

UN CAZ DE PEMFIGOID BULOS INDUS DE VILDAGLIPTINA – PREZENTARE DE CAZ

VILDAGLIPTIN- INDUCED BULLOUS PEMPHIGOID

ANDREEA-ROXANA FURTUNESCU*,**, OANA-LAURA TORKASHVAN**, RĂZVAN CORNIA**,
VASILE BENEĂ**, SIMONA-ROXANA GEORGESCU*,**

Rezumat

Pemfigoidul bulos (PB) este cea mai frecventă dermatoză buloasă, afectând cu precădere persoanele vârstnice. Boala are o etiologie multifactorială, mecanismele patogenice implicate în apariția ei fiind incomplet elucidate. Incidența și prevalența PB au crescut semnificativ în ultimii ani, cel mai probabil din cauza îmbătrânirii populației, a creșterii prevalenței altor afecțiuni asociate cu PB, mai ales cele din sfera neurologică, a folosirii mai frecvente a unor medicamente asociate cu apariția PB, dar și a unei acurateți mai mari în stabilirea diagnosticului. Mai multe medicamente au fost asociate cu apariția PB, cel mai frecvent fiind implicate gliptinele, inhibitorii de PD-1/PD-L1, diureticele de ansă, alte medicamente cardiovasculare, penicilina și derivați ai acesteia.

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 68 de ani, diagnosticat cu diabet zaharat tip II, care s-a prezentat în clinica noastră pentru o erupție alcătuită din plăci eritematoase, bule în tensiune și eroziuni. Pacientul începuse un tratament cu metformin în combinație cu vildagliptină în urmă cu 5 luni. Pe baza manifestărilor clinice și a istoricului s-a formulat diagnosticul de PB indus de tratamentul cu inhibitori de dipeptilpeptidază-4. S-a sistat administrarea vildagliptinei și s-a inițiat tratamentul cu corticosteroizi sistemici și topici în combinație cu doxiciclină, cu o evoluție favorabilă sub tratament.

Summary

Bullous pemphigoid (BP) is the most commonly occurring autoimmune blistering disorder affecting the elderly. It is a multifactorial polygenic disease and the exact pathogeny is yet to be elucidated.

BP incidence and prevalence have increased in recent years, probably because of population ageing, the increased prevalence of diseases associated with BP, especially neurological, the more frequent use of certain medications that may induce BP, as well as to more accurate diagnosis.

Many drugs have been implicated in the induction of BP, most frequently gliptins, PD-1/PD-L1 inhibitors, loop diuretics and other cardiovascular medication, penicillin and derivatives.

We hereby report the case of a 68-year-old patient who presented to our dermatology clinic for a highly pruritic generalized cutaneous eruption with erythematous plaques, tense bullae and erosions. The patient's history was significant for type II diabetes mellitus and he was started on a combination of metformin and vildagliptin 5 months before.

The patient was diagnosed with DPP-4 inhibitor-induced BP and was started on systemic and topical corticosteroids, as well as doxycycline. Vildagliptin treatment was withdrawn. The patient has a good initial evolution under treatment, but was later lost to follow-up.

Intrat în redacție: 11.09.2025

Acceptat: 22.11.2025

Received: 11.09.2025

Accepted: 22.11.2025

* Universitatea de Medicină și Farmacie „Dr. Carol Davila”, București

“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

** Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

“Dr. Victor Babeș” Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Bucharest

Introducere

Pemfigoidul bulos (PB) este cea mai frecventă maladie buloasă autoimună. PB afectează cu precădere vârstnicii, având o prevalență de 189,5 cazuri la un milion de locuitori și o incidență de 12,1 la un milion de locuitori pe an. Femeile sunt afectate ceva mai frecvent decât bărbații, cu un raport F:B de 1,44. Vârsta medie de debut este de 75 de ani, iar prevalența bolii crește odată cu vârsta [1, 2]. Cele mai afectate sunt populațiile Americii de Nord și Europei [3].

