

**ОПИСАНИЕ НА ПРЕДЛОЖЕНИЕТО ЗА ЗАБОЛЯВАНЕ**  
**в съответствие с чл. 11, ал. 2 от Наредба № 16 от 30.07.2014 г. за условията и реда**  
**за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и**  
**референтните мрежи за редки заболявания. Издадена от Министъра на**  
**здравеопазването, обн., ДВ, бр. 67 от 12.08.2014 г.**

| <b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>   |
|---|
| <b>Наименование на заболяването</b>   |
| Пемфигус  |
| <b>Определение на заболяването</b>  |
| Пемфигусът (от “pemphix” – мехур) е сборна група автоимунни заболявания, характеризиращи се клинично с формиране на мехури върху видимо здрава кожа/лигавици, след разрушаването на които се образуват ерозии. Засяга се активната възраст, а протичането е хронично-рецидивиращо.  |
| <b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>   |
| L10.0 Пемфигус вулгарис   |
| <b>Код на заболяването по Orpha code</b>  |
| ORPHA 704 - пемфигус вулгарис ;   |
| <b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>   |
| <p>Съгласно епидемиологично проучване за 16-годишен период (Tsankov N, Vassileva S, et al. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria - a sixteen year retrospective study. Int J Dermatol 2000; 39: 104-108), в България средната годишна заболяемост от pemphigus е 0,47/100 000/година за цялото население и 0,51/100 000/година за населението над 20-годишна възраст. Потвърждава се по-честото засягане на женския пол, а най-често срещаната форма на заболяването е Pemphigus vulgaris, който съставлява 80% от болните с пемфигус у нас. Обикновено началото на заболяването е между 30 и 60 годишна възраст, но са описани случаи на поява в диапазона от 3 до 80 годишна възраст.</p> <p>Средната продължителност на заболяването е 8,64 години за жени, живи до края на проучването, и 6,42 години за мъжете. Средната възраст на смърт е 76,75 години за жените, като продължителността на живота след появата на пемфигус варира от 1 до 7 години и 73,3 години за мъжете, при които продължителността на живота също е 1-7 години. Прекомерната топлина на работната среда може да бъде често срещан провокиращ фактор тъй като е доказано, че топлината повишава експресията на антигена на пемфигус вулгарис в епидермиса. По-голяма чувствителност към емоционален стрес и тревожност също се съобщава като провокиращ фактор.</p> <p><i>Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Република България. Данните трябва да включват информация на български език за заболеваемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в българска обща популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.</i></p> |

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, Borradori L, Bockle B, Caproni M, Caux F, Chandran NS, Corrà A, D'Amore F, Daneshpazhooh M, De D, Didona D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Günther C, Handa S, Hofmann SC, Horvath B, Ioannidis D, Jedlickova H, Kowalewski C, Kridin K, Joly P, Lim YL, Marinovic B, Maverakis E, Meijer J, Patsatsi A, Pincelli C, Prost C, Setterfield J, Sprecher E, Skiljevic D, Tasanen K, Uzun S, Van Beek N, Vassileva S, Vorobyev A, Vujic I, Wang G, Wang M, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Hashimoto T, Schmidt E, Mascarò JM Jr, Valerio Marzano AV. S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) [published online ahead of print, 2023 Mar 25]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;10.1111/jdv.18931. doi:10.1111/jdv.18931
2. Drenovska K, Ivanova M, Vassileva S, Shahid MA, Naumova E. Association of specific HLA alleles and haplotypes with pemphigus vulgaris in the Bulgarian population. *Front Immunol*. 2022 Aug 2;13:901386. doi: 10.3389/fimmu.2022.901386. PMID: 35983062; PMCID: PMC9378788.
3. Дреновска К., Д. Серафимова, М. Шахид, Л. Митева, С. Василева. Паранеопластичен пемфигус в асоциация с цитостатична терапия. *GP News*. 2022; бр. 7, 27-31.
4. Drenovska K, Vassileva S, Tanev I, Joly P. Impact of COVID-19 on autoimmune blistering diseases. *Clin Dermatol*. 2021 May-Jun;39(3):359-368. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.01.007. Epub 2021 Feb 2. PMID: 34517993; PMCID: PMC7955939.
5. Кафелова А., Д. Серафимова, К. Дреновска, Л. Митева, С. Василева. Пемфигус вулгарис и миастения гравис. *Дерматология и венерология* 2021; LX (бр. 3): 18-21.
6. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, ...Drenovska K, ... Vassileva S,. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34: 1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32830877
7. Murrell DF, Peña S, Joly P, ... Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, ... Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82: 575-585. e1. doi:10.1016/j.jaad.2018.02.021.
8. Yang A, Xuan RR, Melbourne W, ..... K. Drenovska, S. Vassileva, D.F. Murrell. Inter-rater reliability of the BIOCHIP indirect immunofluorescence dermatology mosaic in bullous pemphigoid and pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, 33: 2327-2333.
9. Дреновска К., Ц. Абаджиева, И. Богданов, П. Брезоев, М. Ганчева, Д. Господинов, Х. Добрев, Л. Дурмишев, Р. Дърленски, И. Йорданова, М.

Кадурина, Ж. Казанджиева, К. Мануелян, Г. Матеев, В. Матеева, Л. Митева, Е. Обрешкова, Е. Христакиева, Н. Цанков, М. Шахид, Р. Янкова, С. Василева. Консенсус на Българското дерматологично дружество и Експертната група по булозни дерматози за диагностика и лечение на пемфигус в България. Дерматология и венерология 2019; suppl. 1: 3-25.

10. Mindorf S, Dettmann IM, Krüger S, Fuhrmann T, Rentzsch K, Karl I, Probst C, Komorowski L, Fechner K, van Beek N, Lemcke S, Sárdy M, Bangert C, Benoit S, Hashimoto T, Zillikens D, Pas HH, Jonkman MF, Stöcker W, Schmidt E; International Autoimmune Bullous Diseases Study Group. Routine detection of serum anti-desmocollin autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus. *Exp Dermatol*. 2017 Aug 16. doi: 10.1111/exd.13409.
11. Дреновска К., У. Белло, М. Шахид, Сн. Василева. Пемфигус в детската възраст. *Практическа педиатрия* 2017, год. XIX, бр. 1, 18 – 20.
12. Цветанова Д., И. Йорданова, П. Тончев, М. Алексиева, К. Господинова, Р. Радев, С. Василева, Д. Господинов. Пемфигус и диета. *Дерматология и Венерология* 2017; год. LVI, бр. 4, 41 – 47.
13. Белло У, Шахид М, Мануелян К, Дреновска К, Митева Л, Матеев Г, Василева С. Оценка на качеството на живот при пациенти с пемфигус и булозен пемфигоид. *Дерматология и Венерология* 2016; LV, бр. 3: 35-42.

#### **Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

Честотата на пемфигус в Европа варира от 0.1 до 0.5/100 000/година (приблизително 1-4 случая на милион души годишно). По-висока честота се наблюдава в определени географски райони, например Израел (1.6 – 3.2/100 000/година), както и средиземноморски страни, Тунис (7 нови случая на 1 милион жители/година), Япония, Бразилия.

Липсват точни данни за заболяемостта от пемфигус в Европа, но се предполага, че тя възлиза на 60 000 до 80 000 пациенти.

В малкото болнични проучвания на епидемиологията на пемфигус вулгарис докладваната честота варира между 0,076 и 1,6 на 100 000/година. Няколко проучвания предполагат по-висока честота при жените. Няма налични епидемиологични данни от Обединеното кралство. Две болнични проучвания, направени там съобщават за едногодишна смъртност от 4,8% и 54%, без ясна оценка на общата специфична за заболяването смъртност.

