

EPIDEMIOLOGIA PEMFIGOIDULUI BULOS

THE EPIDEMIOLOGY OF BULLOUS PEMPHIGOID

M. IFTENE*

Rezumat

Pemfigoidul bulos este o afecțiune cutanată autoimună care apare în special la vârstnici. Incidența este cuprinsă între 2,5 și 43/1.000.000, iar mortalitatea este de 2 ori mai mare decât cea din populația generală. Cele mai importante comorbidități și factori de risc sunt afecțiunile neuropsihice (boala Parkinson, scleroza în plăci, accidentele vasculare cerebrale, epilepsia, demența, tulburările cognitive majore, tulburările unipolare și bipolare), bolile maligne, embolia pulmonară, imobilizarea la pat, diabetul zaharat, medicamentele (neuroleptice, diuretice, antidiabetice orale), vârsta înaintată, sexul masculin, expunerea la radiația solară și la temperatură crescută.

Cuvinte cheie: pemfigoid bulos, epidemiologie, factori de risc.

Summary

Bullous pemphigoid is an autoimmune skin disease that occurs mainly in the elderly. The incidence ranges from 2.5 to 43/1.000.000 and the mortality is two times greater than for general population. The most important risk factors and comorbidities are the neurological disorders (Parkinson's disease, multiple sclerosis, stroke, epilepsy, dementia, major cognitive impairments, unipolar and bipolar disorders), malignant diseases, pulmonary embolism, bedridden condition, diabetes mellitus, drugs (neuroleptics, diuretics, oral antidiabetics), old age, male gender, exposure to sunlight and high temperature.

Key words: bullous pemphigoid, epidemiology, risk factors.

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 301-310

Introducere

Pemfigoidul bulos este o afecțiune cutanată autoimună cronică, caracterizată prin interacțiunea autoanticorpiilor specifici IgG cu antigenii hemidesmosomali BPAg1 și BPAg2 [6].

Cunoașterea epidemiologiei pemfigoidului bulos este importantă pentru clarificarea etiologiei, pentru elaborarea și aplicarea unor măsuri de prevenție și control al bolii, dar și pentru organizarea și planificarea serviciilor de sănătate în general și a celor dermatologice în particular.

Scopul lucrării este sinteza datelor din literatura de specialitate referitoare la epidemiologia pemfigoidului bulos, cu o analiză a datelor privitoare la incidența anuală, mortalitate, asocieri morbide și factori de risc.

Introduction

Bullous pemphigoid is an autoimmune skin disease characterized by the interaction of IgG specific autoantibodies with hemidesmosomal antigens BPAg1 and BPAg2 [6].

Bullous pemphigoid epidemiology is important in etiology classification, for compiling and applying prevention and control measures of the disease, as well as for organizing and planning health services in general and dermatological ones in particular.

The purpose of this paper is to synthesize data in literature referring to the epidemiology of bullous pemphigoid and to analyze data regarding annual incidence, mortality, comorbidities and risk factors.

* Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca.
Clinical Municipal Hospital Cluj-Napoca

Material și metodă

S-a utilizat baza de date PubMed, pentru căutarea tuturor articolelor referitoare la epidemiologia pemfigoidului bulos, folosind cuvintele cheie corespunzătoare termenilor din limba engleză "epidemiologia pemfigoidului bulos" și "factori de risc pentru pemfigoidul bulos". Au fost identificate 119 studii de specialitate, dar dintre acestea numai 35 sunt relevante pentru subiectul propus. În plus am consultat și unele tratate dermatologice consacrate.

Rezultate și discuții

Incidența pemfigoidului bulos și vârsta de debut

Cu toate că numărul studiilor referitoare la morbiditatea afecțiunii este redus, totuși se poate aprecia că incidența anuală a pemfigoidului bulos (PB) este mică, fiind în general cuprinsă între 2,5 și 43 cazuri noi la 1 milion de locuitori. Se remarcă diferențe destul de mari între țări și, de la un studiu la altul, chiar pentru regiuni geografice relativ apropiate. Aceste nivele diferite ale ratelor de incidență pot fi reale într-o anumită măsură, dar s-ar putea datora și altor cauze sau metodologiei diferite utilizate în studiile respective, ca de exemplu sursa datelor, tipul de studiu epidemiologic, prospectiv sau retrospectiv, sau modul de calcul al ratelor de incidență. Astfel, unele studii folosesc ca surse de date sistemele informatice naționale de sănătate, altele baza de date a rețelei medicilor de familie sau baza de date a unor spitale. Pe de altă parte, în general s-au calculat ratele de incidență brută și nu indicii standardizați, deci raportarea cazurilor noi de boală nu s-a făcut la o populație standard de referință (de exemplu populația standard europeană), ceea ce face ca valorile incidenței să nu poată fi comparate în mod adecvat.