Din câte am putut identifica, există un singur studiu publicat despre prevalența și incidența maladiilor buloase autoimune în România, care a analizat doar date despre regiunea de nord-vest a țării. În mod surprinzător, în acest studiu pemfigusul vulgar (PV) a avut o prevalență mai mare decât PB, reprezentând 47,4% din toate cazurile de dermatoze buloase, în timp ce cazurile de PB au reprezentat doar 34,5%. Autorii au atribuit această particularitate profilului genetic al populației, dar și altor factori, cum ar fi stilul de viață, dieta, fumatul și o speranță de viață mai mică față de Europa de Vest. Incidența calculată pentru PB a fost de 2,5 cazuri la un milion de locuitori, iar prevalența de 14,6 la un milion de locuitori. Femeile au fost afectate mai frecvent, cu un raport între numărul cazurilor la femei și la bărbați de 1,5. Vârsta de debut a fost cuprinsă între 45 și 87 de ani, cu o valoare medie de $73 \pm 1,77$ ani [4].

PB este asociat cu o morbiditate și mortalitate semnificative, iar povara bolii pare să fie în creștere. Multe țări au raportat incidențe semnificativ mai mari ale PB în ultimii ani. În Franța, incidența estimată a PB în 2005 a fost de 3 ori mai mare decât cea înregistrată cu 15 ani înainte [5], în timp ce în Regatul Unit se estimează că incidența a crescut cu 17% pe an [6]. Creșterea incidenței PB poate fi atribuită îmbătrânirii populației, creșterii incidenței altor boli asociate cu PB, mai ales a afecțiunilor neurologice (demență, scleroză multiplă, boala Parkinson etc.), folosirii mai frecvente a unor medicamente care ar putea induce PB (diuretice, inhibitori de dipeptidil peptidază 4, inhibitori de *checkpoint* etc.), precum și creșterii acurateții diagnosticului, ca urmare a unei mai bune recunoașteri a

Introduction

Bullous pemphigoid (BP) is the most commonly occurring autoimmune blistering disorder affecting the elderly, with a prevalence of 189.5 cases per million people, and an incidence of 12.1 per million per year. Females are affected slightly more than men, with a female to male ratio of 1.44. The average age of onset of the disease is of 75 years old and the prevalence increases with older age [1, 2]. The most affected regions are North America and Europe [3].

To the best of our knowledge, a single study has been published so far about the incidence and prevalence of autoimmune blistering diseases in Romania, only analysing data available for the Northwestern region of the country. Surprisingly, in this study, PV was more prevalent than BP, representing 47.4% of the total cases of blistering diseases, while BP only 34.5%. The authors attributed this finding to the specificities of the genetic profile of the population, stating that other factors, such as lifestyle, diet, smoking and a lower life expectancy compared to Western Europe may also be involved. The calculated incidence for BP was of 2.5 per million and the prevalence of 14.6 per million. Women were more affected, with a female to male ratio of 1.5. The age of onset ranged from 45 to 87 years old, with a mean of 73 ± 1.77 years [4].

BP is associated with significant morbidity and mortality and the burden of the disease seems to be increasing, with many countries reporting significantly higher incidence rates of BP in the recent years. In France the estimated incidence of BP in 2005 was three times higher than the one recorded 15 years prior [5], while in the UK the incidence was estimated to increase by 17% each year [6]. The increase in BP incidence has been attributed to population ageing, the increased prevalence of diseases associated with BP, especially neurological (dementia, multiple sclerosis, Parkinson), the more frequent use of certain medications that may induce BP (diuretics, dipeptidyl dipeptidase, checkpoint inhibitors, etc.), as well as to more accurate diagnosis, due to the better recognition of non-bullous forms of the disease and to the improvement of laboratory tests [2, 7, 8].

formelor pre-buloase de boală și a îmbunătățirii metodelor paraclinice de diagnostic [2, 7, 8].

Diagnosticul de PB pare să crească riscul de deces de până la 3 ori în primii 2 ani după diagnostic [6, 7, 9].

PB este o boală multifactorială poligenică, iar patogenia sa exactă nu a fost încă elucidată. Formarea de anticorpi împotriva proteinelor hemidesmosomale BP180 și BP230 duce la pierderea adeziunii la nivelul joncțiunii dermo-epidermice și la formarea de bule subepidermice în tensiune. Bulele apar adesea pe zone eritematoase sau pe plăci urticariene. Leziunile sunt intens pruriginoase. În cazul unora dintre pacienți există un stadiu pre-bulos, caracterizat prin apariția unui prurit intens și a unor leziuni nespecifice eczematoase sau papulare, care precedă apariția manifestărilor clasice. Spre deosebire de PV, în PB mucoasele sunt în general cruțate.

Au fost descriși mai mulți factori care pot induce sau exacerba leziunile de PB, cum ar fi infecțiile, traumatismele locale, intervențiile chirurgicale, radiațiile ultraviolete, radioterapia, unele medicamente etc. [10].

