία των οποίων κυμαινόταν από 40 μέχρι 97 ετών. Από αυτούς 26 ήταν άνδρες (52%) και 24 γυναίκες (48%), με αναλογία ανδρών: γυναικών 1:0,92. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 77,9 έτη (SD=11,7 έτη). Το 30,0% αυτών διεγνώσθη το 2018.

Στον Πίνακα 3 δίνεται το φύλο, η ηλικία και το έτος διάγνωσης των ασθενών.

		N	%
Φύλο	Άρρεν	26	52,0
	Θήλυ	24	48,0
Ηλικία, μέσος όρος (έτη) (SD)		77,9 (11,7)	
Έτος διάγνωσης	2018	15	30,0
	2019	13	26,0
	2020	13	26,0
	2021	9	18,0

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

Στο γράφημα που ακολουθεί (Γράφημα 1) φαίνεται το ποσοστό των ασθενών που διεγνώσθησαν με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ανά έτος στην τετραετία παρακολούθησης.



Γράφημα 1: Ποσοστό ασθενών που διεγνώσθησαν με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ανά έτος παρακολούθησης

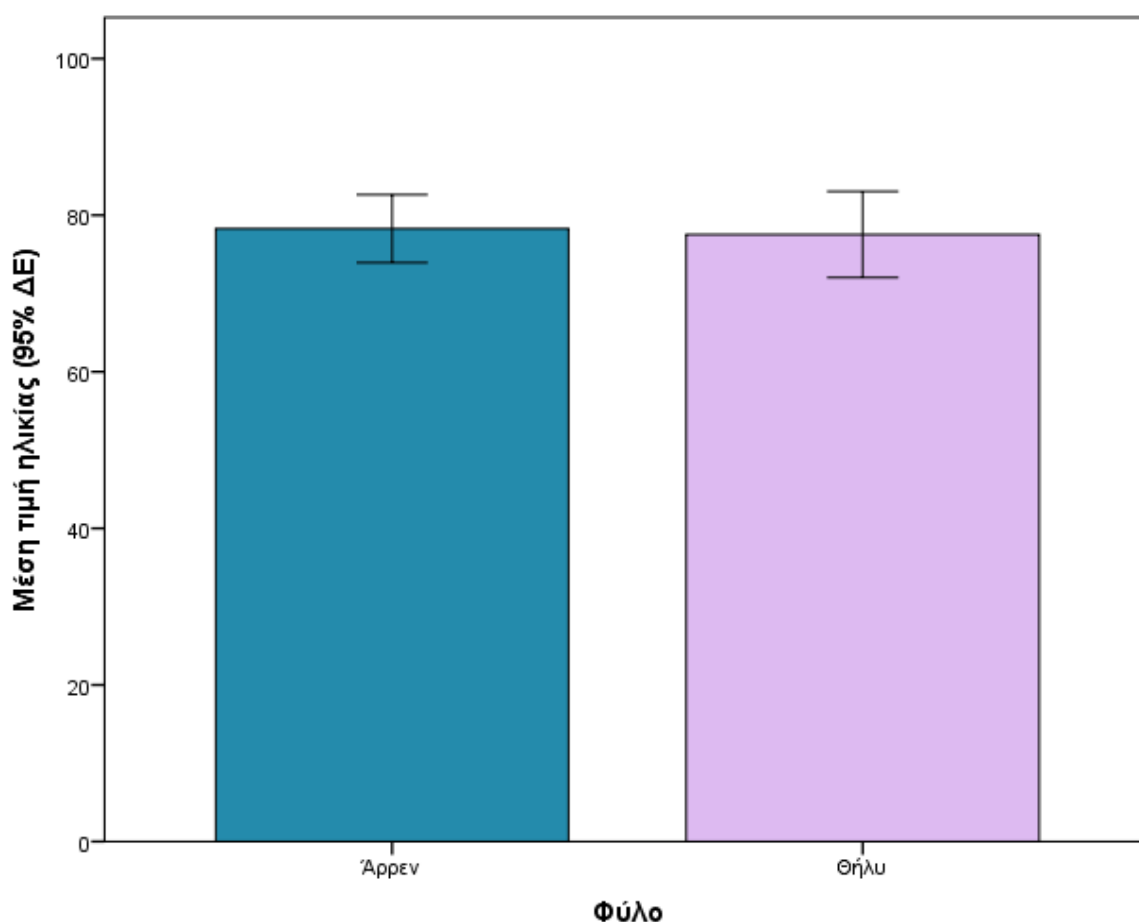
Ο μέσος όρος ηλικίας των ανδρών και γυναικών αντίστοιχα δίνεται στον Πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 4)

	Φύλο				P Student's t-test
	Άρρεν		Θήλυ		
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
Ηλικία	78,3	10,5	77,5	13,0	0,828

Πίνακας 4: Μέσος όρος ηλικίας ανδρών και γυναικών με Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές

Η μέση ηλικία των ανδρών ήταν 78,3 έτη (SD=10,5 έτη) και των γυναικών ήταν 77,5 έτη (SD=13,0), χωρίς να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους.

Η μέση ηλικία ανδρών και γυναικών που διεγνώσθησαν με Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί (Γράφημα 2).



Γράφημα 2: Μέση ηλικία ανδρών με Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές και μέση ηλικία γυναικών με Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές

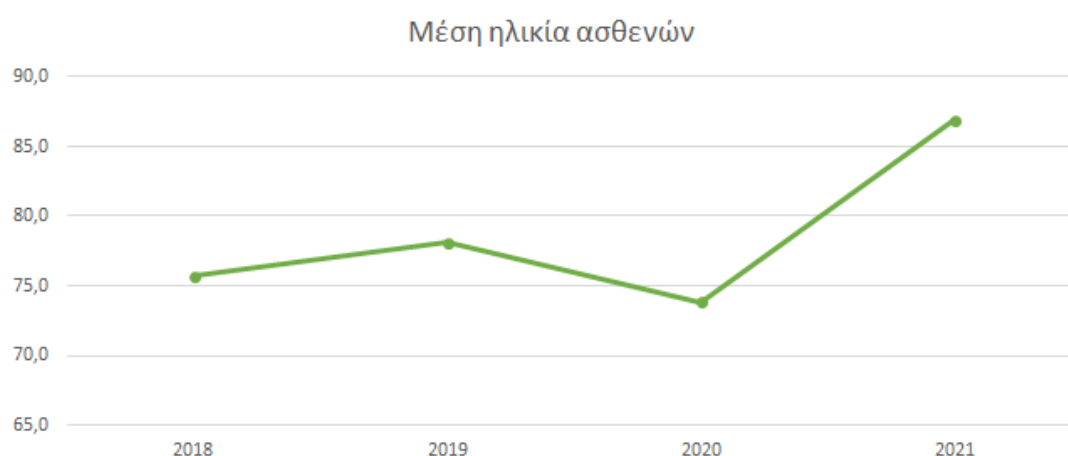
Η μέση ηλικία των ασθενών που διεγνώσθησαν με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ανά έτος παρακολούθησης δίνεται στον Πίνακα 5.

Έτος διάγνωσης	Ηλικία		P ANOVA
	Μέση τιμή	SD	
2018	75,7	11,4	0,056
2019	78,1	11,1	
2020	73,8	12,5	
2021	86,9	8,0	

Πίνακας 5: Μέση ηλικία ασθενών με Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές ανά έτος παρακολούθησης

Ο μέσος όρος ηλικίας διάγνωσης του Πομφολυγώδους Πεμφιγοειδούς έτεινε να διαφοροποιείται μεταξύ των 4 ετών, με τις υψηλότερες τιμές μέσης ηλικίας να σημειώνονται το 2021.

Η μέση ηλικία των ασθενών ανά έτος διάγνωσης δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί (Γράφημα 3).



Γράφημα 3: Μέση ηλικία ασθενών με Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές ανά έτος παρακολούθησης.

Συμμετοχή των βλεννογόνων βρέθηκε σε 9 ασθενείς (18,0%).

Επίσης, καταγράφηκαν οι συννοσηρότητες των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές πριν την εκδήλωση της νόσου. Συνοδά νοσήματα είχε το 94,0% (47 ασθενείς) των ασθενών. Από αυτούς το 20% έπασχε από 2 χρόνιες παθήσεις, το 26% από 3 χρόνιες παθήσεις και το 44%

από 4 ή/και περισσότερες. Η πλειονότητα των ασθενών είχε κάποια καρδιαγγειακή πάθηση (84%) και ακολουθούν τα ενδοκρινολογικά νοσήματα (76%).