Средната възраст при поява на пемфигус вулгарис е 71 (21-102) години и 91 (66%) пациенти са жени. Случаите на пемфигус вулгарис са 4,3 (95% доверителен интервал 4,0 до 4,6) и на 100 000 човеко-години. Наблюдава се средно годишно увеличение на честотата на пемфигус вулгарис от 11% (коефициент на заболяемост = 1,1, 1,0 до 1,2). Рискът от смърт при пациенти с пемфигус вулгарис е три пъти по-голям, отколкото при контролите (коригиран коефициент на риск = 3,3, 2,2 до 5,2

*Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз. Данните трябва да включват информация, преведена на български език за заболяемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в европейска популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Пемфигусът е животозастрашаващо аутоимунно заболяване. Тежестта на заболяването се определя от прогресивния му ход, което се съпровожда от ускорена обмяна, загуба на телесни течности и протеини и вторични бактериални или вирусни инфекции, което може да се усложни с развитие на сепсис или нарушаване на сърдечната дейност. Преди въвеждането на системните кортикостероиди, прогнозата на пемфигуса в повечето случаи е фатална за период до две години от поставянето на диагнозата. Независимо от това, пемфигусът остава заболяване с потенциално лоша прогноза, поради относително високата смъртност след поставяне на диагнозата, варираща от 5% до 30% по време на различни по продължителност проучвания (данни от Турция, Иран и Хърватска). Прогнозата на фолиацейния вариант на пемфигус се счита за по-благоприятна от тази на пемфигус вулгарис, но най-общо, прогнозата и на двете форми пемфигус е значително подобрена след въвеждане на системните кортикостероиди. Понастоящем, тежкия изход от заболяването и смъртността са свързани основно със страничните ефекти и компликациите от лечението. Установено е, че общата смъртност сред пациентите с пемфигус е 2,4 пъти по-висока, отколкото за общата популация, което е главно свързано с инфекции [Kridin K, Sagi SZ, Bergman R. Mortality and Cause of Death in Patients with Pemphigus. Acta Derm Venereol. 2017;97(5):607-611. doi:10.2340/00015555-2611]. В друго проучване, проведено в Обединеното Кралство показва риск от смърт при пациентите с пемфигус вулгарис три пъти по-висок, отколкото при контролите (коригиран коефициент на риск = 3,3, 2,2 до 5,2). [Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris – incidence and mortality in the UK: population based cohort study. BMJ 2008; 337: a180.]

*Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

**Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето**

Заболяването пемфигус отговаря на критериите за рядка болест.

#### **Критерии за диагностициране на заболяването**

Диагнозата на пемфигус се основава на съвкупността от клиничните и хистологични данни и имунологични изследвания, проведени върху кожа/лигавица и върху серум на пациента.

За доказване на диагнозата се прилагат следните лабораторни изследвания:

- *Цитологично изследане* (цитонамазка, тест на Tzanck) от дъното на свежа ерозивна лезия, което показва наличие на акантолитични клетки. Методът има стойност на бърз ориентир за диагнозата, особено при трудно-достъпни за биопсирание лигавични лезии;
- Хистологично изследване на биопсичен материал от свежа булозна лезия, което показва наличие на интраепидермална акантолитична була (супрабазална или субкорнеална);
- Директна имунофлуоресценция върху биопсичен материал от видимо непроменена перилезионелна кожа или лигавица, която показва интерцелуларно отлагане на имуноглобулин G (IgG) и комплемент C3 в епидермиса.

- Имуносерологично изследване на серум от пациент с пемфигус чрез изброените имунологични методи за доказване на “пемфигусни” антитела:
  - Чрез индиректна имуофлуоресценция се откриват циркулиращи антитела, насочени срещу антигени по повърхността на кератиноцитите (анти-интерцелуларна субстанция. Изследването се провежда върху специално подготвен за целта субстрат - маймунски хранопровод, нормална човешка кожа, биочип, пикочен мехур от плъх или върху клетки трансфектирани с дезмоглеин 1 и 3.
  - Чрез Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) с помощта на рекомбинантни дезмоглеини 1 и 3 се установява наличието на съответни анти-Dsg1 и анти-Dsg3 антитела. Чрез ELISA anti-Envoplakin се диагностицира паранеопластичният вариант на пемфигус.
  - Чрез имуоблот се установява реактивност на антителата с гликопротеин с молекулно тегло 130 kDa, (дезмоглеин 3) и/или с гликопротеин с молекулна маса 160 kDa (дезмоглеин 1).
- Титърът на установените чрез ИИФ и ELISA антитела има важно диагностично и прогностично значение при пемфигус.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Drenovska K, Ivanova M, Vassileva S, Shahid MA, Naumova E. Association of specific HLA alleles and haplotypes with pemphigus vulgaris in the Bulgarian population. *Front Immunol.* 2022 Aug 2;13:901386. doi: 10.3389/fimmu.2022.901386. PMID: 35983062; PMCID: PMC9378788.
2. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, ...Drenovska K, ... Vassileva S,. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34: 1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32830877
3. Murrell DF, Peña S, Joly P, ... Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, ... Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82: 575-585. e1. doi:10.1016/j.jaad.2018.02.021.
4. Yang A, Xuan RR, Melbourne W, ..... K. Drenovska, S. Vassileva, D.F. Murrell. Inter-rater reliability of the BIOCHIP indirect immunofluorescence dermatology mosaic in bullous pemphigoid and pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, 33: 2327-2333.
5. Дреновска К., Ц. Абаджиева, И. Богданов, П. Брезоев, М. Ганчева, Д. Господинов, Х. Добрев, Л. Дурмишев, Р. Дърленски, И. Йорданова, М. Кадурина, Ж. Казанджиева, К. Мануелян, Г. Матеев, В. Матеева, Л. Митева, Е. Обрешкова, Е. Христакиева, Н. Цанков, М. Шахид, Р. Янкова, С. Василева. Консенсус на Българското дерматологично дружество и Експертната група по булозни дерматози за диагностика и лечение на пемфигус в България. *Дерматология и венерология* 2019; suppl. 1: 3-25.
6. Mindorf S, Dettmann IM, Krüger S, Fuhrmann T, Rentzsch K, Karl I, Probst C, Komorowski L, Fechner K, van Beek N, Lemcke S, Sárdy M, Bangert C, Benoit S,

Hashimoto T, Zillikens D, Pas HH, Jonkman MF, Stöcker W, Schmidt E; International Autoimmune Bullous Diseases Study Group. Routine detection of serum anti-desmocollin autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus. *Exp Dermatol.* 2017 Aug 16. doi: 10.1111/exd.13409.

*Моля, подкрепете информацията за критериите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

### **Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Изследвания:

- Тест на Tzanck (цитонамазка) показва наличие на акантолитични клетки.;
- Хистологичното изследване на биопсия от свежа була показва наличие на интраепидермална акантолитична була;
- Директната имунофлуоресценция върху биопсия от перилезионелна кожа/лигавица показва интерцелуларно отлагане на IgG (и C3) в епидермиса;
- Индиректна имунофлуоресценция – открива в серум на пациента антиепителни антитела, които се отлагат по повърхността на кератиноцитите (анти-интерцелуларна субстанция).
- ELISA открива в серума на пациента антитела срещу Dsg3 и/или Dsg 1 и Envoplakin;
- Имуноблот (имунотрансфер) на серум от пациента установява антитела, които реагират с протеини с молекулно тегло 130 kDa и/или 160 kDa.

*Моля, посочете алгоритми за диагностициране на заболяването. Моля, включете информация на български език за анамнезата и диференциалната диагноза на заболяването, набора от лабораторни, образни и хистологични изследвания, необходимост от генетични изследвания и медико-генетично консултиране, други изследвания. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, ...Drenovska K, ... Vassileva S,. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34: 1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32830877
2. Murrell DF, Peña S, Joly P, ... Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, ... Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82: 575-585. e1. doi:10.1016/j.jaad.2018.02.021.

3. Yang A, Xuan RR, Melbourne W, ..... K. Drenovska, S. Vassileva, D.F. Murrell. Inter-rater reliability of the BIOCHIP indirect immunofluorescence dermatology mosaic in bullous pemphigoid and pemphigus patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019, 33: 2327-2333.
4. Дреновска К., Ц. Абаджиева, И. Богданов, П. Брезоев, М. Ганчева, Д. Господинов, Х. Добрев, Л. Дурмишев, Р. Дърленски, И. Йорданова, М. Кадурина, Ж. Казанджиева, К. Мануелян, Г. Матеев, В. Матеева, Л. Митева, Е. Обрешкова, Е. Христакиева, Н. Цанков, М. Шахид, Р. Янкова, С. Василева. Консенсус на Българското дерматологично дружество и Експертната група по булозни дерматози за диагностика и лечение на пемфигус в България. Дерматология и венерология 2019; suppl. 1: 3-25.

*Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

#### **Алгоритми за лечение на заболяването**

**Системно лечение.** Средство на избор в лечението на пемфигус са системните кортикостероиди, най-често в съчетание с други имunosупресори. Тяхното приложение води до потискане на синтеза на патологичните пемфигусни аутоантитела и предотвратяване на акантолизата в епидермиса. Съществуват различни схеми на приложение. Обикновено се прилага еквивалент prednisolone i.m. или i.v. в начална доза 40–60 mg/дневно при леките случаи до 60-100 mg/дневно при тежките форми до спиране на появата на нови лезии и епителизиране на значителна част от съществуващите ерозии. Следва прогресивно, но внимателно намаляване на дозата с перорален прием до поддържащо лечение с минимална ефективна доза (5-10 mg/ден).

Друго средство на избор в терапията на тежък пемфигус е анти-CD20 моноклонално антитяло (rituximab), което се прилага под формата на две инфузии от 1.0 g на интервал от две седмици; прилага се в комбинация със системен кортикостероид (prednisone 1.0 mg/kg/ден) в прогресивно намаляващи дози с цел спиране на кортикостероидната терапия след 6 месеца. Лечението с rituximab се отличава с доказана ефикасност и подобрява дългосрочната прогноза на заболяването при редуциране на нежеланите ефекти от кортикостероидната и имunosупресивна терапия.