Prezentare de caz

În cele ce urmează, raportăm cazul unui pacient în vârstă de 68 de ani, care s-a prezentat în clinica noastră pentru o erupție debutată de aproximativ 2 săptămâni și care s-a extins apoi rapid. La momentul prezentării, s-au putut observa plăci eritematoase, bule în tensiune și eroziuni, iar leziunile erau intens pruriginoase. De asemenea, la nivelul picioarelor erau prezente bule de mari dimensiuni, care se spargeau, evoluând spre eroziuni intens dureroase. Mucoasele nu erau afectate, iar pacientul era apiretic.

Din istoricul pacientului reținem că avea diabet zaharat tip II, hipertensiune arterială, boală renală cronică și o operație pentru plasarea unei proteze de șold în 2018. Pacientul urma tratament de fond cu indapamidă, metoprolol, enalapril și o combinație de metformin și vildagliptină, care fusese introdusă de medicul diabetolog cu 5 luni înainte.

La momentul internării probele de laborator au evidențiat leucocitoză de 14.000 de celule/mL, cu eozinofilie marcată, de 5.100 de celule/mL, un sindrom inflamator ușor, cu o valoare a proteinei

Being diagnosed with BP seems to increase the risk of death up to three-fold in the first 2 years following the diagnosis [6, 7, 9].

BP is a multifactorial polygenic disease and the exact pathogeny is yet to be elucidated. Autoantibody formation against the BP180 and BP230 hemidesmosomal proteins leads to a loss of adhesion at the level of the dermo-epidermal junction, with the formation of tense, sub-epidermal bullae. The bullae often arise on erythematous areas or on urticarial plaques. Lesions are highly pruritic and, in some patients a pre-bullous stage of the disease exists, in which intense pruritus and non-specific eczematous or papular lesions occur before the apparition of the characteristic blisters. Unlike pemphigus vulgaris (PV), the mucous membranes are usually spared in BP.

Many triggers that can induce or exacerbate BP lesions have been reported, such as infection, local trauma, surgery, ultraviolet radiation, radiotherapy, certain medications, etc. [10].

Case presentation

We hereby report the case of a 68-year-old patient who presented to our dermatology clinic for a generalized cutaneous eruption that first appeared 2 weeks prior and extended rapidly. The patient presented with erythematous plaques, tense bullae and erosions. The lesions were highly pruritic. He also had large bullae on his feet, that broke and evolved into intensely painful erosions. The mucous membranes were spared and the patient was apyretic.

The patient's history was significant for type II diabetes mellitus, hypertension, chronic kidney disease and hip joint replacement in 2018. He was under chronic treatment with indapamide, metoprolol, enalapril and a combination of metformin and vildagliptin that had been introduced 5 months before.

Upon admission, the laboratory findings showed leucocytosis of 14 000 cells/mL with marked eosinophilia of 5 100 cells/mL, a slight inflammatory syndrome with C-reactive protein levels of 0.43 mg/dL, elevated creatinine with a glomerular filtration rate of 54 mL/min and slight hyperglycaemia of 128 mg/dL.



Figura 1. Plăci eritematoase cu bule în tensiune și eroziuni pe suprafață.

Figure 1. Erythematous plaques with tense blisters and erosions on their surface.



Figura 2. Bule de mari dimensiuni la nivelul picioarelor.

Figure 2. Large-size bullae on the feet.



Figura 3. Bulă subepidermică în tensiune și plăci eritematoase.

Figure 3. Tense epidermal blister and erythematous plaques.

C reactive de 0,43 mg/dL, o creatinină crescută, cu o valoare a ratei de filtrare glomerulară de 54 mL/min și hiperglicemie ușoară, de 128 mg/dL.

Pe baza manifestărilor clinice, a istoricului pacientului și a probelor de laborator, s-a formulat diagnosticul de pemfigoid bulos indus de inhibitori de dipeptidil peptidază-4 (DPP-4).

S-a prelevat și o biopsie cutanată, iar rezultatele, care au fost disponibile 2 săptămâni mai târziu, au arătat prezența unei bule subepidermice, umplute cu un lichid seros și numeroase neutrofile și eozinofile. Un infiltrat inflamator dens, perivascular și difuz, bogat în eozinofile era prezent în dermul subiacent. Aceste elemente erau compatibile cu diagnosticul de PB.