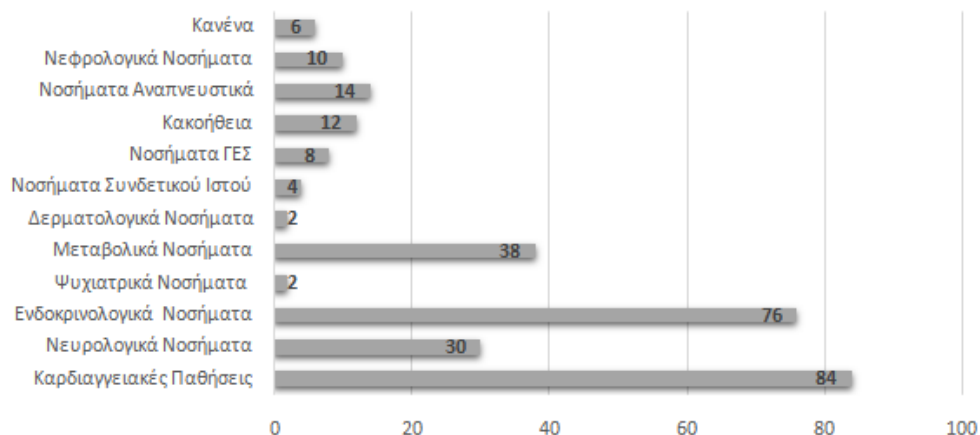
Το 84% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έπασχε από καρδιαγγειακά νοσήματα. 80% έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση, 20% από στεφανιαία νόσο και 10% είχαν καρδιακή ανεπάρκεια. 15 από τους 50 ασθενείς έπασχαν από νευρολογικά νοσήματα. Από ΑΕΕ είχε προσβληθεί το 12% και από άνοια το 8%. Το 76% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έπασχαν από ενδοκρινικά νοσήματα με το 72% των ασθενών να λαμβάνει αγωγή για σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ. 36% των ασθενών είχαν διαγνωσθεί με υπερλιπιδαιμία. 6 ασθενείς (12%) είχαν διαγνωσθεί με καρκίνο πριν τη διάγνωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. 10% των ασθενών έπασχαν από ΧΝΑ και υπερουριχαιμία. 1 ασθενής είχε ψωρίαση κατά πλάκας. 6% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έπασχαν από ΓΟΠ. Οι κατηγορίες των συνοδών νοσημάτων δίνονται στον Πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 6):

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ</b>		47	94,0
<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ</b>	Καρδιαγγειακές Παθήσεις	42	84,0
	Νευρολογικά Νοσήματα	15	30,0
	Νοσήματα Ενδοκρινών Αδένων	38	76,0
	Ψυχιατρικά Νοσήματα	1	2,0
	Νοσήματα του Μεταβολισμού	19	38,0
	Δερματολογικές Παθήσεις	1	2,0
	Νοσήματα Συνδετικού Ιστού	2	4,0
	Νοσήματα ΓΕΣ	4	8,0
	Κακοήθεια	6	12,0
	Νοσήματα Αναπνευστικά	7	14,0
	Νεφρολογικά Νοσήματα	5	10,0

Πίνακας : Συννοσηρότητες ασθενών με Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές

Τα ποσοστά των ασθενών με κάποιο συνοδό νόσημα δίνονται στο γράφημα που ακολουθεί (Γράφημα 4):

## ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ



Γράφημα 4: Συννοσηρότητες ασθενών με Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές ανά κατηγορία νοσημάτων

Αναλυτικότερα, τα συνοδά νοσήματα των ασθενών με Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές ανά κατηγορία δίνονται στον Πίνακα 7:

		N	% επί του συνόλου των ασθενών	% ανά κατηγορία νοσημάτων
<b>Καρδιαγγειακές Παθήσεις</b>	ΑΥ	40	80,0	95,2
	ΣΝ	10	20,0	23,8
	ΚΑ	5	10,0	11,9
	ΚΜ	4	8,0	9,5
<b>Νευρολογικά Νοσήματα</b>	ΑΕΕ	6	12,0	40,0
	ΕΠΙΛΗΨΙΑ	2	4,0	13,3
	ΑΝΟΙΑ	4	8,0	26,7
	N.PARKINSON	2	4,0	13,3
	ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ	1	2,0	6,7
<b>Ενδοκρινολογικά Νοσήματα</b>	ΣΔ	36	72,0	94,7
	ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	5	10,0	13,2
	HASHIMOTO	1	2,0	2,6
	CUSHING	1	2,0	2,6
<b>Δερματολογικά Νοσήματα</b>	ΨΩΡΙΑΣΗ	1	2,0	100,0
<b>Νοσήματα Συνδετικού Ιστού</b>	ΡΑ	1	2,0	50,0
	ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	1	2,0	50,0
<b>Νοσήματα ΓΕΣ</b>	ΓΟΠ	3	6,0	75,0
	ΕΛΚΟΣ 12ΔΑΚΤΥΛΟΥ	1	2,0	25,0
<b>Μεταβολικά Νοσήματα</b>	ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	18	36,0	94,7
	ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ	1	2,0	5,3
<b>Νοσήματα Αναπνευστικά</b>	ΧΑΠ	6	12,0	85,7
	ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ	1	2,0	14,3

<b>Ψυχιατρικά Νοσήματα</b>	ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	1	2,0	100,0
<b>Κακοήθεια</b>		6	12,0	100,0
<b>Άλλο</b>	ΧΝΑ	4	8,0	
	ΚΥΠ <sup>1</sup>	5	19,2	

<sup>1</sup>αφορά μόνο σε άντρες

*ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση, ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια ΚΜ: Κολπική Μαρμαρυγή, ΑΕΕ:Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΡΑ: Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, ΓΟΠ: Γαστρο-οισοφαγική Παλινδρόμηση, ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, ΧΝΑ: Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, ΚΥΠ: Καλοήθης Υπερπλασία Προστάτη*

Πίνακας 7: Συννοσηρότητες Ασθενών με Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές

Το 95,2% των ασθενών με καρδιαγγειακό νόσημα έπασχε από αρτηριακή υπέρταση και το 23,8% από στεφανιαία νόσο. Το 40,0% των ασθενών με κάποια νευρολογική πάθηση είχε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το 94,7% των ασθενών με κάποια ενδοκρινολογική πάθηση είχε σακχαρώδη διαβήτη. Ακόμα, το 85,7% των ασθενών που έπασχε από κάποιο αναπνευστικό νόσημα είχε ΧΑΠ.

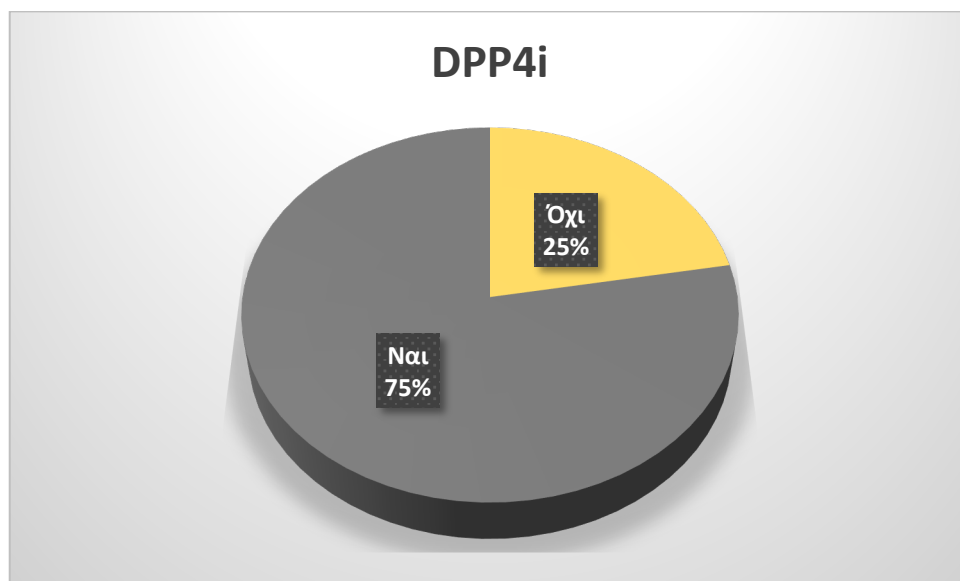
Συνολικά 36 ασθενείς έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη (τύπου 1 ή 2). Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά λήψης αναστολέων διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης (DPP4i) από τους ασθενείς αυτούς.