В комбинация с кортикостероидите се прилагат имunosупресори, най-често azathioprine в доза 50-100 mg/ден, mycophenolate mofetil 2 g/ден, cyclophosphamide по 1-2 mg/kg/ден, понякога methotrexate. Други съвременни терапевтични средства включват високи дози интравенозни имуноглобулини (2 g/kg/месец), плазмафереза и имуноадсорбция.

Поддържащата имunosупресивна терапия е продължителна и подлежи на регулярно мониториране, поради значителните, понякога животозастрашаващи странични ефекти от нея.

Преди включването на системните кортикостероиди и/или имunosупресори са необходими следните параклинични изследвания:

- Пълна кръвна картина
- Креатинин, електролити
- Чернодробни проби
- Общ белтък, албумин

- Кръвна захар
- Хепатит В, С
- HIV
- Графия на гръден кош
- Остеометрия (преди началото на КС лечение)
- Препоръчителен преглед от офталмолог (глаукома, катаракта)

*Локално лечение.* Локалната обработка на кожните и лигавичните изменения е от голямо значение за предотвратяване на суперпониранни инфекции и подпомагане на епителизацията. Прилагат се антисептични разтвори, водни разтвори на багрила, вани с калиев перманганат при обширни подмокрящи ерозии, обработени предпазни марлени ризи и превръзки (hexogras, bactigras), локални кортикостероиди и антибиотици.

*Диета.* В острата фаза на заболяването и с промени в устната кухина болните се поставят на течна-кашава храна.

*Режим.* Болните от пемфигус следва да са на ограничен двигателен режим с избягване на интензивна спортна активност и тежък физически труд. Уместно е да се избягва пряко излагане на действието на слънчевите лъчи.

*Трудоспособност.* Болните с пемфигус по време на екзацербация на болестта са нетрудоспособни и подлежат на трудоустрояване.

*Моля, посочете алгоритми за лечение на заболяването. Моля, включете информация на български език за терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност, водещи специалисти при провеждане на лечението и необходимостта от консултации с други специалисти, препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, ...Drenovska K, ... Vassileva S,. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; 34: 1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32830877
2. Murrell DF, Peña S, Joly P, ... Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, ... Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2020; 82: 575-585. e1. doi:10.1016/j.jaad.2018.02.021.
3. Yang A, Xuan RR, Melbourne W, ..... K. Drenovska, S. Vassileva, D.F. Murrell. Inter-rater reliability of the BIOCHIP indirect immunofluorescence dermatology mosaic in bullous pemphigoid and pemphigus patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019, 33: 2327-2333.
4. Дреновска К., Ц. Абаджиева, И. Богданов, П. Брезоев, М. Ганчева, Д. Господинов, Х. Добрев, Л. Дурмишев, Р. Дърленски, И. Йорданова, М.



Кадурина, Ж. Казанджиева, К. Мануелян, Г. Матеев, В. Матеева, Л. Митева, Е. Обрешкова, Е. Христакиева, Н. Цанков, М. Шахид, Р. Янкова, С. Василева. Консенсус на Българското дерматологично дружество и Експертната група по булозни дерматози за диагностика и лечение на пемфигус в България. Дерматология и венерология 2019; suppl. 1: 3-25.

*Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за лечение на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

### **Алгоритми за проследяване на заболяването**

Продължителността на лечението с кортикостероиди и имunosупресивни средства налага периодично проследяване на пациентите, поради високия риск от поява на странични ефекти по време на лечението.

Основна терапевтична цел е контролът върху появата на нови булозни лезии и епителизацията на наличните ерозивни и/или улцеративни промени по кожата и/или лигавиците при минимизиране на възможните сериозни нежелани реакции от приложените лечения.

Поради хронично-рецидивиращия ход заболяването, пациентите с пемфигус подлежат на продължително клинично и лабораторно проследяване и интердисциплинарен подход.

*Клиничното проследяване* на пациент с пемфигус се извършва от специалист дерматолог и обхваща продължителен период от време. В повечето случаи имunosупресивната терапия овладява автоимунния процес на поява на нови були в рамките на седмици или месеци за по-тежките варианти. Оптималното продължително наблюдение на пациент на поддържаща терапия изисква включване на други медицински специалисти – УНГ, стоматолози, офталмолози, гинеколози, ОПЛ. Други специалности, до които се прибегва при профилактиката и проследяването на страничните ефекти от кортикостероидното лечение са ревматолози, ендокринолози, ОПЛ. Обучени медицински сестри имат важна роля през активната фаза на заболяването, полагайки локални грижи за подпомагане на епителизацията на кожно-лигавичните ерозии. Важно е също участието им в програмите за обучение на пациентите. При пациенти с тежко-протичащи форми, за превъзможване на последиците от продължителния постелен режим е уместна рехабилитация от медицински рехабилитатори. Поради хроничния характер на пемфигус, много от пациентите страдат от психологични смущения, чието овладяване налага намесата на психолози.

*Лабораторното проследяване* изисква редовен контрол на пълна кръвна картина, кръвна захар, чернодробна и бъбречна функция с оглед на предотвратяване на странични ефекти от системната кортикостероидна или друга имunosупресивна терапия. Продължителното лечение с dapsons също изисква контрол на странични явления като хемолиза, метхемоглобинемия, агранулоцитоза и пр.

Мониторинг на активността на пемфигус се извършва чрез определяне на титъра на циркулиращите серумни автоантитела посредством ИИФ и ELISA. Повишаване на титъра на антителата би могло да предхожда и съответно да насочи към клиничен

рецидив на заболяването.

Целта на мониторирането е да се оцени ефикасността и безопасността на лечението, да се планира внимателно редуция на дозите на имunosупресивната терапия, продължителността на провеждане на поддържащата терапия или нейното прекратяване. След постигане на контрол на заболяването се препоръчва редуциране на системните кортикостероиди през следващите 4-6 месеца до достигане на минимална терапия. Алгоритмите за редуциране на кортикостероидната доза са представени детайлно в Консенсуса на Българското дерматологично дружество за диагностика и лечение на пемфигус в България.

*Моля, посочете алгоритми за проследяване на заболяването. Моля, включете информация на български език за прогнозата на заболяването, необходимостта от последващи болнични и извънболнични грижи, водещи специалисти при проследяването и необходимостта от консултации с други специалисти, възможни усложнения, честота и тежест на усложненията и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, Borradori L, Bockle B, Caproni M, Caux F, Chandran NS, Corrà A, D'Amore F, Daneshpazhooh M, De D, Didona D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Günther C, Handa S, Hofmann SC, Horvath B, Ioannidis D, Jedlickova H, Kowalewski C, Kridin K, Joly P, Lim YL, Marinovic B, Maverakis E, Meijer J, Patsatsi A, Pincelli C, Prost C, Setterfield J, Sprecher E, Skiljevic D, Tasanen K, Uzun S, Van Beek N, Vassileva S, Vorobyev A, Vujic I, Wang G, Wang M, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Hashimoto T, Schmidt E, Mascarò JM Jr, Valerio Marzano AV. S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) [published online ahead of print, 2023 Mar 25]. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;10.1111/jdv.18931. doi:10.1111/jdv.18931
2. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, ...Drenovska K, ... Vassileva S,. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; 34: 1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32830877
3. Murrell DF, Peña S, Joly P, ... Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, ... Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2020; 82: 575-585. e1. doi:10.1016/j.jaad.2018.02.021.
4. Yang A, Xuan RR, Melbourne W, ..... K. Drenovska, S. Vassileva, D.F. Murrell. Inter-rater reliability of the BIOCHIP indirect immunofluorescence dermatology mosaic in bullous pemphigoid and pemphigus patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019, 33: 2327-2333.

5. Дреновска К., Ц. Абаджиева, И. Богданов, П. Брезоев, М. Ганчева, Д. Господинов, Х. Добрев, Л. Дурмишев, Р. Дърленски, И. Йорданова, М. Кадурина, Ж. Казанджиева, К. Мануелян, Г. Матеев, В. Матеева, Л. Митева, Е. Обрешкова, Е. Христатијева, Н. Цанков, М. Шахид, Р. Янкова, С. Василева. Консенсус на Българското дерматологично дружество и Експертната група по булозни дерматози за диагностика и лечение на пемфигус в България. Дерматология и венерология 2019; suppl. 1: 3-25.

*Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за проследяване на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

### **Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

В рехабилитацията на пациент с пемфигус участват специалисти дерматолози, а също и други специалисти, според особеностите на клиничните проявление - УНГ, стоматолози, офталмолози, гинеколози. Специалисти, които имат участие в профилактиката и проследяването на страничните ефекти от кортикостероидното лечение са ревматолози, ендокринолози, невролози, ОПЛ, кинезитерапевти. Медицински сестри участват в програмите за обучение на пациентите. При болни с тежко-протичащи форми и продължителен постелен режим се провежда рехабилитация от медицински рехабилитатори. Голяма част от пациентите се нуждаят от психологична подкрепа от страна на клинични психолози.

*Моля, посочете алгоритми за рехабилитация на заболяването. Моля, включете информация на български език за необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентиране и преквалификация, психологическа помощ. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, Borradori L, Bockle B, Caproni M, Caux F, Chandran NS, Corrà A, D'Amore F, Daneshpazhooh M, De D, Didona D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Günther C, Handa S, Hofmann SC, Horvath B, Ioannidis D, Jedlickova H, Kowalewski C, Kridin K, Joly P, Lim YL, Marinovic B, Maverakis E, Meijer J, Patsatsi A, Pincelli C, Prost C, Setterfield J, Sprecher E, Skiljevic D, Tasanen K, Uzun S, Van Beek N, Vassileva S, Vorobyev A, Vujic I, Wang G, Wang M, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Hashimoto T, Schmidt E, Mascarò JM Jr, Valerio Marzano AV. S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) [published online ahead of print, 2023 Mar

- 25]. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;10.1111/jdv.18931. doi:10.1111/jdv.18931
2. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, ...Drenovska K, ... Vassileva S,. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; 34: 1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32830877
  3. Murrell DF, Peña S, Joly P, ... Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, ... Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2020; 82: 575-585. e1. doi:10.1016/j.jaad.2018.02.021.
  4. Yang A, Xuan RR, Melbourne W, ..... K. Drenovska, S. Vassileva, D.F. Murrell. Inter-rater reliability of the BIOCHIP indirect immunofluorescence dermatology mosaic in bullous pemphigoid and pemphigus patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019, 33: 2327-2333.
  5. Дреновска К., Ц. Абаджиева, И. Богданов, П. Брезоев, М. Ганчева, Д. Господинов, Х. Добрев, Л. Дурмишев, Р. Дърленски, И. Йорданова, М. Кадурина, Ж. Казанджиева, К. Мануелян, Г. Матеев, В. Матеева, Л. Митева, Е. Обрешкова, Е. Христакиева, Н. Цанков, М. Шахид, Р. Янкова, С. Василева. Консенсус на Българското дерматологично дружество и Експертната група по булозни дерматози за диагностика и лечение на пемфигус в България. Дерматология и венерология 2019; suppl. 1: 3-25.

*Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за рехабилитация на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

**Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)**

*Моля, посочете дейности за профилактика на заболяването, ако такива са приложими. Моля, включете информация на български език за необходимата първична, вторична и третична превенция, рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

*Моля, подкрепете информацията за необходимите мерки за профилактика на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

**Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба**

В Р България диагностиката, лечението и проследяването на болните с пемфигус се извършва в лечебни заведения за болнична помощ в рамките на клинична пътека № 92, както и в амбулаториите за доболнична медицинска помощ.

*Моля, опишете предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба, включително обосновани предложения за допълнения и изменения. Предложенията трябва да целят подобряване на достъпа до качествени, адекватни и навременни медицински и здравни грижи, както и оптимизиране на използваните ресурси в здравната система, в това число материални и човешки. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

**Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)**

1. Дреновска К., Д. Серафимова, М. Шахид, Л. Митева, С. Василева. Паранеопластичен пемфигус в асоциация с цитостатична терапия. GP News. 2022; бр. 7, 27-31.
2. Кафелова А., Д. Серафимова, К. Дреновска, Л. Митева, С. Василева. Пемфигус вулгарис и миастения гравис. Дерматология и венерология 2021; LX (бр. 3): 18-21.
3. Broshtilova V, Vassileva S. A case of pediatric pemphigus treated with rituximab—our experience. Asian Journal of Research in Dermatological Science. 2019; 2(1):1-6.

*Моля, опишете опита в Република България с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване. Моля, подкрепете информацията с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър.*

## **КОНСЕНСУС НА БЪЛГАРСКОТО ДЕРМАТОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО И ЕКСПЕРТНАТА ГРУПА ПО БУЛОЗНИ ДЕРМАТОЗИ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ПЕМФИГУС В БЪЛГАРИЯ**

*(Адаптиран според препоръките на Европейската Академия по Дерматология и Венерология, ЕАДВ)*

**Косара В. Дреновска<sup>1</sup>, Цветана И. Абаджиева<sup>2</sup>, Иван А. Богданов<sup>3</sup>, Петьо Л. Брезове<sup>4</sup>, Мери Л. Ганчева<sup>5</sup>, Димитър К. Господинов<sup>6</sup>, Христо П. Добрев<sup>2</sup>, Любомир А. Дурмишев<sup>1</sup>, Развигор Б. Дърленски<sup>3</sup>, Ивелина А. Йорданова<sup>6</sup>, Мирослава И. Кадурина<sup>7</sup>, Жана С. Казанджиева<sup>1</sup>, Карен Л. Мануелян<sup>8</sup>, Гриша С. Матеев<sup>1</sup>, Валерия Г. Матеева<sup>1</sup>, Любка Г. Митева<sup>1</sup>, Елена В. Обрешкова<sup>9</sup>, Евгения Х. Христкаиева<sup>8</sup>, Николай К. Цанков<sup>3</sup>, Мартин А. Шахид<sup>1</sup>, Румяна К. Янкова<sup>10</sup>, Снежина Г. Василева<sup>1</sup>**

*1 Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Александровска“, МУ - София*

*2 Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Свети Георги“, МУ - Пловдив*

*3 Отделение по дерматология и венерология, Аджибадем Ситиклиник МБАЛ Токуда - София*

*4 Диагностично-консултативен център „Александровска“ - София*

*5 Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ), БАН - София*

*6 Клиника по кожни и венерически заболявания, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД - Плевен*

*7 Кабинет по дерматология и венерология, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Младост - София*

*8 Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ - Стара Загора*

*9 Отделение по кожни и венерически болести, ВМА, МБАЛ - София*

*10 Център по алергология и дерматология, ДКЦ и УМБАЛ „Пълмед“ - Пловдив*

## **CONSENSUS OF THE BULGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY AND THE EXPERT GROUP OF BULLOUS DERMATOSES ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PEMPHIGUS IN BULGARIA**

*(Adapted according the recommendations of the European Academy of Dermatology and Venereology, EADV)*

**Kossara V. Drenovska<sup>1</sup>, Tsvetana I. Abadjieva<sup>2</sup>, Ivan A. Bogdanov<sup>3</sup>, Petjo L. Brezoev<sup>4</sup>, Mery L. Gancheva<sup>5</sup>, Dimitar K. Gospodinov<sup>6</sup>, Hristo P. Dobrev<sup>2</sup>, Lyubomir A. Dourmishev<sup>1</sup>, Razvigor B. Darlenski<sup>3</sup>, Ivelina A. Yordanova<sup>6</sup>, Miroslava I. Kadurina<sup>7</sup>, Jana S. Kazandjieva<sup>1</sup>, Karen L. Manuelyan<sup>8</sup>, Grisha S. Mateev<sup>1</sup>, Valeria G. Mateeva<sup>1</sup>, Lyubka G. Miteva<sup>1</sup>, Elena V. Obreshkova<sup>9</sup>, Evgenia H. Hristakieva<sup>8</sup>, Nikolai K. Tsankov<sup>3</sup>, Martin A. Shahid<sup>1</sup>, Rumyana K. Yankova<sup>10</sup>, Snejjina G. Vassileva<sup>1</sup>**

*1 Department of Dermatology and Venereology, University Hospital “Alexandrovska”, Medical University - Sofia*

*2 Department of Dermatology and Venereology, University Hospital “Saint Geore”, Medical University - Plovdiv*

*3 Department of Dermatology and Venereology, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital - Sofia*

*4 Diagnostic - Advisory Centre, “Alexandrovska” Hospital - Sofia*

*5 Institute of Experimental Morphology, Pathology and Anthropology with Museum (IEMPAM), BAS - Sofia*

*6 Department of Dermatology and Venereology, University Hospital „Dr. Georgi Stranski”, Medical University - Pleven*

*7 Dermatology and Venereology, Acibadem City Clinic UMBAL Mladost - Sofia*

*8 Department of Dermatology and Venereology, University Hospital „Prof. Dr. Stoyan Kirkovich” - Stara Zagora*

*9 Department of Dermatology and Venereology, Military Medical Academy - Sofia*

*10 Center of Allergology and Dermatology, Diagnostic - Advisory Centre, University Hospital “Pulmed” - Plovdiv*

## РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Понятието Pemphigus обединява група животозастрашаващи аутоимунни булзни дерматози, характеризиращи се с появата на були и ерозии върху кожата и видимите лигавици. Преди ерата на имunosупресивната терапия прогнозата на заболяването е фатална, но понастоящем повишената преживяемост често е за сметка на страничните ефекти и влошеното качество на живот на болните, най-често в резултат от продължителната кортикостероидна терапия. Предвид факта, че пемфигусът е рядко заболяване, в практиката има ограничен брой проспективни контролирани проучвания, касаещи неговото лечение, което варира в отделните страни поради различието в административните уредби и икономическите реалности. С навлизането на биологичната терапия в различни сфери на медицината, стана възможно такава да се прилага и за лечението на пемфигус. Наскоро в Европа и САЩ препаратът rituximab е одобрен за приложение като първа линия на лечение в случаите на умерен и тежък пемфигус вулгарис. В унисон с тези промени, в България rituximab ще може да бъде прилаган в случаите на резистентни и тежки форми на пемфигус вулгарис.