S-a inițiat tratament cu 200 mg de hidrocortizon i.v. pe zi, 100 mg de doxiciclină la 12 ore și betametazonă topică. Medicația pentru diabet a fost schimbată cu 1000 mg de metformin de 2 ori pe zi, cu un bun control al glicemiei pe durata spitalizării. Erupția s-a îmbunătățit semnificativ sub tratament și după 2 săptămâni nu au mai apărut leziuni noi. De asemenea, după 2 săptămâni valorile leucocitelor, eozinofilelor și proteinei C reactive se normalizaseră. Pacientul a fost externat, cu recomandarea de a urma la domiciliu un tratament cu 40 mg de prednison pe zi, doxiciclină și betametazonă topic; doza de prednison a fost mai apoi redusă treptat. Evoluția pacientului era favorabilă la următoarea vizită de control după încă 2 săptămâni, însă, din păcate, acesta nu s-a mai prezentat la vizitele ulterioare.

Discuții

Mai multe medicamente au fost implicate în declanșarea PB. Primul caz descris de PB asociat cu administrarea de medicamente a fost publicat în 1970. Era vorba despre un băiat în vârstă de 11 ani, care urma un tratament cu sulfasalazină pentru rectocolită ulcero-hemoragică [11]. De atunci, multe alte medicamente au fost incriminate că ar induce PB, mai ales diuretice și neuroleptice. Cu toate acestea, în multe situații, o legătură causală sigură este greu de dovedit.

PB asociat cu administrarea de medicamente răspunde în general la tratamentul cu corticosteroizi topici sau sistemici. Se poate prezenta ca o afecțiune acută, care se remite după oprirea administrării medicamentului responsabil, sau

A diagnosis of DPP-4 inhibitor-induced BP was formulated based on the clinical manifestations, the patient's history and the laboratory findings.

A skin biopsy was taken. The results came back a two weeks later, showing a subepidermal blister, filled with a serous liquid and numerous neutrophils and eosinophils. A dense perivascular and diffuse eosinophil infiltrate was seen in the underlying dermis. These findings were consistent with the diagnosis of BP.

The treatment was started on 200 mg of intravenous hydrocortisone per day, 100 mg doxycycline every 12 hours and topical betamethasone. The diabetes medication was changed to metformin 1000 mg twice daily, with good glycaemic control during the hospitalisation. The eruption was significantly improved and after 2 weeks no more new lesions appeared. The leucocyte and eosinophil count and C-reactive protein levels were normal on the 2-week follow-up. The patient was discharged from hospital on a dose of 40 mg of prednisone/day, that was later slowly tapered, doxycycline and topical betamethasone. His evolution was favourable at the follow-up visit 2 weeks later, but, unfortunately, he did not present to his next appointments.

Discussions

Several medications have been implicated in the onset of BP. The first case of drug-associated bullous pemphigoid (DABP) was published in 1970, in an 11-year-old boy who was under sulfasalazine treatment for ulcerative colitis [10]. Since then, many drugs have been potentially incriminated for the induction of BP. However, in many cases, a definite causal relationship remains difficult to prove.

DABP usually responds to treatment with topical or systemic corticosteroids. It can present as an acute disease that remits after the withdrawal of the offending drug, or in a chronic form, in which the disease remains active even after the withdrawal of the implicated drug and prolonged treatment is needed [11,12].

There are different pathogenic mechanisms that have been postulated for the induction of drug-associated BP. In individuals with a genetic predisposition, certain medications can either

într-o formă cronică, în care boală continuă să evolueze chiar și după retragerea medicamentului incriminat și adesea este necesar un tratament prelungit [12, 13].

Au fost postulate mai multe mecanisme fiziopatogenice care să explice apariția PB asociat cu administrarea de medicamente. La persoanele cu o predispoziție genetică, anumite medicamente pot stimula răspunsul imun sau pot modifica proprietățile antigenice ale membranei bazale. Medicamentele se pot lega de *lamina lucida* și pot induce formarea de anticorpi, acționând ca haptene. Ele mai pot stimula răspunsul imun prin inducerea de modificări structurale în anumite molecule, care duc la descoperirea anumitor epitopi ce erau înainte inaccesibili sistemului imunitar. De asemenea, a fost propusă și o teorie „în doi pași”, în care boala poate fi declanșată de acțiunea a două medicamente diferite administrate aceluiași pacient. S-a mai sugerat că unele medicamente ar inhiba limfocitele supresoare CD8+, ceea ce duce la o formare crescută de anticorpi [12, 13].