Datele disponibile pentru Europa sugerează faptul că incidența anuală cea mai ridicată a PB este în vestul continentului: în Marea Britanie de 43 de cazuri noi la 1.000.000 persoane pe an [18], în Scoția, 14 /1 milion [13]; în Germania rata de incidență este apreciată la 13,4‰ [5], în timp ce în Franța acest indice ar fi de numai 6-7 îmbolnăviri la un 1 milion de locuitori [10].

Material and method

We have consulted PubMed data base for all articles related to the epidemiology of bullous pemphigoid, using the English key words "epidemiology of bullous pemphigoid" and "risk factors in bullous pemphigoid". 119 studies have been found, of which only 35 relevant. We have also further consulted some long established dermatological treatises.

Results and discussions

Incidence of bullous pemphigoid and debut age

Although the number of studies dedicated to the morbidity of this disorder is not high, it can nevertheless be stated that the incidence of bullous pemphigoid (BP) is low, ranging from 2.5 to 43/1,000,000. Relatively significant differences have been noted from country to country, and from one study to another, even in neighbouring areas. These different incidence rates could be real to some extent, but may also be due to other causes such as diverse methodologies used in classifying, for instance, data sources, the type of epidemiological study (prospective or retrospective) or the means of calculating incidence rates. Thus, some studies use as data sources national health cybernetic systems, while others the data base provided by physicians or hospitals. On the other hand, incidence rates have been generally calculated as raw data, not in standardized indices, meaning that reports of new incidences was not made against standard reference populations (i.e. European standard population), and values cannot be adequately compared.

Data available for Europe suggest that the highest annual incidence rate is to be found in the Western part of the continent: in UK, 43/1,000,000 [18]; in Scotland, 14/1 million [13]; in Germany, 13.4/1,000,000 [5], while in France the incidence is of only 6-7 new cases in 1 million people [10]. In Switzerland, raw incidence rate has been assessed to 12.1 new cases in 1 million people, although standardized incidence is of

Pentru Elveția se estimează o rată de incidență brută de 12,1 cazuri noi la 1 milion de locuitori, însă incidența standardizată este de 6,9/1.000.000 [23]. Articolele publicate indică totodată o incidență a bolii mult mai scăzută în țările est-europene. Astfel în Polonia incidența este de 4,47 noi cazuri de boală la 1 milion de locuitori [35], iar un studiu efectuat în România apreciază pentru nord-vestul țării o rată de incidență de numai 2,5 / 1.000.000 [2].

În ceea ce privește morbiditatea din alte regiuni geografice, singurele date găsite sunt pentru Kuweit, cu o incidență estimată la 4,6 cazuri noi la 1 milion de locuitori [24], și pentru Singapore, cu un nivel mai ridicat, de 7,6/1.000.000, aici existând o predilecție pentru populația de origine chineză, însă nu și pentru cea indiană [36].

Vârsta medie de debut a PB este cuprinsă în general între 70 și 80 de ani, remarcându-se anumite diferențe între țări, conform studiilor citate, aceasta fiind de 69 de ani în Polonia, 73 de ani pentru România, 74 de ani în Germania, 80 de ani pentru Marea Britanie și de 77 de ani în Singapore.

Incidența pe grupe de vârstă, pe sexe și medii de domiciliu

Deși în general se admite că PB prezintă o distribuție egală pe sexe, datele mai recente nu confirmă acest lucru. Astfel un studiu efectuat în Germania [15] indică o creștere importantă a incidenței odată cu vârsta, dar și valori mult mai mari în rândul populației masculine comparativ cu cea feminină, aceasta fiind maximă la grupa de vârstă de peste 90 de ani, 398 cazuri/1 milion de locuitori pe an pentru bărbați, și mai mică, 87/1.000.000 pentru femei. Creșterea incidenței PB odată cu vârsta este confirmată și de studiul elvețian, atingând valori mari în special la persoanele de peste 70 de ani, cu un nivel maxim pentru grupa 90 de ani, raportul femei/bărbați fiind 1,3 [23], un aspect asemănător fiind relevat și pentru Scoția, unde creșterea incidenței este foarte accentuată, mai ales după vârsta de 80 de ani [13]. Datele provenite dintr-un studiu britanic [18] evidențiază de asemenea o frecvență mai mare a bolii în rândul femeilor, de aproximativ 61%, la fel pentru România, unde proporția femei/bărbați este 1,5/1 [2], și 2/1 în Singapore