**Цели:** Целта на настоящия консенсус е под егидата на Българското дерматологично дружество (БДД) да се обедини дългогодишния опит на специалистите-дерматолози в България, да се утвърдят съществуващите традиционни схеми за диагностика и лечение на заболяванията от пемфигусната група и да се осъвременят според последните европейски и световни препоръки на експертите в тази област.

**Резултати:** Обсъдиха се и се актуализираха основните препоръки за диагностика и лечение на пациентите с пемфигус в България с оглед въвеждането в практиката на допълнителни методи и схеми за изследване и проследяване на болните, както и наличието на нови терапевтични възможности. Финалната версия на този консенсус взема под внимание постъпилите забележки, корекции и мнения на членовете на съответните работни звена, участвали при приемането му. В допълнение, приетите препоръки отразяват общоприети европейски и световни тенденции, съобразени с локалните практики и възможности.

**Заключение:** Приетите и утвърдени препоръки на БДД предоставят на клиницистите подробна информация относно съвременните насоки в диагностиката и лечението на пемфигус в България. Те отразяват комплексния подход към заболяването,

необходимите грижи за кожата в ежедневната практика и стремежа към подобряване качеството на живот на пациентите.

## ABSTRACT

**Introduction:** The term Pemphigus represents a group of life threatening autoimmune bullous dermatoses characterized by blister formation on the skin and mucous membranes. The prognosis of the disease was fatal before the era of immunosuppressive therapy, but nowadays the increased survival rate is often related to numerous side effects and poor quality of life, mainly due to the prolonged corticosteroid therapy. Having in mind that pemphigus is a rare disease there are only isolated prospective controlled studies on its treatment which shows great variety in the different countries due to specificity in their administrative regulations and economic realities. Introduction of biologicals in numerous fields of medicine made their use in pemphigus also possible. Recently, both in Europe and the US rituximab was approved as first line treatment in moderate to severe pemphigus vulgaris. Following closely the acquired experience in this area, in Bulgaria the administration of rituximab will be possible in recalcitrant and severe cases of pemphigus vulgaris.

**Objectives:** The aim of the present consensus was with the help of the Bulgarian Dermatological Society to unify the long-term experience of Bulgarian dermatologists, to affirm the existing traditional diagnostic and therapeutic methods in pemphigus and to update them in accordance with the latest European and world recommendations of experts in this field.

**Results:** The main recommendations for diagnosis and treatment of pemphigus patients in Bulgaria were thoroughly discussed and updated in order to facilitate the introduction of additional methods and protocols of examination and follow-up, as well as of new therapeutic options. The final version of this consensus takes into consideration all the notes, corrections and opinions of the members of the respective working groups participating in its approval. In addition, the approved recommendations reflect widely accepted European and world tendencies but also respect the local practice and realities.

**Conclusion:** The approved recommendations of the Bulgarian Dermatological Society provide to the clinicians detailed information on the contemporary trends in the diagnosis and treatment of pemphigus in Bulgaria. They reflect the complex approach towards the disease, the skin care in everyday practice and the attempt for improving of patients' quality of life.

## ВЪВЕДЕНИЕ

Пемфигусът обединява група животозастрашаващи Автоимунни булозни дерматози (АИБД), които клинично се характеризират с поява на хлабави мехури и ерозии по повърхността на кожата и/или лигавиците [1,2,3,4]. Тежестта на заболяването се определя от прогресивния му ход, което се съпровожда от ускорена обмяна, загуба на телесни течности и протеини и вторични бактериални или вирусни инфекции, което може да се усложни с развитие на сепсис или нарушаване на сърдечната дейност. Преди въвеждането на системните кортикостероиди прогнозата на пемфигуса в повечето случаи е фатална за период до две години от поставянето на диагнозата. Патофизиологично, формирането на подлежащия интраепидермален мехур се дължи на участието на автоантитела от клас IgG, насочени срещу дезмозомните адхезионни протеини дезмоглеин (desmoglein, Dsg) 3 и/или Dsg1 по повърхността на епидермалните кератиноцити [5]. Пемфигусът е рядко заболяване с честота до 2 нови пациента/1 милион/година за района на Централна Европа, като за България честотата му е относително висока [6]. Познати са два основни клинични варианта на заболяването, pemphigus vulgaris (PV) и pemphigus foliaceus (PF). Патогенетичната роля на анти-Dsg 1 и 3 IgG антителата е категорично доказана посредством животински модели, при които инжектирането на серум от болни или афинитетно пречистени IgG антитела от серуми на пациенти с пемфигус у новородени мишки, репродуцира имунопатологично и клинично основните симптоми на заболяването в рамките на 24 часа [7]. При повечето пациенти активността на пемфигус корелира със серумните нива на анти-Dsg автоантитела [8,9]. Ниската честота на заболяването е причина за ограничения брой проспективни контролирани проучвания при пемфигус, които са лимитирани от малката численост на пациентите и липсата на статистически значими разлики при много от тях. Някои проучвания сравняват ефекта на различни дози prednisone/prednisolone, интравенозни кортикостероидни пулсове vs. placebo, azathioprine vs. mycophenolate mofetil, както и приложението на адювантна терапия с methotrexate, cyclosporine, cyclophosphamide, или високи дози интравенозни имуноглобулини (intravenous immunoglobulins, IVIG) [10,11]. **Комбинацията от системен кортикостероид (prednisone/prednisolone, 1.0-1.5 mg/kg/ден) и „стероид-спестяващ“ имunosупресор, най-често azathioprine и mycophenolate mofetil, е**

**възприета като стандартно лечение на първа линия от повечето специалисти-дерматолози.**

По литературни данни за последните 15 години, повече от 1000 пациенти с пемфигус са лекувани с rituximab (моноклонално антитяло срещу CD20 молекулата на В-лимфоцитите) [12]. Първоначално rituximab е прилаган за лечение на тежките форми на пемфигус (резистентни или рецидивиращи), а по-късно и като средство на първи избор с постигане на пълна ремисия в 80-90% от пациентите [13,14]. Скорошно рандомизирано контролирано проучване върху новодиагностицирани пациенти с PV и PF демонстрира, че 89% от пациентите, получили rituximab, постигат и поддържат пълна ремисия без лечение срещу 34% от тези, лекувани само с prednisone [15]. Наред с това, в групата болни, лекувани първоначално с rituximab, кортикостероидната терапия с prednisone е преустановена само след 6 месечен курс на лечение при около 70% от пациентите, което намалява почти двукратно тежките странични ефекти [15].

Предвид тези данни, експертната група по булозни дерматози към БДД инициира утвърждаване и осъвременяване на съществуващите препоръки относно диагностиката и лечението на пациентите с пемфигус в България.

### 1.1. МЕТОДОЛОГИЯ НА ИЗГОТВЯНЕ НА КОНСЕНСУСА

При изготвянето на първия в България консенсус относно диагностиката и лечението на пемфигус е проведен подробен преглед на българската и чуждестранна медицинска литература, касаеща съответния проблем.

В практически план, е приложена стратегия, използвана от БДД при изготвянето на препоръки за други заболявания [16], както и от други работни групи, участвали в създаването на поредица международни консенсуси върху пемфигуса [17,18,19,20]. Като първа стъпка, „работна група“ дерматолози от експертната група по булозни дерматози към БДД изготви началната версия на консенсуса, следвайки успоредно приетите препоръки на Европейската Академия по Дерматология и Венерология (ЕАДВ). Втора, „оценяваща група“ от експерти коментира, прие, модифицира или отхвърли конкретни предложения в първата версия на консенсуса. Впоследствие, се анализираха забележките и препоръките на оценяващата група с цел определяне на степента на постигнато съгласие или несъгласие с написаното. На базата на това работната група изготви втора версия на консенсуса, отразяваща постигнатото съгласие на експертите относно всички дискусабилни



твърдения със следните степени на препоръчителност и съответен синтакс:

| Степен препоръчителност: | Синтакс:               |
|--------------------------|------------------------|
| Активна препоръка        | Препоръчва се          |
| Препоръка                | Може да се препоръча   |
| Възможна препоръка       | Може да се има предвид |
| Отрицателна препоръка    | Не се препоръчва       |

Първият консенсус за диагностика и лечение на пемфигус в България е представен, обсъден и приет на специално заседание на Управителния съвет на БДД, Експертния съвет по дерматология към МЗ и експертната група по булозни дерматози към БДД.