Factorii genetici care predispun la apariția PB nu au fost încă evaluați în multe studii. La populațiile europene boala pare să fie asociată cu HLA DQB1*0301. Au mai fost identificate și alte alele care par să fie implicate în PB, iar alelele asociate cu apariția bolii în populația japoneză par să fie diferite. HLA DQB1*0301 a fost de asemenea implicat în apariția PB asociat cu administrarea de medicamente. Aceste alele HLA facilitează prezentarea antigenelor din zona membranei bazale către celulele T, ducând la inițierea autoimunității [1, 13].

Medicamentele cel mai frecvent implicate în inducerea PB sunt gliptinele, inhibitorii de PD-1/PD-L1, diureticele de ansă și alte medicamente cardio-vasculare, penicilina și derivații săi (Tabelul I) [13].

Gliptinele, numite și inhibitori de dipeptidil peptidază 4 (DPP-4), sunt agenți hipoglicemianți orali, care, din 2006, se folosesc pentru tratamentul diabetului zaharat tip II. Ele pot fi administrate în monoterapie sau în combinații, frecvent împreună cu metformin. Ele au fost asociate cu un risc crescut de apariție a PB, independent de folosirea de metformin. Multe mecanisme au fost propuse pentru apariția PB asociat cu administrarea de gliptine, dar niciunul

boost the immune response or modify the antigenic properties of the basal membrane zone. Drugs can bind to molecules of the *lamina lucida* and induce the formation of antibodies, acting as haptens. They can also stimulate the immune response by inducing structural changes in certain molecules and uncovering of previously hidden epitopes. Also, a “two-step” theory has been proposed, in which two separate drugs may induce the disease. It has also been suggested that certain drugs inhibit CD8 suppressor lymphocytes, which leads to increased antibody production. [11,12]

The predisposing genetic factors for BP have not yet been assessed by many studies. However, the disease seems to be associated with the HLA DQB1*0301 in European populations. Other alleles have been identified that may be responsible for BP, and different alleles seem to be implicated in the population of Japan. HLA DQB1*0301 has been reported to be implicated in drug-induced BP. These HLA alleles facilitate antigen presentation of basement zone antigens to T cells, initiating autoimmunity [1,12].

The drugs most frequently implicated in the induction of pemphigoid are gliptins, PD-1/PD-L1 inhibitors, loop diuretics and other cardiovascular medication, penicillin and derivatives (Table I) [13].

Gliptins, or dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, are oral hypoglycemic agents that have been used for the treatment of diabetes mellitus type 2 since 2006. They can be administered in monotherapy or in combinations, most often with metformin. They have been found to increase the risk of developing BP, independent on metformin use. Many mechanisms have been proposed for the development of gliptin-associated BP, although none have been formally proven. In the Japanese, an association with HLA-QB1*03:01 has been reported. [12]

DPP-4 is a plasminogen receptor expressed on the cell surface. It is implicated in the activation of plasminogen to plasmin. Plasmin normally cleaves BP-180 in the immunodominant NC-16A domain. The lower rate of plasmin formation with DPP-4 inhibitor use may lead to altered BP-180 cleavage and induce antibody formation. DPP-4 is also expressed on the surface

Tabelul I. Medicamente asociate cu PB

Sistemice	
Diuretice	Bumetanidă Furosemid Spironolactonă
Medicamente antihipertensive	Amlodipină Captopril Enalapril Nifedipină
Inhibitori de DPP-4	Linagliptină Vildagliptină
Inhibitori de <i>checkpoint</i>	Durvalumab Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab
Antibiotice	Ampicilină Cefalexin Ciprofloxacin Metronidazol Penicilină Sulfapiridină
AINS	Aspirină Ibuprofen
Salicilați	Sulfasalazină
Agenți chelatori	Penicilamină
Antidepresive	Benzodiazepine Doxepin Escitalopram Fluoxetină Sertralină
Antipsihotice	Haloperidol Melperonă Periciazină Fenotiazină Quetiapină Risperidonă
Anticonvulsivante	Carbamazepină
Biologice	Adalimumab Etanercept Ustekinmab
Anti-Parkinsoniene	Biperiden Levodopa
Tratamentul demenței	Memantină
Topice	5-fluorouracil Anthralină Benzoat de benzil Diclofenac