		<b>N</b>	<b>% επί ασθενών με ΠΠ</b>
<b>DPP4i</b>	OXI	9	18
	ΝΑΙ	27	54
<b>Αν ναι, τι</b>	EUCREAS (βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη)	5	10,0
	GALVUS (βιλνταγλιπτίνη)	4	8,0
	JANUMET (σιταγλιπτίνη/μετφορμίνη)	1	2,0
	JENTADUETO (λιναγλιπτίνη/μετφορμίνη)	1	2,0
	TRAJENTA (λιναγλιπτίνη)	9	18,0
	VIPDOMET(αλογλιπτίνη/μετφορμίνη)	1	2,0
	ZOMARIST(βιλταγλιπτίνη/μετφορμίνη)	6	12,0

Πίνακας 8: Λήψη αναστολέων διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης από τους ασθενείς με ΣΔ

Το 75,0% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (τύπου 1 ή 2) λάμβαναν κάποιον αναστολέα διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης (DPP4i).

Το ποσοστό των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (τύπου 1 ή 2) που λάμβαναν DPP4i δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.



Γράφημα 5: Ποσοστό ασθενών με ΣΔ που λάμβαναν DPP4i ή όχι

Ο μέσος χρόνος που μεσολάβησε μέχρι τη διάγνωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς από την έναρξη της θεραπείας με κάποιον αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης (DPP4i) ήταν 19,2 μήνες (SD=17,1 μήνες) και ο διάμεσος χρόνος ήταν 12 μήνες (ενδιάμεσο εύρος: 9-24).

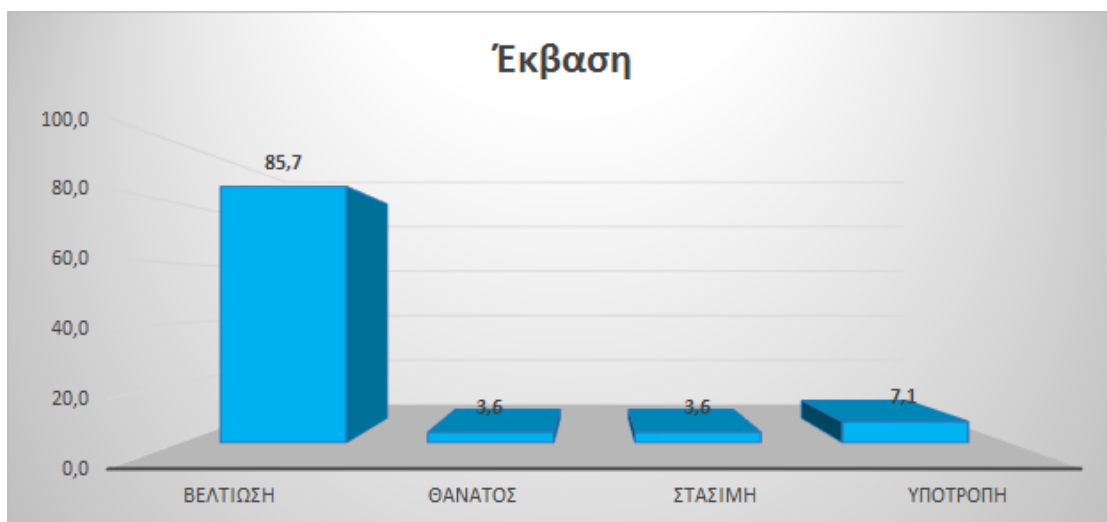
Στοιχεία για την έκβαση των ασθενών υπήρχαν σε 28 άτομα, τα οποία φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 9).

Το 85,7% των ασθενών βελτιώθηκε, υποτροπή παρουσίασε το 7,1%, στάσιμη ήταν η κατάσταση σε έναν ασθενή και ένας πέθανε.

ΕΚΒΑΣΗ	N	%
ΒΕΛΤΙΩΣΗ	24	85,7
ΘΑΝΑΤΟΣ	1	3,6
ΣΤΑΣΙΜΗ	1	3,6
ΥΠΟΤΡΟΠΗ	2	7,1

Πίνακας 9: Έκβαση ασθενών με Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές

Η έκβαση των ασθενών δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί (Γράφημα 6)



Γράφημα 6: Έκβαση ασθενών με Πομφολυγώδες Πνευμονοκώπωση

Όσον αφορά τους ασθενείς με **κοινή πέμφιγα** βρέθηκε ότι το 55,6% (οι 15 από τους 27 ασθενείς) αυτών ήταν άνδρες. Η ηλικία τους κυμαινόταν από 30 ετών μέχρι 87 ετών, με μέση τιμή για την ηλικία αυτών τα 56.5 έτη (SD=14,3 μήνες). Στον ακόλουθο Πίνακα (Πίνακας 10) φαίνεται ο αριθμός των διαγνώσεων κοινής πέμφιγας που έγιναν ανά έτος παρακολούθησης.

		N	%
<b>ΦΥΛΟ</b>	ΑΡΡΕΝ	15	55,6
	ΘΗΛΥ	12	44,4
<b>ΗΛΙΚΙΑ ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ (SD)</b>		56,5 (14,3)	
<b>ΕΤΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ</b>	2018	5	18,5
	2019	7	25,9
	2020	9	33,3
	2021	6	22,2

Πίνακας 10: Χαρακτηριστικά ασθενών με κοινή πέμφιγα (φύλο, μέση ηλικία διάγνωσης και διάγνωση ασθενών με κοινή πέμφιγα ανά έτος παρακολούθησης)

Η μέση ηλικία των ασθενών με κοινή πέμφιγα ήταν παρόμοια στα δύο φύλα, όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 11).

	Φύλο				P (Student's t-test)
	Αρρεν		Θήλυ		
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
Ηλικία	56,3	14,8	56,8	14,3	0,934

Πίνακας 11: Μέση ηλικία ασθενών με κοινή πέμφιγα ανά φύλο.

Τα συνοδά νοσήματα των ασθενών με κοινή πέμφιγα συνολικά ανά εμπλεκόμενο σύστημα και αναλυτικά για κάθε ομάδα συστηματικών νοσημάτων, όπως και το ποσοστό των ασθενών με κοινή πέμφιγα που δεν είχαν συνοδά νοσήματα φαίνονται στον κάτωθι πίνακα (Πίνακας 12).

	N	%
<b>Καρδιαγγειακές Παθήσεις:</b>	15	55,6
Αρτηριακή Υπέρταση	14	51,9
Ανεύρυσμα	1	3,7
<b>Νευρολογικά Νοσήματα:</b>	2	7,4
Parkinson	1	3,7
Ίλιγγος	1	3,7
<b>Ενδοκρινολογικά Νοσήματα:</b>	9	33,3
Σακχαρώσης Διαβήτης	6	22,2
Υποθυρεοειδισμός	2	7,4
Hashimoto	1	3,7
<b>Νοσήματα Γαστρεντερικού:</b>	1	3,7
Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση	1	3,7
<b>Μεταβολικά Νοσήματα:</b>	4	14,8
Υπερλιπιδαιμία	4	14,8
<b>Κακοήθειες:</b>	1	3,7
<b>Ψυχιατρικά Νοσήματα:</b>	1	3,7
Ελεύθερο ιστορικό (χωρίς συννοσηρότητες):	6	22,2

Πίνακας 12: Συννοσηρότητες ασθενών με κοινή πέμφιγα

Το 22,2% των ασθενών με κοινή πέμφιγα δεν είχαν κανένα συνοδό νόσημα, το 29,6% αυτών είχαν ένα συνοδό νόσημα, το 44,4% είχαν δύο συνοδά νοσήματα και το 3,7% (μόνο ένας ασθενής με κοινή πέμφιγα) είχαν τρία συνοδά νοσήματα (Πίνακας 13).

Αριθμός νοσημάτων	N	%
0	6	22,2
1	8	29,6
2	12	44,4
3	1	3,7

Πίνακας 13: Συνοδά νοσήματα ασθενών με κοινή πέμφιγα αριθμητικά

Συγκριτικά, μεταξύ των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές το 6% δεν είχαν κανένα συνοδό νόσημα, ένα συνοδό νόσημα είχε το 4%, δύο συνοδά νοσήματα είχε το 20% και τρία συνοδά νοσήματα το 26% αυτών. Οι υπόλοιποι είχαν τέσσερα και περισσότερα συνοδά νοσήματα (Πίνακας 14):

Αριθμός νοσημάτων	N	%
0	3	6,0
1	2	4,0
2	10	20,0
3	13	26,0
4	12	24,0
5	7	14,0
6	2	4,0
7	1	2,0

Πίνακας 14: Συνοδά Νοσήματα ασθενών με ΠΠ αριθμητικά

Ο αριθμός των συνολικών νοσημάτων συγκρίθηκε μεταξύ των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και κοινή πέμφιγα και βρέθηκε ότι ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς της πρώτης ομάδας (ασθενείς με ΠΠ) σε σύγκριση με τους ασθενείς της δεύτερης ομάδας. ( $p < 0,001$ ).