### ПЪРВОНАЧАЛНА ОЦЕНКА НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Първоначалният клиничен преглед следва да бъде насочен към типичните за пемфигус характеристики, както и към миналите и придружаващи заболявания на пациентите.

#### 2.1. ОСНОВНИ ЦЕЛИ

- Потвърждаване на клиничната диагноза пемфигус.
- Идентифициране на рискови и утежняващи фактори, както и потенциални асоциирани заболявания въз основа на анамнезата и първоначалния клиничен преглед.
- Определяне на първоначалната локализация (кожа, лигавици) и последващото разпространение на болестните промени чрез оценка на процента на засегнатата от пемфигус повърхност (Body Surface Area, BSA).
- Обективна оценка на вида, локализацията, активността и тежестта на болестния процес (Таблица 1) посредством приложение на специфични скали: Pemphigus Disease and Area Index (PDAI) (Приложение 1) или Autoimmune Bullous Skin Intensity and Severity Score (ABSIS) (Приложение 2) [21].
- Оценка на качеството на живот на болните посредством приложение на специфичния за дерматологията Dermatology Life Quality Index (DLQI) и специфичните за АИБД въпросници Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) и Treatment Autoimmune Bullous disease Quality of Life (TABQOL) (Приложение 3а и б).

- Оценка на прогнозата в зависимост от възрастта и общото състояние на болния.
- Назначаване на терапия, целяща постигане на контрол на заболяването и пълна клинична ремисия възможно най-рано.

#### 2.2. СПЕЦИАЛИСТИ, АНГАЖИРАНИ В ЛЕЧЕБНИЯ ПРОЦЕС

Терапевтичната схема на пациент с пемфигус е отговорност на опитен дерматолог, обикновено базиран в университетски/референтен/специализиран център или член на специализирана група.

Други медицински специалисти, чието участие има спомагателна роля, са:

- Дерматолог на амбулаторна/свободна практика
- Личен лекар на пациента

- Всички други специалисти, чиито заключения са необходими, изхождайки от общото състояние или придружаващите заболявания, в т.ч. интернисти, кардиолози, ендокринолози, специалисти по дентала медицина, офталмолози, УНГ, гастроентеролози, невролози и психиатри, гинеколози, уролози, проктолози, ревматолози, онколози и психолози

- Специалист по здравни грижи в случаите, когато е необходима домашна помощ, напр. при възрастни или инвалидизирани болни с остатъчни лигавични или кожни лезии след периода на хоспитализация

- Диетолози, кинезитерапевти
- Специализиран сестрински персонал

Препоръчва се в изготвянето на първоначалния терапевтичен план да участва специалист – дерматолог с опит в лечението на пемфигус.

Препоръчва се участие и на други медицински специалисти, изброени по-горе, в оценката и третирането на болните според засегнатата област, тежестта на заболяването, съпътстващите състояния и усложнения и/или нежелани лекарствени реакции от съпътстваща/предшестваща терапия.

#### 2.3. КЛИНИЧЕН ПРЕГЛЕД

##### 2.3.1 МЕДИЦИНСКА ИСТОРИЯ (АНАМНЕЗА)

Препоръчително е да се документира следното:

- Начало на симптомите (оплакванията).
- Субективни оплаквания (напр. болка, сърбеж, затруднение при преглъщане - дисфагия, промяна/загуба на гласа – дисфония, афония, УНГ или очна симптоматика, дизурия, аногенитални оплаквания, загуба на тегло).
- Оценка на хематологични, онкологични, ендокринни, сърдечно-съдови или инфекциозни състояния с оглед наличие на рискови фактори за провеждане на системна кортикос-

теридна терапия и преценка на евентуалните усложнения от имunosупресивното лечение.

- Оценка на репродуктивните планове и методите за контрацепция, особено в случаите, в които предстои приложение на цитостатик.
- Подробна информация за скорошен прием на медикаменти, които потенциално биха могли да индуцират пемфигус като ACE-инхибитори (sartopril), блокери на ангиотензиновите рецептори, beta-блокери, пеницилини, цефалоспорици, nifedipin, нестероидни противовъзпалителни (indomethacin, piroxicam), phenylbutazone, pyritinol, thiopronine) и rifampicin. D-penicillamine, описван като класически медикамент в развитието на лекарствено-индуцирания пемфигус, рядко се прилага в съвременната практика. Важна е също анамнезата за контакт с различни химични субстанции, като пестициди и други градински материали, медикаменти за локално приложение и пр.
- Оценка на физиологичния толеранс към потенциални странични ефекти от лечението, особено предвид приложението на системни кортикостероиди.

Оценка на влиянието на заболяването върху качеството на живот посредством приложение на валидирани въпросници, напр. DLQI, и/или ABQOL и TABQOL, последните два специфични за АИБД [22].

Може да се има предвид прекъсване на съпътстващи терапии с ACE-инхибитори, блокери на ангиотензиновите рецептори, beta-блокери, цефалоспорици, phenylbutazone, pyritinol, и thiopronine в случаите на подчертана връзка между момента на прием на медикамента и изявата на пемфигуса.

## 2.3.2 ОБЕКТИВНА ОЦЕНКА

### 2.3.2.1 Общ преглед

Препоръчва се оценка на следните аспекти:

- Оценка на степента на кожно-лигавичното засягане, както и наличните функционални нарушения (дисфагия, дисфония, загуба на телло, нарушение в зрението, диспареуния). Препоръчително е за целите на оценяването, наред с BSA да се прилага една от двете валидирани системи: PDAI или ABSIS, споменати по-горе. В зависимост от стойностите на съответните показатели, заболяването се определя като леко, умерено тежко или тежко (Таблица 1).
- Общо състояние на пациента и придружаващи заболявания:
  - Телесно телло
  - Артериално кръвно налягане
  - Общо състояние, придружаващи заболявания (неоплазми, сърдечно-съдови, мускуло-скелетни, захарен диабет и др.)
- Може да се препоръча да се изследва симптомата на Николски (свличане на епидермиса в незасегнат кожен участък посредством оказване на латерално механично дразнене с пръст) като ориентируващ клиничен диагностичен метод.

### 2.3.2.2 Pemphigus Vulgaris

При pemphigus vulgaris (PV) първоначалната изява обикновено се характеризира с появата на орални лезии: болезнени и персистиращи ерозии по букалната и/или гингивалната мукоза, мекото небце и пода на устната кухина. По-рядко се наблюдават ерозии, засягащи очната, назалната, ларингеалната, езофагеалната, гениталната и ректалната лигавица, които преминават без формиране на цикатрикси и сраствания.

Таблица 1. Тежест на пемфигус въз основа на стойностите на BSA и PDAI.

| Тежест                 | Pemphigus vulgaris                                | Pemphigus foliaceus      |
|------------------------|---|--------------------------|
| Лек                    | BSA < 5%, PDAI ≤ 15<br>ограничени орални лезии    | BSA < 5%, PDAI ≤ 15      |
| Умерено (средно) тежък | BSA > 5%, 15 ≤ PDAI ≤ 45,<br>обширни орални лезии | BSA > 5%, 15 ≤ PDAI ≤ 45 |
| Тежък                  | BSA > 5%, PDAI > 45,<br>обширни лигавични лезии   | BSA > 5%, PDAI > 45      |

Кожната симптоматика, която може да се развие седмици или месеци след появата на първоначалните лигавични промени, се изразява в развитие на хлабави мехури с бистро съдържимо, върху неза-seгната кожа, бързо преминаващи в ерозии.

Лезиите може да са локализиращи или генерализиращи, с предилекция към себорейните области (лице, капилициум, гърди, интерскапуларно) или изложените на механична травма участъци, както и по крайниците.

Заболяването обикновено не се съпровожда от интензивен сърбеж.

Възможно е ангажиране на ноктите и нокътния вал.

#### 2.3.2.2.1. Pemphigus Vegetans

Pemphigus vegetans е рядък подвариант на PV, характеризира се с развитие на верукозни или папиломатозни вегетиращи и/или пустулозни лезии периорифициално или в големите телесни гънки. Представя се под две форми:

- Тип Neumann с наличие на периорифициални вегетации;
- Тип Hallopeau с пустулозни лезии, предимно в големите гънки.