Table I. Medications associated with BP

Systemic	
Diuretics	Bumetanide Furosemide Spironolactone
Antihypertensive drugs	Amlodipine Captopril Enalapril Nifedipine
DPP-4 inhibitors	Linagliptin Vildagliptin
<i>Checkpoint</i> inhibitors	Durvalumab Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab
Antibiotics	Ampicillin Cephalexin Ciprofloxacin Metronidazol Penicillin Sulfapyridine*
NSAIDs	Aspirin Ibuprofen
Salicylates	Sulphasalazine
Chelating agents	Penicillamine
Antidepressants	Benzodiazepines Doxepin Escitalopram Fluoxetine Sertraline
Antipsychotics	Haloperidol Melperone Periciazine Phenothiazine Quetiapine Risperidone
Anticonvulsants	Carbamazepine
Biologics	Adalimumab Etanercept Ustekinmab
Anti-Parkinsonians	Biperiden Levodopa
Dementia medication	Memantine
Topical	5-fluorouracil Anthraline Benzyl benzoate Diclofenac

nu a fost clar demonstrat. În populația japoneză s-a raportat o asociere cu HLA-QB1*03:01 [13].

DPP-4 este un receptor de plasminogen care este exteriorizat pe suprafața celulară. El este implicat în activarea plasminogenului în plasmină. Plasmina clivează în mod normal BP180 la nivelul domeniului imunodominant NC-16A. Atunci când sunt folosiți inhibitorii de DPP-4 se formează o cantitate mai mică de plasmină, ceea ce poate duce la o alterare a clivării BP180 și poate induce formarea de anticorpi. DPP-4 este exprimată și pe suprafața keratinocitelor. Inhibarea ei poate duce la atragerea și activarea eozinofilelor, ducând la formarea de bule [14-17].

Riscul de a dezvolta PB este de 2-3 ori mai mare pentru pacienții care urmează tratament cu gliptine. Gliptinele induc PB independent de folosirea de metformin. Intervalul de la introducerea tratamentului până la apariția leziunilor cutanate este variabil, cu o latență mediană cuprinsă între 6 și 26,4 luni în diferite studii. Astfel, posibilitatea ca PB să fie indus de tratamentul cu gliptine nu trebuie neglijată chiar dacă pacienții au urmat acest tratament o perioadă îndelungată. S-au raportat și cazuri de PB care au apărut după numai 8 zile de la introducerea inhibitorilor de DPP-4 [14, 18, 19].

În ceea ce privește manifestările clinice, PB indus de inhibitorii de DPP-4 pare să asocieze mai frecvent afectarea mucoaselor, să aibă leziuni mai puțin inflamatorii și să fie asociat cu nivele mai scăzute ale eozinofilelor în sângele periferic și la nivelul leziunilor. Severitatea bolii pare însă similară cu cea a formei idiopatice. Rezultatele tratamentului sunt mai bune la pacienții la care se întrerupe administrarea de gliptine. S-au raportat recidive de PB după reintroducerea inhibitorului de DPP-4 incriminat [14, 18, 20, 21].

Concluzii

Cazul pacientului nostru este unul tipic de pemfigoid bulos asociat cu administrarea de medicamente. Dintre inhibitorii de DPP-4, vildagliptina a fost asociată cu cel mai mare risc de dezvoltare a PB. Acest risc este de 10 ori mai mare decât la pacienții care nu au tratament cu gliptine. Linagliptina este următoarea moleculă din această clasă asociată cu un risc crescut de PB.

of keratinocytes. Its inhibition may lead to increased eosinophil chemotaxis and activation, leading to blister formation. [13-16]

The risk of developing BP is 2-3 times higher for patients under gliptin treatment. Gliptin use induces BP independent of metformin use. The interval from treatment introduction to the appearance of skin lesions varies among studies, with a median latency of 6-26.4 months. Thus, the possibility of drug induced BP should not be overlooked even if patients have been taking DPP-4 inhibitors for a long time. BP cases have been reported as early as 8 days after the introduction of DPP-4 inhibitors as well [13,17,18].

As for the clinical manifestations, DPP-4-induced BP seems to more frequently exhibit mucous involvement, to have less inflammatory lesions and to be associated with lower peripheral blood and lesional eosinophil levels. However, the severity of the disease seems to be similar to that of idiopathic BP. The treatment outcomes are better in patients in which gliptin treatment is discontinued. There have been reports of BP relapse upon rechallenge with the incriminated DPP-4 inhibitor [13,17,19,20].