6,9/1,000,000 [23]. Studies also suggest a much lower incidence of this disorder in East-European countries. Thus, in Poland the incidence rises to 4.47 new cases in 1 million people [35], while a study performed in Romania estimates an incidence of only 2.5/1,000,000 in the north-west of the country [2].

As to other regions, the only available data regard Kuwait, with an incidence estimated to 4.6/1,000,000 [24], and Singapore, with a higher level of 7.6/1,000,000, and a predilection for the Chinese population, but not for the Indian one [36].

The average PB debut age generally ranges from 70 to 80 years, with certain differences from country to country, according to the studies quoted: 69 years in Poland, 73 years in Romania, 74 years in Germany, 80 years in UK and 77 years in Singapore.

Age-, gender- and environment-related incidence

Although it is generally considered that PB equally affects both sexes, more recent studies invalidate this assertion. A study performed in Germany [15] shows a significant incidence increase with age, but also much higher values in the male population as compared to females, reaching a maximum level in the age group over 90 years – 388/1,000,000 in males and only 87/1,000,000 in females. The age-related increase in PB incidence is also corroborated by a Swiss study that reveals high values in patients over 70 years of age, reaching a maximum in 90-year old people, the ratio female/male being 1.3 [23]. Similar results were reported in Scotland, with marked increase after the age of 80 [13]. A British study [18] has also shown a higher incidence of the disease in the female population, of about 61 per cent. In Romania, the female/male ratio was 1.5/1 [2] and in Singapore 2/1 [36], although these data cannot be confounded with the gender-related incidence.

The only study regarding environment-related incidence has been carried out in Poland

[36], însă trebuie subliniat că acest aspect nu este similar cu incidența pe sexe.

Singurul studiu care face referire la distribuția afecțiunii în funcție de mediul de domiciliu este cel polonez, care sugerează o frecvență mai mare a PB în mediul rural, 66% dintre pacienți provenind de aici [35].

Evoluția multianuală a incidenței pare să nu fie constantă, ci are o tendință crescătoare, într-un ritm de 17% pe an, după cum reiese dintr-un studiu retrospectiv efectuat în Marea Britanie, fenomenul fiind pus de autori pe seama creșterii duratei medii de viață a populației [18].

În mod surprinzător în literatura de specialitate consultată nu am găsit date cu privire la prevalența pemfigoidului bulos, singura referire la acest indicator de morbiditate fiind în articolul publicat de autorii români, care estimează un indice de prevalență a bolii de 14,6 cazuri la 1 milion de locuitori, pentru nord-vestul țării.

Mortalitatea

Din analiza datelor existente se poate aprecia că bolnavii cu PB prezintă o mortalitate superioară celei din populația generală de vârstă similară. Astfel, din studiul efectuat pe o perioadă de 10 ani pe pacienți proveniți dintr-o regiune din nord-estul Scoției, rezultă că 48 % dintre bolnavi au decedat în decurs de 2 ani de la diagnosticare, iar rata de mortalitate standardizată în raport cu vârsta, pentru pacienții de peste 80 de ani este foarte ridicată, de 57,6%. Principalele cauze de deces sunt bolile respiratorii (OR=5,3), riscul de deces prin pneumonie și prin embolie pulmonară fiind de 3 ori, respectiv de 3,2 ori mai mare comparativ cu populația generală de aceeași vârstă, autorii subliniind necesitatea profilaxiei acestor complicații prin utilizarea antibioticelor și anticoagulantelor [13]. O concluzie asemănătoare se desprinde și dintr-un studiu britanic, care sugerează pentru pacienții cu PB un risc de deces de peste două ori mai mare față de populația de control [18]. Conform unui studiu realizat în Germania, în perioada 1987-1997, dintr-un total de 369 de pacienți înregistrați cu PB, 57% au murit în primul an, timpul median de la diagnostic până la deces fiind de 1,8 ani. Factorii de risc pentru deces au fost vârsta peste 80 de ani

and underlined a higher PB incidence (66 per cent) in the rural environmental [35].