#### 2.3.2.3 Pemphigus Foliaceus

При pemphigus foliaceus (PF) или т. нар. “суперфициален пемфигус”, кожното засягане се изразява в бързопреходни хлабави мехури, преминаващи в повърхностни ерозии, покрити с крусти в себорейните области (лице, капилициум, гърди, интерскапуларно). По правило липсват лигавични лезии.

Към редките суперфициални форми на пемфигус спада и **pemphigus erythematosus (PE)**, познат още като **pemphigus seborrhoicus** или **синдром на Senear-Usher**, при който са налице припокриващи се клинични и имунопатологични белези на pemphigus и кожен lupus erythematosus (LE). Засяга се кожата във фотоекспонираните области, предимно лицето, където лезиите могат да наподобяват характерната за системния LE „пеперуда”.

Възможни са и дисеминирани кожни форми, както при спорадичния, така и при ендемичния фолиацеен пемфигус, т.нар. Бразилски пемфигус („Fogo Selvagem”), Колумбийски пемфигус, Тунизийски пемфигус и др.

**Pemphigus herpeticiformis (PH)** е рядък вариант, който клинично наподобява dermatitis herpeticiformis: наблюдават се херпетиформено групирани везикули върху еритемни уртикоподобни изменения, съпроводени с интензивен сърбеж, който не е характерен за останалите форми на пемфигус.

#### 2.3.2.4. Паранеопластичен пемфигус (Paraneoplastic Pemphigus, pnp) / паранеопластичен автоимунен мултиорганен синдром (Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome, pams)

Този клиничен вариант следва да се подозира в контекста на съпътстваща лимфопрлиферативна неоплазма, най-често неходжкинов лимфом, хронична лимфолевкоза, тимом или болест на Castleman. В някои случаи е възможно симптомите на PNP/PAMS да предхождат диагностицирането на неоплазмата. Този тежък вариант на заболяването е описан също при деца [23].

Лигавичното засягане се представя първоначално с ограничен хейлит и/или улцеративен стоматит, персистиращи болезнени ерозии и изразена дисфагия. Очно засягане под форма на цикатризиращ конюнктивит и кератит, както и генитално ангажиране, са също чести [24]. Евентуалното наличие на фарингеални лезии, както и ангажирането на назалната лигавица и хранопровода може да доведе до фагодиния и гастро-езофагеален рефлукс.

Кожните лезии са с полиморфен характер и могат да наподобяват редица състояния: lichen ruber planus-like, graft versus host disease-like, erythema multiforme-like, bullous pemphigoid-like, или pemphigus vulgaris-like. Палмо-плантарното засягане е често срещано.

Белодробното ангажиране под формата на алвеолит, облитериращ бронхиолит или белодробна фиброза е характерно и животозастрашаващо усложнение [25].

#### 2.3.2.5 IgA пемфигус

Този рядък клиничен вариант е познат под две форми: тип субкорнеална пустулозна дерматоза (subcorneal pustular dermatosis, SPD) и интраепидермален неутрофилен (intra-epidermal neutrophilic, IEN) тип. Клинично се характеризира с поява на пустули върху еритемни плаки по крайниците (SPD) или пустули в периферията на ерозивно-крустозни лезии по трункуса (IEN).

#### 2.3.2.6. ЛЕКАРСТВЕНО-ИНДУЦИРАН ПЕМФИГУС

Лекарствено-индуцирани форми на заболяването са описани най-често след прием на медикаменти, в чиято структура участва тиолова или сулфхидрилна група. Клиничната картина най-често наподобява PF, но може да протече и с клиниката на PV, както и на други по-редки варианти, като PE или PH [26,27]. Лигавиците се засягат по изключение. Към този рядък вариант на пемфигус могат да се

отнесат и изолираните случаи на контактно-индуциран пемфигус от различни химични субстанции (най-вече пестициди), както и случаи, отключени след рентгенова терапия [28,29,30].

## 2.4. ДИАГНОСТИЧНИ ПРОЦЕДУРИ ПРИ ПЕМФИГУС И ДРУГИ НЕОБХОДИМИ ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

**Диагнозата на пемфигуса се базира на 4 критерия:**

- 1) Клинична картина (вж. 2.3)
- 2) Хистопатологична находка
- 3) Директна имунофлуоресценция (ДИФ) върху перилезионален кожен или лигавичен участък
- 4) Имуносерологични изследвания, установяващи наличие на автоантитела, насочени срещу повърхността на епителните клетки (“пемфигусни” антитела) – индиректна имунофлуоресценция (ИИФ) и/или enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) Dsg1 и Dsg3.

Препоръчва се диагностичният алгоритъм (план) да включва следните изследвания:

- Биопсия за хистопатологично изследване от лезия
- Биопсия за ДИФ от видимо непроменен перилезионален участък
- Имуносерологични тестове

### 2.4.1. ХИСТОПАТОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

За целите на рутинното хистопатологично изследване се провежда ексцизионна punch - биопсия с размер 3-5 mm от свежа (с давност от последните 24 ч.) везикула или 1/2 от периферията на налична була и 1/2 перилезионална кожа, която се поставя в 10% разтвор на формалин. Находката е както следва: интраепидермална супрабазална акантолиза при PV или на ниво грануларен слой при PF. При PNP/PAMS са характерни епидермална акантолиза, супрабазални цепки, дискератотични кератиноцити, вакуолна дегенерация на базалните кератиноцити и епидермална екзоцитоза на инфламаторни клетки.

В редки случаи, пробата на Tzanck може да предостави ориентируваща информация в насока на пемфигус, с всички резерви по отношение на нейната диагностична стойност за изключване на субепидермални булозни дерматози.

### 2.4.2. ДИРЕКТНА ИМУНОФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ

Рутинна ДИФ се провежда върху кожна или лигавична биопсия от перилезионален участък, намиращ се на разстояние до 1 cm от налична свежа лезия, поставен в криоспруетка за транспорт в съд

с течен азот, във физиологичен разтвор (0.9% разтвор на NaCl) (доставка до 36 ч.) или в транспортна среда на Michel [31]. Диагностичната находка съответно е отлагане на IgG и/или C3 по повърхността на кератиноцитите в епидермиса/епитела (интерцелуларно отлагане), което може да бъде под формата на тънка линейна интерцелуларна флуоресценция или по-грубо отлагане с прекъснат (грануларен характер) [32]. В редките случаи на IgA пемфигус, интерцелуларно отложените в епидермиса имуноглобулини са съответно от клас IgA.

Интерцелуларното светене понякога се комбинира с линейно отлагане на IgG или C3 по хода на дермо-епидермалната граница (ДЕГ), което може да оговаря на PNP/PAMS, PE, както и при случаи на лекарствено-индуциран пемфигус или при евентуално съчетание на пемфигус и пемфигоид.

## 2.4.3. ИМУНО-СЕРОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2.4.3.1. Индиректна имунофлуоресценция

ИИФ изследването на серума на пациента върху епителен субстрат (човешка кожа, маймунски хранопровод, устна от морско свинче или заек и др.) позволява качествено и количествено установяване на циркулиращи автоантитела, насочени срещу повърхностни антигени на епидермалните кератиноцити. Специфичната, равномерна, мрежовидна епидермална флуоресценция е позната също под названията „рибарска мрежа“, „пчелна пита“ или „пачи крак“ [32].

ИИФ изследване може да се проведе и върху субстрат от рекомбинантни клетъчни линии, експресиращи Dsg 1 и Dsg 3 на повърхността на клетките (Biochip технология) [33].

В случай на атипична находка, суспектна за PNP/PAMS или друга АИБД, е уместно провеждане на допълнителни имунологични тестове, напр. ИИФ върху субстрат от пикочен мехур на плъх и/или имуноблот/имунопреципитация.

### 2.4.3.2. ELISA

Наличието на циркулиращи анти-Dsg1 (PF или PV с кожно-лигавично засягане) и/или анти-Dsg3 IgG автоантитела (PV с изолирано лигавично засягане) се установява посредством Dsg-специфична ELISA, която е положителна в повече от 95% от случаите.

Установена е корелация между стойностите на ELISA и тежестта и/или активността на заболяването (вж. забележката по-горе и прогностичната стойност в случай на рецидив, което подпомага воденете на лечебния процес).

Предвид гореизложеното се препоръчва диагно-

зата на PV/PF да се базира на съвместими клинична картина и хистопатологична находка, в съчетание с позитивна ДИФ и установени циркулиращи пемфигусни антитела.

В случай на негативна ДИФ, се препоръчва повторна биопсия и нова ДИФ.