Επίσης, βρέθηκε ότι η αρτηριακή υπέρταση ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ΠΠ ( $p = 0,010$ ), όπως και ο σακχαρώδης διαβήτης ( $p < 0,001$ ), αλλά και η υπερλιπιδαιμία ( $p = 0,050$ ).

Οι ασθενείς με ελεύθερο ιστορικό δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ( $p = 0,059$ ).

#### **B.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ/ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Τα αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα τις τελευταίες δεκαετίες απαντώνται με ολοένα και μεγαλύτερη συχνότητα. Μεταξύ των αυτοάνοσων πομφολυγωδών δερματοπαθειών το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές αποτελεί το συχνότερο νόσημα στις χώρες της Ευρώπης (8)(11)(146)(147)(148)(149).

Ο μέσος όρος ηλικίας εκδήλωσης του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς που βρήκαμε ήταν  $77.9 \pm 11.7$  έτη. Δεν βρέθηκε διαφορά στο μέσο όρο ηλικίας εκδήλωσης του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς μεταξύ γυναικών και ανδρών ( $78.3 \pm 10.5$  έτη για τους άνδρες και  $77.5 \pm 13.5$  έτη για τις γυναίκες). Τα ανωτέρω αποτελέσματα συμφωνούν με το μέσο όρο που έχει καταγραφεί στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες. Σε αναδρομική μελέτη που διεξήχθη στην Αγγλία ο μέσος όρος ηλικίας καταγράφηκε στα 80 έτη (8), σε αναδρομική μελέτη σε τρία διαφορετικά κέντρα αναφοράς της Γαλλίας ο μέσος όρος ηλικίας καταγράφηκε στα  $81.5 \pm 11.6$  (149), σε προοπτική μελέτη στην Ελβετία ο μέσος όρος ηλικίας βρέθηκε  $77.2 \pm 14.5$  (11).

Στη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται ότι οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα με ΠΠ από τους άνδρες. Πιο συγκεκριμένα, το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές εκδηλώνεται συχνότερα σε γυναίκες άνω των 70 ετών, ωστόσο σε μεγαλύτερες ηλικίες (άνω των 80 ετών) προσβάλλει συχνότερα τους άνδρες (11)(12)(13). Τα δικά μας αποτελέσματα έδειξαν ότι οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τις γυναίκες με αναλογία όμως (1:0,92) που πλησιάζει τα αποτελέσματα της αναδρομικής μελέτης που διεξήχθη από τους Patsatsi et al στη Βόρεια Ελλάδα (150) και σύμφωνα με τα οποία άνδρες και γυναίκες προσβάλλονται με την ίδια συχνότητα.

Οι ασθενείς με κοινή πέμφιγα είχαν μέσο όρο ηλικίας 56,5 έτη. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με το μέσο όρο ηλικίας που έχει καταγραφεί στην πλειοψηφία των μελετών που έχουν διεξαχθεί στην Ευρώπη και είναι 52 έτη και άνω (11), αλλά και με τα αποτελέσματα της αναδρομικής μελέτης που διεξήχθη από τους Patsatsi et al. στη Βόρεια Ελλάδα και βρήκαν ότι ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με κοινή πέμφιγα ήταν 57,6 έτη (150). Αναφορικά με το φύλο βρέθηκε ότι το 55,6% των ασθενών με κοινή πέμφιγα ήταν άνδρες. Το αποτέλεσμα αυτό συνάδει με τα ευρήματα της μελέτης που διεξήχθη στη Βόρεια Ελλάδα από τους Patsatsi et al. (150). Στη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται βέβαια ότι οι γυναίκες υπερτερούν σε σχέση με τους άνδρες και προσβάλλονται συχνότερα (8)(11).

Συγκρίνοντας τις δύο ομάδες, διαπιστώνουμε ότι οι ασθενείς με κοινή πέμφιγα δε διαφέρουν σημαντικά ως προς το φύλο ( $p=0,765$ ), ωστόσο ήταν σημαντικά μικρότερης ηλικίας από τους ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ( $p<0,001$ ). Επίσης, διαπιστώθηκε ότι τα ποσοστά περιστατικών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και κοινή πέμφιγα ήταν παρόμοια στα 4 έτη καταγραφής ( $p=0,710$ )

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έχει συσχετισθεί με πολλά νοσήματα και με διάφορα φάρμακα. Η συσχέτισή του με άλλα νοσήματα ή με φαρμακευτικές ουσίες αποτελεί ένα πεδίο μεγάλου ερευνητικού ενδιαφέροντος. Ασθενείς που διαγιγνώσκονται με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές συνηθέστερα εμφανίζουν πολλές νοσηρότητες και μάλιστα περισσότερες από μια και λαμβάνουν πολλά φάρμακα (138)(139)(140)(141)(150)(152). Σε συμφωνία με τα ανωτέρω βρήκαμε ότι το 90% των ασθενών που διαγνώστηκαν με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών» την τετραετία που παρακολουθήσαμε έπασχε από 2 ή/και περισσότερες παθήσεις. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις (84%) ήταν η συννοσηρότητα με τη μεγαλύτερη συχνότητα στους ασθενείς που διαγνώστηκαν

με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, ακολουθούσε ο σακχαρώδης διαβήτης (72%), η δυσλιπιδαιμία (36%) και οι νευρολογικές διαταραχές (30%). Από τις καρδιαγγειακές παθήσεις συχνότερη ήταν η αρτηριακή υπέρταση που καταγράφηκε ως συννοσηρότητα σε 40 από τους 50 ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές.

Οι συννοσηρότητες καταγράφηκαν και για τους ασθενείς με κοινή πέμφιγα και βρέθηκε ότι από αυτούς το 29,6% έπασχε από 1 χρόνια πάθηση, το 44,4% από δύο χρόνιες παθήσεις και το υπόλοιπο 3,7% από τρεις χρόνιες παθήσεις. Οι τρεις συχνότερες συννοσηρότητες μεταξύ των ασθενών με κοινή πέμφιγα ήταν οι καρδιαγγειακές παθήσεις (55,6%), οι ενδοκρινολογικές παθήσεις (33,3%) και ακολουθούσαν τα μεταβολικά νοσήματα (14,8%). Τα συχνότερα συνοδά νοσήματα των ασθενών με κοινή πέμφιγα ήταν η αρτηριακή υπέρταση (14 από τους 27 ασθενείς), ακολουθούσε ο σακχαρώδης διαβήτης (6 από τους 27 ασθενείς) και η υπερλιπιδαιμία (4 από τους 27 ασθενείς).

Ο αριθμός των συνολικών νοσημάτων των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές βρέθηκε ότι ήταν σημαντικά υψηλότερος συγκριτικά με τους ασθενείς με κοινή πέμφιγα ( $p < 0,001$ ). Το αποτέλεσμα αυτό χρήζει ιδιαίτερης προσοχής και σημασίας, καθώς επιβεβαιώνει για ακόμη μια φορά τον μεγάλο αριθμό των νοσημάτων που συνοδεύουν τους ασθενείς με ΠΠ και συνάδει με τη διεθνή βιβλιογραφία και παράλληλα απαιτεί τη δικιά μας προσοχή ως ιατροί. Θα πρέπει να υπάρξει αυξημένη κλινική επαγρύπνηση για την έγκαιρη αναγνώριση αυτών, καθώς έχουν συνδεθεί με την αύξηση της θνητότητας των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (138)(139)(140)(141)(145). Επιπλέον, η μελέτη του συνολικού προφίλ των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές είναι απαραίτητη για να καθορισθεί η κατάλληλη θεραπευτική στρατηγική και να επιλεγθούν προσεκτικά και εξατομικευμένα οι διάφοροι χειρισμοί.

Η αρτηριακή υπέρταση καταγράφηκε ως η συχνότερη συννοσηρότητα στην ομάδα των ασθενών με ΠΠ που μελετήσαμε. Το 80% των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση. Επίσης, βρέθηκε ότι ήταν στατιστικά σημαντικότερη σε αυτούς συγκριτικά με τους ασθενείς με κοινή πέμφιγα. Σε πολλές μελέτες διεθνώς η αρτηριακή υπέρταση έχει βρεθεί ως η συχνότερη συννοσηρότητα μεταξύ των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (110)(111)(151). Πιθανώς η αυξημένη λήψη διουρητικών από τους ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ως αιτιοπαθογενετικός παράγοντας για την εκδήλωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς να εξηγεί και την αυξημένη συχνότητα της αρτηριακής

υπέρτασης σε αυτούς, δεδομένου ότι η συμβολή των διουρητικών στην εκδήλωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς είναι γνωστή εδώ και πολλές δεκαετίες (75).