Apparently, multiannual evolution is not constant, with an increasing tendency of 17 per cent/year, according to a retrospective study performed in UK, a phenomenon accounted for by the authors by the increase in average life duration in world population [18].

Surprisingly enough, we have found in literature no data regarding BP prevalence, the one and only reference to this factor being in the article published by the Romanian authors. They have estimated an index of prevalence of 14.6 cases in 1 million people for the north-western part of the country.

Mortality

The analysis of available data points to a higher mortality in BP patients than in the general population of similar age. Results of a ten-year follow-up conducted on patients in the north-east of Scotland have pointed to the fact that 48 per cent of the patients have died within two years after the diagnosis was established while the age-related standardized mortality rate in patients over 80 years of age showed an extremely high value, of 57.6 per cent. Main causes of the demise were the respiratory diseases (OR=5.3), the risk of decease by pneumonia and pulmonary oedema being three, 3.2 times respectively higher as compared to the general population of similar age, the authors underlying the necessity of prophylactic measures of these complications by the administration of antibiotics and anti-coagulants [13]. A similar conclusion was drawn in a British study that suggests that PB patients face a two times higher risk of decease as compared to control population [18]. According to a study performed in Germany in 1987-1997, out of 369 BP patients under supervision, 57 per cent have died in the first year, the average living period after diagnosis being of 1.8 years. Risk factors were age over 80 (OR=3.2), glucocorticoids administered in doses of over 37 mg/day, the level of serum albumine equal to or lower than 3.6 dl/g and VSH value over 36

(OR=3,2), glucocorticoizii administrați în doză de peste 37 mg/zi, nivelul albuminei serice egal cu sau mai mic de 3,6 g/dl și VSH peste 36 mm/h [32]. De asemenea dintr-o lucrare publicată de Adam BA în 1992 rezultă că decesele în rândul pacienților cu PB sunt datorate mai degrabă terapiei cu corticosteroizi sau comorbidităților, decât bolii în sine [1]. Într-un articol din 1998, al unor cercetători francezi, se evidențiază o mortalitate crescută în rândul bolnavilor, de 17% la 3 luni și 31% la 6 luni de la diagnosticare, în special prin sepsis și afecțiuni cardiovasculare. Principalii factori predictivi pentru deces sunt vârsta de 86 de ani sau mai mare (OR=7,1), starea generală alterată (OR=8,2), sexul feminin (OR=2,4), pemfigoidul bulos generalizat (OR=4,4) [31]. În SUA un studiu realizat pe 223 de pacienți estimează o mortalitate redusă, la 1 an, 2 ani și 5 ani de la data diagnosticării, de 0,23/100, 0,37/100 respectiv 0,50 /100, comparabilă cu cea înregistrată în populația generală de aceeași vârstă [28], aspect susținut și de un articol publicat în 2009 de Risser J., Lewis K. și Weinstock M.A. [30]. Un alt studiu efectuat tot de autori americani între 1997-2002 pe 38 de pacienți [8] a concluzionat că probabilitatea de supraviețuire a bolnavilor la 1 an de la data diagnosticării a fost de 88,96 %, rata de supraviețuire fiind mai ridicată decât cea raportată în Europa, unde mortalitatea la 1 an a fost apreciată la 29-41 %, cu toate că durata medie de spitalizare a fost de numai 1,5 zile/pacient, față de 10-15 zile/pacient în Europa, acest aspect punându-se pe seama protocoalelor terapeutice diferite. [14].

Comorbidități și factori de risc

Bolile neuropsihice

Cele mai bine documentate asocieri morbide sunt cele cu bolile neuropsihice. Un studiu prospectiv, realizat recent în Franța [4] pe 205 cazuri și 345 subiecți de control, ajunge la concluzia că principalii factori de risc pentru PB sunt boala Parkinson (OR.= 2,16), tulburările cognitive majore (OR=2,9), tulburările unipolare și bipolare (OR=5,25), imobilizarea la pat (OR=2,19). Aceste rezultate sunt susținute și de alte studii, precum cel efectuat în Marea Britanie [19], publicat în 2011, conform căruia cele mai semnificative asocieri cu boli neurologice