Conclusions

The presentation of our patient is typical for a case of drug-associated bullous pemphigoid. Among DPP-4 inhibitors, vildagliptin showed the highest risk of BP development, which was almost 10 times higher than in patients that were not taking gliptins, followed by linagliptin. The association was by far stronger in men (odds ratio 21.38 for men and 4.12 for women) [13,17,18]. It is important to conduct a good interview of the patient in order to establish the temporal relationship between the disease onset of the administration of medications. This can be difficult, especially considering that many of the elderly patients take many different medications at the same time. Rechallenge tests are often not performed for patient safety concerns. Previous reports from the literature can help support the causal hypothesis.

Other studies from the literature reported less inflammatory lesions and lower eosinophil counts in DPP-4 inhibitor-induced BP, as well as mucous membrane involvement. Our patient,

Asocierea a fost mai puternică în cazul bărbaților (*odds ratio* 21.38 pentru bărbați și 4,12 pentru femei) [14, 18, 19]. Anamneza este foarte importantă pentru a stabili relația temporală dintre debutul bolii și administrarea de medicamente. Aceasta poate fi adesea dificilă, mai ales având în vedere că mulți pacienți vârstnici urmează multe tratamente diferite simultan. Reintroducerea medicamentelor incriminate nu este în general practică, din motive de siguranță a pacientului. Ipoteza cauzală poate fi susținută de alte cazuri raportate din literatură.

Deși alte studii din literatură au descris leziuni mai puțin inflamatorii, un număr mai scăzut al eozinofilelor și afectarea mai frecventă a mucoaselor în PB indus de inhibitorii de DPP-4, pacientul nostru a avut o prezentare clasică de PB, cu plăci eritematoase peste care erau suprapuse leziunile buloase, eozinofilie marcată și afectare strict cutanată. Remiterea leziunilor s-a realizat relativ repede după introducerea tratamentului cu corticosteroizi și oprirea tratamentului cu vildagliptină. Din păcate, pacientul a fost pierdut din evidență.

PB asociat cu administrarea de medicamente poate să apară după numai câteva zile de la introducerea unui nou tratament, dar cel mai adesea este necesară o perioadă de latență de câteva luni înaintea apariției manifestărilor cutanate. În cazul pacientului nostru, manifestările de PB au apărut la 5 luni după introducerea vildagliptinei. Clinicienii trebuie să cunoască faptul că unele medicamente frecvent prescrise pot induce PB și trebuie să conducă o amănunțită atență pentru a identifica potențialele tratamente responsabile, mai ales având în vedere că oprirea medicamentelor implicate este o parte importantă din managementul PB.

however, had a classical presentation with erythematous plaques underlying the bullous lesions, marked eosinophilia and strictly cutaneous involvement. The resolution of skin manifestations occurred relatively rapidly after corticosteroid initiation and vildagliptin withdrawal. Unfortunately, the patient was lost to follow-up.

DABP can occur a few days after the introduction of a certain medicine, but most often there is a latency period of a few months before the apparition of the cutaneous manifestations. In the case of our patient, the BP manifestations occurred 5 months after the introduction of vildagliptin. Clinicians should be aware of the possibility that certain commonly used medications may induce BP and conduct a thorough medical history in order to identify the potential culprits, since withdrawal of the responsible drug is part of DABP management.