Υπάρχουν πάρα πολλές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία σύμφωνα με τις οποίες ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα από τα πιο συχνά χρόνια νοσήματα που συναντάται σε ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Εμείς βρήκαμε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης ως συνοδό νόσημα ήταν στατιστικά σημαντικός στους ασθενείς με ΠΠ συγκρινόμενα με τους ασθενείς με κοινή πέμφιγα στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών» την τετραετία που παρακολούθησαμε. Οι περισσότερες μέχρι σήμερα μελέτες δεν έχουν αναδείξει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και σακχαρώδη διαβήτη (55)(109)(111). Από την άλλη πλευρά, όμως, η ολοένα και αυξανόμενη λήψη αναστολέων DPP-4 από τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, οι οποίοι αναστολείς έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (161), εξηγεί την υψηλή συχνότητα καταγραφής του σακχαρώδη διαβήτη ως συννοσηρότητα σε ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές.

Παρόλο που η δυσλιπιδαιμία έχει καταγραφεί σε διάφορες μελέτες ως συχνή χρόνια νόσος μεταξύ των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές δεν έχει μελετηθεί διεξοδικά η μεταξύ τους συσχέτιση και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διαλευκανθεί αν ο επιπολασμός της σε ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές είναι σημαντικός και ο μηχανισμός με τον οποίο η δυσλιπιδαιμία επηρεάζει ή όχι την εκδήλωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Άλλωστε, σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων που έχουν διεξαχθεί έχει βρεθεί ότι η δυσλιπιδαιμία αποτελεί σημαντική στατιστικά χρόνια νόσο που απαντάται και στην ομάδα ελέγχου (162). Το αποτέλεσμα της δικής μας μελέτης ανέδειξε την στατιστικά σημαντική ύπαρξη της δυσλιπιδαιμίας ως συνοδό νόσημα στους ασθενείς με ΠΠ συγκρινόμενη με τους ασθενείς της ομάδας της κοινής πέμφιγας, ενισχύοντας την άποψη ότι είναι ένα πεδίο που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης προκειμένου να αποσαφηνιστεί η μεταξύ τους σχέση και ενδεχομένως μελλοντικές μελέτες αξίζει να στραφούν στην αποσαφήνιση του αν η δυσλιπιδαιμία δρα ως προδιαθεσικός παράγοντας εκδήλωσης ΠΠ και με ποιον τρόπο.

Οι νευρολογικές παθήσεις αποτελούν τις παθήσεις που έχουν μελετηθεί διεξοδικά ως προς τη συσχέτισή τους με το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Απαντώνται συχνά μεταξύ των ασθενών με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και ταυτόχρονα η εκδήλωσή τους αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, αποτελούν δηλαδή ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωσή του (4)(163). Ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

εκδηλώνουν συχνότερα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νόσο Parkinson, άνοια και επιληψία. Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελούσε τη συχνότερη νευρολογική νόσο στους ασθενείς που διεγνώσθησαν με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν» για την τετραετία που παρακολουθήσαμε, ακολουθούμενο από την άνοια (8%) και μετά από την επιληψία (4%) και τη νόσο Parkinson (4%). Είναι γνωστό ότι το BP180 εκφράζεται τόσο στο δέρμα, όσο και στο νευρικό ιστό. Επίσης, ισομορφές του BP230 έχουν βρεθεί τόσο στα επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος, όσο και στα νευρικά κύτταρα (164). Οι νευρολογικές παθήσεις ενδεχομένως εκθέτουν τα αντιγόνα του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και μέσω διασταυρούμενης ανοσολογικής αντίδρασης που προκαλούν μεταξύ επιθηλιακών και νευρικών ισομορφών αυτών των αντιγόνων οδηγούν τελικώς στην εκδήλωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (165). Επίσης, οι νευρολογικές παθήσεις έχει βρεθεί να σχετίζονται με τον κίνδυνο υποτροπής του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και συγκεκριμένα η άνοια (166).

Πάνω από 50 φάρμακα μέχρι σήμερα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Διουρητικά, αντιυπερτασικά, εμβόλια, αναστολείς TNF- $\alpha$ , διάφορα αντιβιοτικά, οι αναστολείς DDP-4 και οι ανοσοθεραπείες με αναστολείς PD1 και PDL1 έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (39)(86). Οι αναστολείς DDP-4 που χορηγούνται τα τελευταία χρόνια ολοένα και περισσότερο για την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II έχει βρεθεί ότι αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εκδήλωσης πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (167). Ο παθογενετικός μηχανισμός με τον οποίο οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης οδηγούν στην εκδήλωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Πιθανώς να στηρίζεται στο φαινόμενο επέκτασης επιτόπου, κατά το οποίο άτομα με γενετική προδιάθεση αναπτύσσουν αυτοαντισώματα έναντι διαφορετικών περιοχών του αντιγόνου BP180 του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς.

Συννοσηρότητες μεταξύ των ασθενών με κοινή πέμφιγα έχουν καταγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία με αυτοάνοσα νοσήματα όπως οι αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες, η ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος να αποτελούν από τα συχνότερα (153). Ο Parmewasan et al βρήκαν επίσης ότι ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν συχνό συνοδό νόσημα μεταξύ ασθενών με κοινή πέμφιγα (154), κάτι που επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες (153). Επίσης έχει βρεθεί ότι πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με κοινή πέμφιγα έχουν σημαντικά αυξημένη επίπτωση σε αυτοάνοσες ασθένειες συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου

(156) Άλλωστε, είναι γνωστό ότι οι αυτοάνοσες νόσοι είναι πιο συχνές σε ασθενείς με προϋπάρχουσες αυτοάνοσες καταστάσεις, όπως επίσης και σε μέλη των οικογενειών τους (155). Η ύπαρξη δηλαδή και άλλων αυτοάνοσων νόσων μεταξύ των ασθενών με κοινή πέμφιγα υποστηρίζεται από την τάση αυτοανοσίας που τους χαρακτηρίζει (157). Επίσης, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν τη συνύπαρξη συγκεκριμένων αυτοάνοσων νόσων με την κοινή πέμφιγα και συγκεκριμένα με τις αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες, τη ΡΑ και το ΣΔ υποστηρίζοντας ότι πιθανώς κοινή αιτιολογία ή κοινός παθογενετικός μηχανισμός οδηγεί στην εκδήλωσή τους (154) και ότι αποτελούν ξεχωριστή ομάδα νοσημάτων που συνδέονται μεταξύ τους. Η αρτηριακή υπέρταση που καταγράφηκε ως συχνότερη συννοσηρότητα μεταξύ των ασθενών με κοινή πέμφιγα που διεγνώσθησαν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν» από τον Ιανουάριο 2018 έως το Δεκέμβριο 2021 έχει βρεθεί επίσης σε αναδρομική μελέτη που διεξήχθη από τους Michailidou et al στη Βόρεια Ελλάδα ως στατιστικά σημαντική συννοσηρότητα μεταξύ των ασθενών με κοινή πέμφιγα (158). Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δεν έχει βρεθεί, αλλά υπάρχουν μελέτες που διερευνούν τον παθογενετικό ρόλο που ενδεχομένως έχουν διάφορα αντιυπερτασικά φάρμακα στην εκδήλωση αυτής (158). Αναφορικά με τη συσχέτιση δυσλιπιδαιμίας και κοινής πέμφιγας έχει μεν περιγραφεί σε διεθνείς μελέτες και ενδεχομένως να σχετίζεται με την αλλαγή στα επίπεδα των λιπιδίων που προκαλούν διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα (159)(160), όμως δε θα πρέπει να παραβλεφθεί το γεγονός ότι, όπως προαναφέρθηκε, μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν αναδείξει ότι η δυσλιπιδαιμία αποτελεί σημαντική στατιστικά χρόνια νόσο που απαντάται και στην ομάδα ελέγχου (162).