mm/h [32]. In a paper published by Adam B.A. in 1992, the author claims that decesses in PB patients are mainly due to corticosteroids therapy and to comorbidities, and not to the condition itself [1]. Also, an article of French researchers issued in 1998 shows a high mortality in BP patients – 17 percent 3 months, and 31 per cent 6 months after diagnosis – mainly by sepsis and cardiovascular diseases. Main predictable risk factors are the age of or over 86 (OR=7.1), altered general state (OE=8.2), female gender (OE=2.4), generalized bullous pemphigoid (OE=4.4) [31]. A study performed in the USA estimates a low mortality incidence of 0.23/100, 0.37/100 and 0.50/100 respectively one, two and five years after the diagnosis was established, comparable with the one in the general population of the same age [28], data also consistent with an article published in 2009 by Risser J., Lewis K. and Weinstock M.A. [30]. In another American follow-up carried out from 1997 to 2002 on 38 patients [8] the authors concluded that survival probability one year after diagnosis was established is of 66.96 per cent, the surviving rate being higher than in Europe, where mortality rate one year after diagnosis was estimated at 29-41 per cent, although average hospitalization duration was of only 1.5 days, as compared to 10-15 days/patient in Europe, an aspect the authors blamed on different therapeutical protocols applied on the two continents [14].

Comorbidities and risk factors

Neurological disorders

Best documented morbidity associations are with neurological disorders. A prospective study, recently performed in France [4] on 205 cases and 345 control subjects, concluded that the main risk factors in PB are Parkinson disease (OR=2.16), major cognitive disorders (OR=2.9), unipolar and bipolar disorders (OR=5.25), bed immobilization (OR=2.19). These results are also consistent with other studies, such as the one published in 2011 in UK [19], according to which the most significant associations with neurologic disorders prior to PB are with strokes, especially with ischaemic

existente anterior debutului pemfigoidului bulos, sunt cu accidentele vasculare cerebrale, în special ischemice (OR=1,8), cu demența (OR=3,4), cu scleroza multiplă (OR=10,7), cu boala Parkinson (OR=3,0), cu epilepsia (OR=1,7). De asemenea, un studiu american recent [20], evidențiază pentru bolnavii cu scleroză multiplă, un risc de aproape șapte ori mai mare de a dezvolta PB (OR=6,7), dar și alte date din literatură sugerează o astfel de relație epidemiologică [9; 36]. Pe de altă parte, pacienții cu această dermatoză par să aibă un risc mai ridicat pentru accident vascular cerebral, comparativ cu populația de referință [33].

Bolile maligne

Pemfigoidul paraneoplazic, în termeni epidemiologici asocierea dintre PB și afecțiuni maligne, este menționat și discutat de mai mult timp în literatura de specialitate. Totuși datele provenite din diferite articole de specialitate sunt într-o anumită măsură contradictorii. Astfel un studiu japonez din 1995 [26] pe 1113 pacienți evidențiază o astfel de asociere în 5% din cazuri, semnificativ mai mare decât în grupul de control, cel mai frecvent fiind cancerul gastric. Totuși un alt studiu, realizat în Suedia pe 497 pacienți [21], nu evidențiază nici o asociere semnificativă statistic între afecțiunile maligne și PB, aspect care reiese și dintr-o altă lucrare care demonstrează absența unei astfel de legături în cazul pacienților din Puerto Rico [27].

Este interesant de menționat un articol publicat în 2010, referitor la un studiu efectuat în SUA [22], care sugerează o asociere între utilizarea azathioprinei, ciclofosfamidei și ciclosporinei pentru tratamentul PB și creșterea riscului pentru cancer în rândul acestor pacienți.

Alte asocieri morbide

În literatura de specialitate am identificat studii care evidențiază asocieri ale PB și cu alte afecțiuni decât cele menționate. Un astfel de articol [7] relevă frecvența mai mare a diabetului zaharat primar în rândul bolnavilor cu PB, la 20% dintre cazuri, comparativ cu 2,5% în grupul martor, diferența fiind semnificativă statistic, în timp ce o altă lucrare scoate în evidență riscul pacienților pentru pneumonie și embolie pulmonară, de trei, respectiv de 3,2 ori mai ridicat decât pentru subiecții de control [17], sau pentru accident vascular cerebral, conform altui studiu [33].

ones (OR=1.8), demenția (OR=3.4), multiple sclerosis (OR=10.7), Parkinson disease (OR=3.0), epilepsy (OR=1.7). Also, a recent American study [20] points out in multiple sclerosis patients a PB risk almost seven times higher (OR=6.7), such an epidemiologic relation being also underlined by other data in literature [9; 36]. On the other hand, patients with such a dermatosis seem to develop a higher risk for strokes, as compared to the general population [33].