Bibliografie/Bibliography

1. M. Rosi-Schumacher, J. Baker, J. Waris, K. Seiffert-Sinha, and A. A. Sinha, "Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid," *Frontiers in Immunology*, vol. 14. Frontiers Media S.A., 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1159351.
2. D. Miyamoto, C. G. Santi, V. Aoki, and C. W. Maruta, "Bullous pemphigoid," *Anais brasileiros de dermatologia*, vol. 94, no. 2. NLM (Medline), pp. 133–146, Mar. 01, 2019. doi: 10.1590/abd1806-4841.20199007.
3. M. S. M. Persson, N. Begum, M. J. Grainge, K. E. Harman, D. Grindlay, and S. Gran, "The global incidence of bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis," *British Journal of Dermatology*, vol. 186, no. 3. John Wiley and Sons Inc, pp. 414–425, Mar. 01, 2022. doi: 10.1111/bjd.20743.
4. A. Baican et al., "Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania," *Int J Dermatol*, vol. 49, no. 7, pp. 768–774, Jul. 2010, doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04345.x.
5. P. Joly et al., "Incidence and Mortality of Bullous Pemphigoid in France," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 132, no. 8, pp. 1998–2004, Aug. 2012, doi: 10.1038/jid.2012.35.
6. S. M. Langan, L. Smeeth, R. Hubbard, K. M. Fleming, C. J. P. Smith, and J. West, "Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris-incidence and mortality in the UK: population based cohort study," *BMJ*, vol. 337, no. jul09 1, pp. a180–a180, Jul. 2008, doi: 10.1136/bmj.a180.
7. E. Schmidt and D. Zillikens, "Pemphigoid diseases," *The Lancet*, vol. 381, no. 9863. Elsevier B.V., pp. 320–332, 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61140-4.
8. V. Aoki and D. Miyamoto, "Unfolding the worldwide incidence of bullous pemphigoid: what are we missing?," *British Journal of Dermatology*, vol. 186, no. 3. John Wiley and Sons Inc, pp. 386–387, Mar. 01, 2022. doi: 10.1111/bjd.20838.
9. M. S. M. Persson et al., "Incidence, prevalence and mortality of bullous pemphigoid in England 1998–2017: a population-based cohort study*," *British Journal of Dermatology*, vol. 184, no. 1, pp. 68–77, Jan. 2021, doi: 10.1111/bjd.19022.
10. F. Moro, L. Fania, J. L. M. Sinagra, A. Salemm, and G. Di Zenzo, "Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors," *Biomolecules*, vol. 10, no. 10, p. 1432, Oct. 2020, doi: 10.3390/biom10101432.
11. S. F. Bean, "Bullous Pemphigoid in an 11-Year-Old Boy," *Arch Dermatol*, vol. 102, no. 2, p. 205, Aug. 1970, doi: 10.1001/archderm.1970.04000080077015.
12. K. Y. Park, B. J. Kim, and M. N. Kim, "Amlodipine-associated bullous pemphigoid with erythema multiforme-like clinical features," *Int J Dermatol*, vol. 50, no. 5, pp. 637–639, May 2011, doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04417.x.
13. M. J. Verheyden, A. Bilgic, and D. F. Murrell, "A systematic review of drug-associated bullous pemphigoid," *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 100, no. 15. Medical Journals/Acta D-V, pp. 1–9, Aug. 01, 2020. doi: 10.2340/00015555-3457.
14. K. Kridin and R. Bergman, "Association of Bullous Pemphigoid with Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients with Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients," *JAMA Dermatol*, vol. 154, no. 10, pp. 1152–1158, Oct. 2018, doi: 10.1001/jamadermatol.2018.2352.
15. U. Forssmann et al., "Inhibition of CD26/Dipeptidyl Peptidase IV Enhances CCL11/Eotaxin-Mediated Recruitment of Eosinophils In Vivo," *The Journal of Immunology*, vol. 181, no. 2, pp. 1120–1127, Jul. 2008, doi: 10.4049/jimmunol.181.2.1120.
16. M. Gonzalez-Gronow, "Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV/CD26) is a cell-surface plasminogen receptor," *Frontiers in Bioscience*, vol. 13, no. 13, p. 1610, 2008, doi: 10.2741/2785.
17. S. C. Hofmann, U. Voith, V. Schönau, L. Sorokin, L. Bruckner-Tuderman, and C.-W. Franzke, "Plasmin Plays a Role in the In Vitro Generation of the Linear IgA Dermatitis Antigen LADB97," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 129, no. 7, pp. 1730–1739, Jul. 2009, doi: 10.1038/jid.2008.424.
18. M. Benzaquen et al., "Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland," *J Am Acad Dermatol*, vol. 78, no. 6, pp. 1090–1096, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.038.
19. J. Béné et al., "Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database," *British Journal of Dermatology*, vol. 175, no. 2, pp. 296–301, 2016, doi: 10.1111/bjd.14601.

20. K. Izumi et al., "Autoantibody Profile Differentiates between Inflammatory and Noninflammatory Bullous Pemphigoid," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 136, no. 11, pp. 2201–2210, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.jid.2016.06.622.
21. K. Skandalis, M. Spirova, G. Gaitanis, A. Tsartsarakis, and I. D. Bassukas, "Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 26, no. 2, pp. 249–253, Feb. 2012, doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04062.x.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Vasile Benea
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București
e-mail: beneav@yahoo.com

Correspondance address: Vasile Benea
“Dr. Victor Babeș” Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Bucharest
e-mail: beneav@yahoo.com