Τα αυτοάνοσα πομφολυγώδη νοσήματα και το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές συγκεκριμένα σημειώνουν ολοένα και μεγαλύτερη συχνότητα τα τελευταία χρόνια που αποδίδεται τόσο στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, μιας και πρόκειται για νόσο των ηλικιωμένων, όσο και στη συνεχή βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων. Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές εμφανίζει αύξηση της επίπτωσής του με την αύξηση της ηλικίας, τάση που βρέθηκε και στους ασθενείς που μελετήσαμε το διάστημα από τον Ιανουάριο 2018- Δεκέμβριο 2021 στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», καθώς ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που διαγνώσθησαν με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές το έτος 2021 (από Ιαν-Δεκ 2021) ήταν 86,9 έτη (SD=8 έτη). Οι πολλές συννοσηρότητες και η λήψη πολλών φαρμακευτικών ουσιών από τους ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έχει βρεθεί ότι αυξάνουν τη θνητότητα σε αυτούς. Για αυτό το λόγο, η όσο το δυνατόν ταχύτερη διάγνωση και έναρξη της κατάλληλης θεραπείας είναι υψίστης σημασίας. Οι δερματολόγοι θα πρέπει να αναγνωρίζουμε τις συννοσηρότητες και τα

φάρμακα που έχουν συσχετισθεί με την εκδήλωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, να είμαστε υποψιασμένοι σε περιπτώσεις εκδήλωσης κλινικής εικόνας συμβατής με αυτό και να διενεργούμε τις απαραίτητες εξετάσεις για τη διάγνωσή του. Πολύ σημαντική ταυτόχρονα είναι και η έγκαιρη αναγνώριση των άτυπων μορφών της χρόνιας αυτής δερματοπάθειας. Η αναγνώριση της πολυσυννοσηρότητας σε ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και η κατανόηση αυτής είναι απαραίτητα για να αξιολογηθεί το πλαίσιο μέσα στο οποίο συνυπάρχει το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και για να αναγνωρίσουμε την πιθανή αμφίδρομη κατεύθυνσης επίδραση αυτού με άλλες χρόνιες νόσους. Οι προσπάθειες όλων των ειδικών διεθνώς χρειάζονται για την καλύτερη κατανόηση των πολύπλοκων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στην εκδήλωση του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και μέσω αυτής ενδεχομένως θα βρεθούν νέες ανοσορρυθμιστικές θεραπείες για τον καλύτερο θεραπευτικό έλεγχο αυτής της χρόνιας νόσου με τις υφέσεις και τις εξάρσεις.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Saschenbrecker, S., Karl, I., Komorowski, L., Probst, C., Dährnich, C., Fechner, K., ... Schlumberger, W. (2019). Serological Diagnosis of Autoimmune Bullous Skin Diseases. *Frontiers in Immunology*, 10.
- 2) 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
- 3) Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:220.
- 4) 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.
- 5) Schmidt, E., della Torre, R., & Borradori, L. (2011). Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Dermatologic Clinics*, 29(3), 427–438.
- 6) Pratasava V, Sahni VN, Suresh A, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparathi K. Bullous Pemphigoid and Other Pemphigoid Dermatoses. *Medicina*. 2021; 57(10):1061.
- 7) Alpsy 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.
- 8) Langan, S.M.; Smeeth, L.; Hubbard, R.; Fleming, K.M.; Smith, C.J.P.; West, J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: Population based cohort study. *BMJ* 2008, 337, a180
- 9) Daniel BS, Murrell DF. Review of Autoimmune Blistering Diseases: the Pemphigoid diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 May 13;
- 10) 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
- 11) 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) 161:861–8.
- 12) 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) 132:1998–2004.
- 13) Kridin K, Bergman R. Ethnic variations in the epidemiology of bullous pemphigoid in Israel. *Int J Dermatol*. (2017) 57:34–9.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Patients with bullous pemphigoid and linear IgA disease show a dual IgA and IgG autoimmune response to BP180 -PubMed [Internet]
- 19) 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.
- 20) 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.

- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Kneisel, A., & Hertl, M. (2011). Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 9(10), 844–857.
- 25) Cozzani, Emanuele; Gasparini, Giulia; Burlando, Martina; Drago, Francesco; Parodi, Aurora (2015). Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmunity Reviews*, 14(5), 438–445.
- 26) Baum, S., Sakka, N., Artsi, O., Trau, H., & Barzilai, A. (2014). Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmunity Reviews*, 13(4-5), 482–489.
- 27) Simon D, Borradori L, Simon HU. Eosinophils as putative therapeutic targets in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol.* (2017) 26:1187–92.
- 28) de Graauw E, Sitaru C, Horn M, Borradori L, Yousefi S, Simon HU, et al. Evidence for a role of eosinophils in blister formation in bullous pemphigoid. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* (2017) 72:1105–13.
- 29) Kridin K. Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation. *Br J Dermatol.* (2018) 179:1141–7.
- 30) Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Aug;18(4):513-528.
- 31) Hallaji Z, Mortazavi H, Ashtari S, Nikoo A, Abdollahi M, Nasimia M. Pemphigoid gestationis: clinical and histologic features of twenty-three patients. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(2):86–90.
- 32) Sävervall, Christine; Sand, Freja Lærke; Thomsen, Simon Francis (2017). Pemphigoid gestationis: current perspectives. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 10(), 441–449.
- 33) 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
- 34) Kridin K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations. *Immunol Res.* 2018;66(1):6–17.
- 35) Nemeth AJ, Klein AD, Gould EW. Childhood bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1991;127:378-86
- 36) Orith Waisbourd-Zinman; Dani Ben-Amitai; Arnon D. Cohen; Meora Feinmesser; Daniel Mimouni; Ayelet Adir-Shani; Marina Zlotkin; Alex Zvulunov (2008). Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics. , 58(1), 0–48.
- 37) Reis-Filho, E. G. de M., Silva, T. de A., Aguirre, L. H. de L., & Reis, C. M. S. (2013). Bullous pemphigoid in a 3-month-old infant: case report and literature review of this dermatosis in childhood. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 88(6), 961–965.
- 38) Baykal, C., Okan, G., & Sarica, R. (2001). Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 44(2), 348–350.
- 39) Stavropoulos, P. G., Soura, E., & Antoniou, C. (2014). Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(9), 1133–1140.
- 40) 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.
- 41) Yang M, Wu H, Zhao M, Chang C, Lu Q. The pathogenesis of bullous skin diseases. *J Transl Autoimmun.* 2019 Dec;2:100014
- 42) 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.
- 43) 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.

- 44) 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.
- 45) Watah, A.; Bragazzi, N.L.; Adawi, M.; Amital, H.; Toubi, E.; Porat, B.-S.; Shoenfeld, Y. Autoimmunity in the Elderly: Insights from Basic Science and Clinics—A Mini-Review. *Gerontology* 2017, 63, 515–523.
- 46) Grolleau-Julius, A.; Ray, D.; Yung, R. The Role of Epigenetics in Aging and Autoimmunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2009, 39, 42–50
- 47) Iwashita K, Matsuyama T, Akasaka E et al (2007) The incidence of internal malignancies in autoimmune bullous diseases. *Tokai J Exp Clin Med* 32:42–47
- 48) Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, Kitamura K, Sasai Y, Imamura S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci*. 1995;9:136-41
- 49) Atzmony, L., Mimouni, I., Reiter, O., Leshem, Y. A., Taha, O., Gdalevich, M., ... Mimouni, D. (2017). Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(4), 691–699.
- 50) Ong, E., Goldacre, R., Hoang, U., Sinclair, R., & Goldacre, M. (2013). Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: an English national record linkage study, 1999–2011. *Archives of Dermatological Research*, 306(1), 75–80.
- 51) Lee, S., Rastogi, S., Hsu, D. Y., Nardone, B., & Silverberg, J. I. (2020). Association of bullous pemphigoid and comorbid health conditions: a case–control study. *Archives of Dermatological Research*.
- 52) Balestri, R., Magnano, M., La Placa, M., Patrizi, A., Angileri, L., Tengattini, V., & Bardazzi, F. (2015). Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. *The Journal of Dermatology*, 43(2), 125–133. doi:10.1111/1346-8138.13079
- 53) Cai, Sophie Carrie Shan; Allen, John Carson; Lim, Yen Loo; Tan, Suat Hoon; Tang, Mark Boon Yang (2015). Association of Bullous Pemphigoid and Malignant Neoplasms. *JAMA Dermatology*, 151(6), 665–.
- 54) 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.
- 55) Jedlickova, H.; Hlubinka, M.; Pavlik, T.; Semradova, V.; Budinská, E.; Vlasin, Z. Bullous pemphigoid and internal diseases—A case-control study. *Eur. J. Dermatol*. 2010, 20, 96–101
- 56) Taghipour, K.; Chi, C.; Vincent, A.; Groves, R.W.; Venning, V.; Wojnarowska, F. The Association of Bullous Pemphigoid with Cerebrovascular Disease and Dementia. *Arch. Dermatol*. 2010, 146, 1251–1254
- 57) 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.
- 58)Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P et al. Prevalence and clinical features of Thai patients with bullous pemphigoid. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011; 29: 66–72.
- 59) Brick KE, Weaver CH, Savica R, Lohse CM, Pittelkow MR, Boeve BF, Gibson LE, Camilleri MJ, Wieland CN. A population-based study of the association between bullous pemphigoid and neurologic disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Dec;71(6):1191-7
- 60) Teixeira, V. B., Cabral, R., Brites, M. M., Vieira, R., & Figueiredo, A. (2014). Bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Portuguese patients. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89(2), 274–278.
- 61) Patsatsi A, Vyzantiadis TA, Chrysomallis F, Devliotou-Panagiotidou D, Sotiriadis D. Medication history of a series of patients with bullous pemphigoid from northern Greece – observations and discussion. *Int J Dermatol* 2009; 48: 132–135.
- 62) Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case–control study. *Arch Dermatol* 1996; 132: 272–276
- 63) Saraceno R, Citarella L, Spallone G, Chimenti S. A biological approach in a patient with psoriasis and bullous pemphigoid associated with losartantherapy. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 154–155.