Malign diseases

Paraneoplastic pemphigoid, meaning in epidemiological terms the association of PB and malign affections, has been longer documented in literature. However, data included in specialty articles are contradictory to a certain degree. Thus, a Japanese study published in 1995 [26] on 1,113 patients points to such an association in 5 per cent of the cases, significantly more than in control group, the most frequent disorder encountered being gastric cancer. Still, another study, conducted in Sweden on 497 patients [21], shows no statistically significant association of PB with malign affections, these results being consistent with a study performed in Puerto Rico [27].

Mention should also be made of an article published in 2010 on a study conducted in the USA [22], which suggests an association of azathioprine, cyclophosphamide and cyclosporin in PB treatment and an increase in cancer risk in these patients.

Other morbid associations

We have found in literature data that point to associations of PB with other disorders. One such article [7] reveals a higher incidence of primary diabetes mellitus in PB patients (20 per cent of the cases), as compared to 2.5 per cent in control group, a statistically significant difference, while another study reveals a three, respectively 3.2 times higher risk in these patients for developing pneumonia and pulmonary embolism as to control group [17] or to strokes, as another study has pointed out [33].

Infecțiile

Rolul factorului infecțios în etiologia PB este în continuare în discuție, neexistând date concludente. Cu toate că un studiu belgian a descoperit antigene virale herpetice (HSV 1 și HSV 2) în lichidul din bule [25], totuși un articol al unor autori americani infirmă existența unei astfel de relații cauzale [11].

Medicamentele

Pemfigoidul indus medicamentos este o formă particulară a bolii cunoscută de mai mult timp, fiind vorba de PB declanșat sau favorizat de diferite medicamente. Au fost asociate cu această dermatoză numeroase preparate medicamentoase, ca furosemidul, ibuprofenul și alte AINS, captoprilul, penicilinamina, unele antibiotice ș.a. [6; 10; 29; 37].

În literatura de specialitate disponibilă am identificat mai multe studii recente care vin să confirme ipoteza asocierii dintre medicamente și apariția PB. Astfel, un articol publicat de autori francezi [3] evidențiază două clase de medicamente implicate în declanșarea PB: neurolepticele (OR=1,9) și diureticele, dintre care în special antagoniștii de aldosteron (OR=2,90), la care se adaugă, conform altui studiu efectuat tot în Franța [4], spironolactona (OR=2,30) și fenotiazinele (OR=3,70), în timp ce persoanele cu diabet zaharat tratate cu metformin și inhibitori de dipeptidyl peptidază-IV au un risc mai mare de a dezvolta PB comparativ cu grupul de control [34].

Factori fizici și de mediu

Cu toate că în tratatele dermatologice se menționează posibilitatea declanșării bolii după expunere la radiația UV sau radiația X [10; 37], singurul studiu controlat pe care l-am găsit în literatura de specialitate consultată, a fost unul realizat în Grecia pe 232 de pacienți, pe o durată de 7 ani, conform căruia există o corelație pozitivă strânsă între expunerea la lumina soarelui și temperatura ambiantă ridicată, pe de o parte și apariția leziunilor cutanate și expresia autoanticorpilor în PB, pe de altă parte. În opinia autorilor, aceștia pot fi considerați factori de risc importanți și recomandă măsuri de protecție împotriva expunerii la soare și temperaturilor ambientale ridicate [16].

Infections

The role of the infectious factor in PB etiology is still subject to discussion, no conclusive data being currently available. A Belgian study has highlighted herpetic viral antigens (HSV 1 and HSV 2) in the bullous liquid [25], while an American study invalidates the existence of such causal connections [11].

Medicinal drugs

Medicinal drugs-induced pemphigoid is a long-known particular form of PB that arises or is favoured by administration of medicinal drugs. A number of medicinal preparations have been associated with this dermatosis; among them, furosemid, ibuprofen and other AINS, captopril, penicillamine, some antibiotics a.o. [6; 10; 29; 37].

We have found in literature several recent studies that confirm the theory of the association of medicinal drugs with the debut of PB. Thus, an article by French authors [3] identifies two types of medicinal drugs responsible for PB: neuroleptics (OR= 1.8), and diuretics, mainly aldosterone antagonists (OR=2.90), plus, according to another French author [4], spironolactone (OR=2.30) and phenothiazines (OR=3.70), while diabetes mellitus patients treated with metformin and dipeptyl dipeptase-IV run a higher PB risk than the control group [34].