- 64) Dănescu, Sorina; Chiorean, Roxana; Macovei, Victorina; Sitaru, Cassian; Baican, Adrian (2016). Role of physical factors in the pathogenesis of bullous pemphigoid: Case report series and a comprehensive review of the published work. *The Journal of Dermatology*, 43(2), 134–140.:561-3.
- 65) Dainichi T, Kabashima K. Interaction of psoriasis and bullous diseases. *Front Med* 2018; 5: 222
- 66) Ho YH, Hu HY, Chang YT, Li CP, Wu CY. Psoriasis is associated with increased risk of bullous pemphigoid: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *J Dermatol*. 2019 Jul;46(7):604-609.
- 67) Kridin K, Bergman R. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Aug;77(2):370–2
- 68) Ohata, C., Ishii, N., Koga, H., Fukuda, S., Tateishi, C., Tsuruta, D. Hashimoto, T. (2015). Coexistence of autoimmune bullous diseases (AIBDs) and psoriasis: A series of 145 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(1), 50–55
- 69) Monnier-Murina K, Du Thanh A, Merlet-Albran S, Guillot B, Dereure O. Bullous pemphigoid occurring during efalizumab treatment for psoriasis: a paradoxical auto-immune reaction? *Dermatology* 2009; 219: 89–90.
- 70) Chen, Y. J., Wu, C. Y., Lin, M. W., Chen, T. J., Liao, K. K., Chen, Y. C., ... Liu, H. N. (2011). Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *British Journal of Dermatology*, 165(3), 593–599.
- 71) Wilczek, A., & Sticherling, M. (2006). Concomitant psoriasis and bullous pemphigoid: coincidence or pathogenic relationship? *International Journal of Dermatology*, 45(11), 1353–1357.
- 72) Lloyd-Lavery, Antonia et al. “The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study.” *JAMA dermatology* vol. 149,1 (2013): 58-6
- 73) 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 Jul-Aug;31(4):391-399
- 74) Kashihara M, Danno K, Miyachi Y, et al. Bullous pemphigoid-like lesions induced by phenacetin: report of a case and an immunopathologic study. *Arch Dermatol* 1984;120: 1196–1199
- 75) Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *Int J Dermatol* 1991; 30: 307–312.
- 76) Baum H, Butler P, Davies H, Sternberg MJ, Burroughs AK. Autoimmune disease and molecular mimicry: a hypothesis. *Trends Biochem Sci* 1993;18: 140–144.
- 77) Kluk J, Goulding JM, Bhat J, Finch TM. Drug-induced bullous pemphigoid: cases triggered by intravenous iodine and etanercept. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:871-3
- 78) Bordignon M, Belloni-Fortina A, Pigozzi B, Tarantello M, Alaibac M. Bullous pemphigoid during long-term TNF-alpha blocker therapy. *Dermatology* 2009;219:357-8.
- 79) Le Guern A, Alkeraye S, Vermersch-Langlin A, Coupe P, Vonarx M. Bullous Pemphigoid during ustekinumab therapy. *JAAD Case Reports* 2015;1:359-60
- 80) Kennedy JS, Devillez RL, Henning JS. Recalcitrant cicatricial pemphigoid treated with the anti-TNF-alpha agent etanercept. *J Drugs Dermatol* 2010;9: 68–70
- 81) Canizares MJ, Smith DI, Connors MS, Maverick KJ, Heffernan MP. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1457–1461.
- 82) Yamauchi PS, Lowe NJ, Gindi V. Treatment of coexisting bullous pemphigoid and psoriasis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3 Suppl.2): S121–S122
- 83) Walmsley N, Hampton P. Bullous pemphigoid triggered by swine flu vaccination: case report and review of vaccine triggered pemphigoid. *J Dermatol Case Rep* 2011;5:74-6.
- 84) García-Doval I, Mayo E, Nogueira Fariña J, Cruces MJ. Bullous pemphigoid triggered by influenza vaccination? Ecological study in Galicia, Spain. *Br J Dermatol* 2006;155:820-3.
- 85) Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas ID. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 249–253.
- 86) Vassileva S. Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. *Clin Dermatol* 1998; 16: 379–387.
- 87) Moro, Francesco; Fania, Luca; Sinagra, Jo Linda Maria; Salemme, Adele; Di Zenzo, Giovanni (2020). Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. *Biomolecules*
- 88) 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.

- 89) Rakvit P, Kerr AC, Ibbotson SH. Localized bullous pemphigoid induced by photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011 Oct;27(5):251–3.
- 90) 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.
- 91) Mai, Y.; Nishie, W.; Sato, K.; Hotta, M.; Izumi, K.; Ito, K.; Hosokawa, K.; Shimizu, H. Bullous Pemphigoid Triggered by Thermal Burn Under Medication With a Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor: A Case Report and Review of the Literature. *Front. Immunol*. 2018,9.
- 92) Washio H, Hara H, Suzuki H, Yoshida M, Hashimoto T. Bullous pemphigoid in psoriasis lesions after UVA radiation. *Acta Derm Venereol* 2005;85:561-3.
- 93) Maria A. Barnadas; Montserrat Gilaberte; Ramón Pujol; Manuela Agustí; Carmen Gelpí; Augustín Alomar (2006). Bullous pemphigoid in a patient with psoriasis during the course of PUVA therapy: study by ELISA test. , 45(9), 1089–1092.
- 94) Muramatsu T, Yamashina Y, Shirai T, Ohnishi T. UVB irradiation reduces the expression of pemphigoid antigens in organ-cultured normal human skin. *Arch Dermatol Res*. 1994;286(3-4):142-4.
- 95) Srifi N, Benomar S, Zaghba N, et al. Generalized bullous pemphigoid induced by radiotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:311-4.
- 96) Mul, V. E. M., van Geest, A. J., Pijls-Johannesma, M. C. G., Theys, J., Verschueren, T. A. M., Jager, J. J., Lambin, P., Baumert, B. G. (2007). Radiation-induced bullous pemphigoid: A systematic review of an unusual radiation side effect. *Radiotherapy and Oncology*, 82(1), 5–9.
- 97) Balato, N., Ayala, F., Patruno, C., Turco, P., & Ruocco, V. (1994). Bullous Pemphigoid Induced by a thermal burn. *International Journal of Dermatology*, 33(1), 55–56.
- 98) Bachmeyer C, Cabanne-Hamy A, Moguelet P, Doizi S, Callard P. Bullous pemphigoid after boiling water burn. *South Med J* 2010;103:1175-7.
- 99) Neville JA, Yosipovitch G. Flare of bullous pemphigoid in surgically treated skin. *Cutis* 2005;75:169-70.
- 100) Yesudian, P. D., Dobson, C. M., Ahmad, R., & Azurdia, R. M. (2002). Trauma-induced bullous pemphigoid around venous access site in a haemodialysis patient. *Clinical and Experimental Dermatology*, 27(1), 70–72.
- 101) Nozu T, Mita H. Bullous pemphigoid and percutaneous endoscopic gastrostomy. *Intern Med* 2010;49:971-5.
- 102) Chen, T.-J., Lai, P.-C., Yang, L.-C., Kuo, T.-T., & Hong, H.-S. (2009). Bullous Pemphigoid in a Renal Transplant Recipient. *American Journal of Clinical Dermatology*, 10(3), 197–200.
- 103) Tessari G, Barba A, Chiericato C, et al. Bullous eruption during chronic renal allograft rejection. *Dermatology* 2002; 204: 307-8
- 104) Aprile M, Halloran P, Haddad G, et al. Autoantibody against fibroblasts in renal transplant recipients: analysis by 51Cr-release assays. *Clin Exp Immunol* 1981; 46 (3): 565-74
- 105) Sagi L, Baum S, Agmon-Levin N, et al. Autoimmune bullous diseases the spectrum of infectious agent antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011;10:527-35
- 106) Drago F, Nozza P, Casazza S, Brusati C, Bandelloni R, Rebora A. Human herpesviruses in bullous pemphigoid lesions. *Br J Dermatol* 2005;152:375-6.
- 107) Löffel FB, Stücker M. Lokalisiertes bullöses Pemphigoid, getriggert durch ein Erysipel *Hautarzt*. 2016 Oct;67(10):829-832.
- 108) Bornhövd, E.; Partscht, K.; Flaig, M.J.; Messer, G. Bullous scabies and scabies-triggered bullous pemphigoid. *Hautarzt* 2001, 52, 56–61
- 109) 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;56(10):1010–1016.
- 110) 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 May;28(5):637-642.
- 111) Pankakoski A, Sintonen H, Ranki A, Kluger N. Comorbidities of bullous pemphigoid in a Finnish cohort. *Eur J Dermatol*. 2018 Apr 1;28(2):157-161.