Physical and environment factors

Although dermatological treatises underline exposure to UV and X radiation among possible PB risk factors [10; 37], the only control study we have come across in literature was the one conducted in Greece on 232 patients, for seven years, according to which there is a tight positive correlation between exposure to sunlight and high temperature and, on the other hand, the appearance of skin lesions and autoantibodies in PB. In authors' opinion, these should be considered as major risk factors and protection measures against sun and high temperature exposure should be undertaken [16].

Alți factori de risc

Conform unui studiu realizat în Germania [15], alte condiții care ar putea fi considerate factori de risc sunt vârsta înaintată și sexul masculin. Astfel, rezultatele sugerează creșterea rapidă a riscului pentru PB după vârsta de 60 de ani, atingând un maxim la persoanele de peste 90 de ani, de aproximativ de 297 de ori mai mare decât pentru populația de vârstă sub 60 de ani sau tineri, în același timp riscul fiind de 2 ori mai ridicat pentru bărbați decât pentru femei.

În mod surprinzător, în literatura de specialitate nu am găsit nici un studiu referitor la relația PB cu alți factori de risc importanți și cu prevalență ridicată în populația generală, ca cei comportamentali, alimentari sau profesionali, care după cum se știe sunt frecvent asociați multor boli, inclusiv cutanate.

Concluzii

Pemfigoidul bulos afectează predominant persoanele vârstnice, prezintă o rată de incidență redusă, pe plan mondial fiind cuprinsă între 2,5 și 43 cazuri noi la 1 milion de locuitori și o mortalitate mai mare comparativ cu cea înregistrată în populația generală. Cei mai importanți factori de risc cunoscuți sunt bolile neuropsihice și unele medicamente.

Este necesară continuarea studiilor epidemiologice pentru identificarea unor noi factori de risc importanți, cum sunt cei de mediu, comportamentali sau alimentari, care ar putea explica morbiditatea și mortalitatea diferită a PB pe plan mondial.

Intrat în redacție: 28.VII.2011

Other risk factors

A German study [15] points to old age and male gender amongst other risk factors. Results suggest a rapid increase in PB risk after the age of 60, reaching maximum level in people above 90 years of age, approximately 297 times higher than in the population under 69 and in youngsters, while the risk in males is twice higher than in females.

Surprisingly enough, we have found no study that connects PB with other important and frequently encountered risk factors in the general population, such as the behaviour-, food- or profession-related ones that are known to be associated with several diseases, including skin ones.

Conclusions

Bullous pemphigoid mainly affects the elderly and has a low incidence rate that ranges at world level from 2.5 to 43 new cases in 1 million people and a higher mortality as compared to the general population. The most significant known risk factors are neurological disorders and some medicinal drugs.

The pursue of epidemiological studies is mandatory for the identification of important risk factors, such as environment-, behaviour- or food-related ones, that could account for the different PB morbidity and mortality rates worldwide.

Received: 28.VII.2011

Bibliografie/Bibliography

1. Adam B.A., Bullous diseases in Malaysia: epidemiology and natural history. *Int J Dermatol.* 1992; 31: 42-5.
2. Baican A., Baican C., Chiriac G., Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania., *Int J Dermatol.* 2010; 49: 768-74.
3. Bastuji-Garin S., Joly P., Picard-Dahan C., Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study, *Arch Dermatol;* 1996, 132: 272-6.
4. Bastuji-Garin S., Joly P., Lemordant P., Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study, *J Invest Dermatol.* 2011, 131: 637-43.
5. Bertram F., Bocker E.B., Zillikens D., Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009, 7: 434-40.
6. Chan L.S., Bullous Pemphigoid. <http://emedicine.medscape.com/dermatology>. 2011
7. Chuang T.Y., Korkij W., Soltani K., Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoides: a case-control study, *Am Acad Dermatol*, 1984, 11(6): 1099-102.

8. Colbert R.L., Allen D.M., Eastwood D., Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center, *J Invest Dermatol.* 2004; 122: 1091-5.
9. Cordel N., Chosidow O., Hellot M.F., Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid, *Dermatology*, 2007. 215: 187-91.
10. Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5 th ed., New York; *Mc Graw-Hill*, Vol 1, 1999: 666-71.
11. Galan A., Hui P., McNiff J.M., Absence of Human Herpesvirus 8 in pemphigus and bullous pemphigoid, *Int J Clin Exp Pathol.* 2009; 2:456-62.
12. Garcia-Doval I., Mayo E., Noqueira Farina J., Cruces M.J., Bullous pemphigoid triggered by influenza vaccination? Ecological study in Galicia, Spain. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 820-3.
13. Gudi V.S., White M.I., Cruickshank N. et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland, *Br J Dermatol*, 2005. 153: 427-7.
14. Joly P., Penichou J., Lok C., Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study, *Arch Dermatol.* 2005; 141: 691-8.
15. Jung M., Kippers W., Messer G., Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence, *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41: 266-8.
16. Kyriakis K.S., Panteleos D.N., Tosca A.D., Sunlight and air temperature affect autoantibody activity and skin involvement of bullous pemphigoid, *Int J Dermatol* 1996; 35: 498-501.
17. Langan S.M., Hubbard R., Fleming K., A population based study of acute medical conditions associated with bullous pemphigoid, *Br J Dermatol*; 2009: 1149-115.
18. Langan S.M., Smeeth L., Hubbard R., Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris-incidence and mortality in the UK: population based cohort study, *BMJ.* 2008; 337: a 180.
19. Langan S.M., Groyes R.W., West J., The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study, *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 631-6.
20. Langer-Gould A., Albers K.B., Van Den Eden, Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study, *Mult Scler.* 2011. 16: 855-61.
21. Lindelof B., Islam N., Eklind G., Pemphigoid and cancer, *Arch Dermatol.* 1996; 126: 66-8.
22. Mabrouk D., Gurcan H.M., Keskin D.B., Association between cancer and immunosuppressive therapy-analysis of selected in pemphigus and pemphigoid, *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 1770-6.
23. Marazza G., Pham H.C., Scharer L., Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study, *Br J Dermatol.* 2009, 161: 861-8.
24. Nanda A., Dyorak R., Al-Saeed K., Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait, *Int J Dermatol.* 2004; 43: 876-81.
25. Nikkels A.F., Delvenne P., Herfs M., Occult herpes simplex virus colonization of bullous dermatitidis, *Am J Clin Dermatol.* 2008; 9:163-8.
26. Ogawa H., Sakuma M., Morioka S., The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan, *Dermatol Sci.* 1995; 9: 136-41.
27. Ortiz L.J., Vasquez M., Sanchez J.L., Bullous pemphigoid and malignancy, *Bol Asoc Med PR.* 1990; 82: 458-9.
28. Parker S.R., Dyson S., Brisman S., Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in general population in the United States, *J Am Acad Dermatol.* 2008; 582-8.
29. Patsatsi A., Vyzantiadis T.A., Chrysomalis F., Medication history of a series of patients with bullous pemphigoid from northern Greece-observation and discussion, *Int J Dermatol.* 2009; 48: 132-5.
30. Risser J., Lewis K., Weinstock M.A., Mortality of bullous skin disorders from 1979 through 2002 in the United States, *Arch Dermatol.* 2009; 145: 1005-8.
31. Roujeau J.C., Lok C., Bastuji-Garin S., High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 465-9.
32. Rzany B., Partscht K., Jung M., Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age, *Arch Dermatol.* 2002; 138: 903-6.
33. Yang Y.W., Chen Y.H., Increased risk of stroke in patients with bullous pemphigoid: a population-based follow-up study, *Stroke.* 2001; 42: 319-23.
34. Skandalis K., Spirova M., Gaitanis G., Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl-IV inhibitors plus metformin, *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011.
35. Serwin A.B., Bokinić E., Piascik M., Epidemiological and clinical analysis of pemphigoid patients in northeastern Poland in 2000-2005, *Med Sci Monit.* 2007; 13: 360-4.

36. Stinco G., Codutti R., Scarbolo M., A retrospective epidemiological study on the association of bullous pemphigoid and neurological diseases, *Acta Derm Venereol.* 2005; 85: 136-9.
37. Wolff K., Johnson R.A., Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 6 ed. New York; *Mc Graw-Hill*, 2009: 112-17.
38. Wong S.N., Chua S.H., Bullous pemphigoid seen at the National Skin Centre: a 2-year retrospective review, *Ann Acad Med Singapore.* 2002; 31: 170-4.

Adresă de corespondență: Spitalul Clinic Municipal
Cluj-Napoca
Dr. Iftene Marius
Str. Șesului nr. 4, Bl. S4, Sc. 1,
ap. 3, Cluj-Napoca, Jud. Cluj
E-mail: iftene.marius@yahoo.com