- 112) Roujeau, J.-C.; 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, 134, 465–469
- 113) Joly P, Benichou J, Lok C et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005; 141:691–8.
- 114) Marzano, A. V.; Tedeschi, A.; Polloni, I.; Crosti, C.; Cugno, M. (2013). Prothrombotic state and impaired fibrinolysis in bullous pemphigoid, the most frequent autoimmune blistering disease. *Clinical & Experimental Immunology*,
- 115) Lee JJ, Downham TF 2nd. Furosemide-induced bullous pemphigoid: case report and review of literature. *J Drugs Dermatol.* 2006 Jun;5(6):562-4.
- 116) Baz, K., Ikizoglu, G., Kaya, T., & Koca, A. (2002). Furosemide-induced bullous pemphigoid. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 16(1), 81–82
- 117) Lupi O, Rezende L, Zangrando M, Sessim M, Silveira CB, Sepulcri MA, Duarte DJ, Cardim P, Fernandes MM, Santos Oda R. Cutaneous manifestations in end-stage renal disease. *An Bras Dermatol.* 2011 Mar-Apr;86(2):319-26
- 118) Gagnon RF, Shuster J, Kaye M. Autoimmunity in patients with end-stage renal disease maintained on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Lab Immunol.* 1983 Jul;11(3):155-8.
- 119) 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
- 120) Pohla-Gubo, G., & Hintner, H. (2011). Direct and Indirect Immunofluorescence for the Diagnosis of Bullous Autoimmune Diseases. *Dermatologic Clinics*, 29(3), 365–372.
- 121) Kneisel, A., & Hertl, M. (2011). Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 9(11), 927–947.
- 122) van Beek, Nina; Zillikens, Detlef; Schmidt, Enno (2018). Diagnosis of autoimmune bullous diseases. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 16(9), 1077–1091.
- 123) Update immunofluorescent techniques and bullous diseases P.G. Stavropoulos, G. Zarafonitis, G. Avgerinou, E.G. Bhogal, M.M. Black, A.G. Varebadis
- 124) Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2000 Feb;136(2):174-8.
- 125) 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.
- 126) Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002;346(5):321–7. Joly P,
- 127) Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D’Incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Investig Dermatol.* 2009;129(7):1681–7.
- 128) Kubin, M. E., Hellberg, L., & Palatsi, R. (2017). Glucocorticoids: The mode of action in bullous pemphigoid. *Experimental Dermatology*, 26(12), 1253–1260.
- 129) Venning, V.A.; Taghipour, K.; Mohd Mustapa, M.F.; Highet, A.S.; Kirtschig, G. (2012). British Association of Dermatologists’ guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *British Journal of Dermatology*, 167(6), 1200–1214.
- 130) Kirtschig, G., Middleton, P., Bennett, C., Murrell, D. F., Wojnarowska, F., & Khumalo, N. P. (2010). Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- 131) Kubin, M. E., Hellberg, L., & Palatsi, R. (2017). Glucocorticoids: The mode of action in bullous pemphigoid. *Experimental Dermatology*, 26(12), 1253–1260.
- 132) Williams H C, Wojnarowska F, Kirtschig G et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389: 1630-1638.
- 133) Koga, H., Teye, K., Ishii, N., Ohata, C., & Nakama, T. (2018). High Index Values of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for BP180 at Baseline Predict Relapse in Patients With Bullous Pemphigoid. *Frontiers in Medicine*, 5.

- 134) Cai SC, Lim YL, Li W, Allen JC, Chua SH, Tan SH, et al. Anti-BP180 NC16A IgG titres as an indicator of disease activity and outcome in asian patients with bullous pemphigoid. *Ann Acad Med Singapore*. (2015) 44:119–26.
- 135) Joly P, Benichou J, Lok C, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E, Sassolas B, Labeille B, Doutre MS, Gorin I, Pauwels C, Chosidow O, Caux F, Estève E, Dutronc Y, Sigal M, Prost C, Maillard H, Guillaume JC, Roujeau JC. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol*. 2005 Jun;141(6):691-8.
- 136) Plée, J., Le Jan, S., Giustiniani, J. *et al*. Integrating longitudinal serum IL-17 and IL-23 follow-up, along with autoantibodies variation, contributes to predict bullous pemphigoid outcome. *Sci Rep* 5, 18001 (2016).
- 137) Giusti, Delphine; Le Jan, Sébastien; Gatouillat, Gregory; Bernard, Philippe; Pham, Bach Nga; Antonicelli, Frank (2017). Biomarkers related to bullous pemphigoid activity and outcome. *Experimental Dermatology*,
- 138) Cai, S.C.S.; Allen, J.C.; Lim, Y.L.; Chua, S.H.; Tan, S.H.; Tang, M.B.Y. (2014). Mortality of bullous pemphigoid in Singapore: risk factors and causes of death in 359 patients seen at the National Skin Centre. *British Journal of Dermatology*, 170(6)
- 139) Cortés B, Marazza G, Naldi L *et al*. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol* 2011; 165:368–74.
- 140) Parker SR, Dyson S, Brisman S et al. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:582–8.
- 141) Li J, Zuo YG, Zheng HY. Mortality of bullous pemphigoid in China. *JAMA Dermatol* 2013; 149:106–7.
- 142) Rzany B, Partsch 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.
- 143) Venning VA, Wojnarowska F. Lack of predictive factors for the clinical course of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:585
- 144) Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc JM. Anti-BP180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: a cohort analysis of 94 elderly patients. *Br J Dermatol* 1997; 136:694–8.
- 145) Gudi VS, White MI, Cruickshank N, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian region of north-east Scotland. *Br J Dermatol* 2005; 153: 424–427.
- 146) Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoëux 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.
- 147) 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.
- 148) Milinković MV, Janković S, Medenica L, Nikolić M, Reljić V, Popadić S, Janković J. Incidence of autoimmune bullous diseases in Serbia: a 20-year retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Oct;14(10):995-1005.
- 149) 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.
- 150) 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
- 151) Försti AK, 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.
- 152) Sim B, Fook-Chong S, Phoon YW, Koh HY, Thirumorthy T, Pang SM, Lee HY. 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):1709-1714
- 153) Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018 Apr;66(2):255-270.

- 154) 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;172:729–38.
- 155) 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;50:827–31.
- 156) Firooz A, Mazhar A, Ahmed R. Prevalence of autoimmune diseases in the family members of patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 343–347.
- 157) Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Autoimmune diseases co-occurring within individuals and within families: a systematic review. *Epidemiology*. 2006 Mar;17(2):202-17.
- 158) 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.
- 159) 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.
- 160) Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in Rheumatological Autoimmune Diseases. *Open Cardiovasc Med J*. 2011 Feb 24;5:64–75.
- 161) 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-e439.
- 162) Kwan Z, Lai YN, Ch'ng CC, Tan AH, Tan LL, Robinson S, Rokiah I. The Association Between Bullous Pemphigoid and Neurological Disorders in A Selected Malaysian Population. *Med J Malaysia*. 2015 Apr;70(2):81-5.
- 163) 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.
- 164) Laffitte E, Burkhard PR, Fontao L, Jaunin F, Saurat JH, Chofflon M, Borradori L. Bullous pemphigoid antigen 1 isoforms: potential new target autoantigens in multiple sclerosis? *Br J Dermatol*. 2005 Mar;152(3):537-40.
- 165) Chen J, Li L, Chen J, Zeng Y, Xu H, Song Y, Wang B. Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain. *Gerontology*. 2011;57(3):211-6.
- 166) 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):1010-1016.
- 167) 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 Feb 1;155(2):172-177.