**2.4.3.3. Диагностика на паранеопластичен пемфигус**

- В случай на атипична клиника (напр. тежък стоматит, лихеноидни или erythema multiforme-like кожни лезии), може да се подозира PNP/PAMS.
- Хистологичното изследване от лезия често показва дискератоза и лихеноиден interface дерматит, успоредно с акантолизата.
- ДИФ може да даде съчетание на интерцелуларното светене в епидермиса с линейарно отлагане на IgG/C3 по хода на ДЕГ.
- ИИФ изследването на серум върху субстрат от пикочен мехур на плъх демонстрира интерцелуларно светене, отговарящо на реактивност спрямо протеини от семейството на плакините.
- Наличието на серумни антитела срещу envoplakin чрез ELISA-anti envoplakin се счита за специфично за PNP/PAMS, тъй като се наблюдава при не повече от 1 % от болните с други АИБД.
- Имуноблот с епидермални екстракти показва наличие на IgG, насочени срещу envoplakin (210 kDa) и periplakin (190 kDa), Dsg3 (130

kDa), и по-рядко Dsg1 (160 kDa), и alpha-2-macroglobulin-like-1 (A2ML-1, 170 kDa). Понякога се установяват анти-desmocollin антитела, обикновено в асоциация с анти-envoplakin антителата.

- Имуноблот с екстракти от кератиноцитни култури открива IgG антитела срещу envoplakin (210 kDa), periplakin (190 kDa), и desmoplakin I/II (210 и 250 kDa).
- Имунореципитацията с кератиноцитни екстракти не се прилага в клиничната практика. Тя би могла да установи IgG автоантитела срещу envoplakin (210 kDa) и periplakin (190 kDa), Dsg3 (130 kDa), Dsg1 (160 kDa), desmocollin, desmoplakins I и II, BP230/BPAG1, plectin (500 kDa), и alpha-2-macroglobulin-like-1 (A2ML-1, 170 kDa).

**2.4.4. ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРЕДИ ЗАПОЧВАНЕ НА СИСТЕМНА КОРТИКОСТЕРОИДНА ИЛИ ИМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПИЯ**

Препоръчва се преди началото на лечението да се изследват както рутинни параклинични показатели, така и някои специфични такива при селектирани пациенти и предстоящи специфични терапии. При РЕ е уместно допълнително изследване на антинуклеарни антитела (Antinuclear antibodies, ANA). В изключително редките случаи на фамилен пемфигус може да се търси наличието на генетично предразположение у пациентите и техни здрави родственици посредством изследване на Human Leucocyte Antigens (HLA) (Таблица 2) [34].

Таблица 2. Препоръчителни изследвания преди началото на терапията на пемфигус.

| В общите случаи       | При селектирани пациенти | При специфични терапии  |
|-----------------------|--------------------------|---|
| ПКК с ДКК, СУЕ, урина | Ро-графия на бял дроб    | Azathioprine: thiopurine methyltransferase (TPMT)                           |
| АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ   | ЕХО коремно органи       | Dapsone: glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6PD), билирубин, ретикулоцити |
| Креатинин             | PPD, Квантиферонов тест  | IVIg: ниво на IgA   |
| Кр. захар             | Остеодензитометрия       | Anti-CD20: изключване на активни инфекции                                   |
| Електролити           | Консултация с офталмолог |   |
| Общ белтък, албумин   | Тест за бременност       |   |
| HBsAg, HCV, HIV       | ANA, HLA                 |   |

## ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. ЦЕЛ НА ЛЕЧЕНИЕТО

Основната цел на лечението е контрол и обратно развитие на булозните кожни и/или лигавични лезии, както и минимизиране, доколкото това е възможно, на страничните ефекти от лечението.

Лечението цели:

- епителизиране на булозно-ерозивните промени и изчезване на функционалните нарушения, свързани със заболяването;
- предотвратяване/ограничаване на рецидивите;
- подобряване на качеството на живот на пациентите;
- ограничаване на страничните ефекти, свързани с дългосрочното кортикостероидно и имunosупресивно лечение.

### 3.2. ДЕФИНИРАНЕ НА ПОНЯТИЯТА, КАСАЕЩИ ЕВОЛЮЦИЯТА НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Препоръчва се приложението на следните дефиниции, касаещи еволюцията на пемфигус: [35]

- **Контрол на заболяването** (control of disease activity, CDA): времето, в което спира появата на нови лезии, а наличните такива започват да преминават;
- **Край на фазата на консолидация** (end of consolidation phase, ECP) или морбистаза: настъпва, когато няма поява на нови лезии за период от минимум две седмици, приблизително 80% от лезиите са преминали; това е времето, когато повечето клиницисти пристъпват към редуциране на кортикостероидната доза;
- **Пълна ремисия с терапия** (complete remission on therapy): пълна ремисия с терапия е налична при отсъствие на нови или налични стари лезии, докато пациентът приема минимална терапия;
- **Пълна ремисия без терапия** (complete remission off therapy): пълна ремисия без терапия е налична при отсъствие на нови и/или налични преди лезии, докато пациентът не приема никаква системна терапия в продължение на поне два месеца;
- **Рецидив**: поява на  $\geq 3$  нови лезии/месец, които не преминават спонтанно за период от 1 седмица или разширяване на съществуващите лезии при пациенти, които преди са постигнали контрол на заболяването;
- **Минимална терапия**: prednisolone (или еквивалент)  $\leq 10$  mg/ден и/или минимална адювантна терапия за последните 2 месеца.

### 3.3. СПЕЦИАЛИСТИ, АНГАЖИРАНИ В ЛЕЧЕНИЕТО

Първоначалната обработка, диагностика и лечение на болните с изявена клиника обикновено изисква хоспитализация в дерматологична клиника/отделение, която продължава до постигане на клиничен контрол на заболяването.

При по-леките клинични форми на пемфигус, допълнителните диагностични тестове и клинично проследяване могат да се провеждат, както в стационарни, така и в амбулаторни условия.

Цялостната грижа се координира от дерматолога в референтния център в съдействие с амбулаторен дерматолог, общо-практикуващ лекар и други медицински специалисти от референтния център и/или на регионален принцип [36].

Медицинските специалисти, които участват в този процес са идентични с посочените при първоначалната оценка на болните (вж. т. 2.2).

По изключение заболяването може да се развие в детска възраст [37,38,39]. Независимо от относително доброкачествения ход на ювенилния пемфигус, следва да се осигури наблюдение от мултидисциплинарен екип, влючващ референтен център, педиатрична дерматологична клиника или педиатър предвид специфичните особености на посочената възрастова група.

### 3.4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ

Изборът на терапевтичен клас от първа или втора линия, както и съответните дози зависят от редица фактори, свързани с клиничния вариант, активността на заболяването, тежестта на кожно-лигавичното засягане, наличието на съпътстваща патология и евентуални противопоказания, както и от други фармако-икономични корелации (Таблица 3). Препоръчаните терапевтични средства и схеми са съобразени с последните препоръки на водещи специалисти в областта на АИБД [40,41].

#### 3.4.1 ПЪРВА ЛИНИЯ ТЕРАПЕВТИЧНИ СРЕДСТВА

- **Системна кортикостероидна терапия с prednisone (prednisolone) 0.5 -1.5 mg/kg/ден или еквивалентен кортикостероид** (Приложение 4).

Специалистите трябва да следят за странични ефекти, относителни или абсолютни противопоказания за системна кортикостероидна терапия.

Повлияването и контролът на PF обикновено настъпва по-бързо, отколкото при PV.

Употребата на депо-кортикостероидни медикаменти не се препоръчва и не се допуска.

При непостигане на първоначален контрол на активността на заболяването в рамките на 2-4 седмици от началото на терапията, се препоръчва покачване на кортикостероидната доза до 2.0 mg/kg (Таблица 4) [31,32].

С цел намаляване на риска от странични ефекти, кортикостероидната терапия обикновено се прилага в комбинация със „стероид спестяващ“ имunosупресор (azathioprine 1.0 - 2.5 mg/kg/ден, mycophenolate mofetil 2.0 g/ден или mycophenolate sodium 1440 mg/ден). Това е особено приложимо в случаите на планирана дългосрочна кортикостероидна терапия (> 4 месеца) или невъзможност за редуция на дозата под 10.0 mg/ден.

• **Anti-CD20 моноклонално антитяло (rituximab)**

Прилага се под формата на две инфузии от 1.0 g на интервал от две седмици, в комбинация със системен кортикостероид (prednisone 1.0 mg/kg/ден) в прогресивно намаляващи дози с цел спиране на кортикостероидната терапия след 6 месеца.

**При пациенти, които са постигнали пълна ремисия с/без терапия на 6-ти месец** и първоначално са имали клиника на тежък пемфигус и/или все още имат високи титри анти-Dsg антитела на 3-ти месец, може да се има предвид прилагане на инфузия от 500 mg или 1.0 g rituximab на шести месец. Оптималната доза (500 mg до 1.0 g) все още е дискутабилна.

**При пациенти, непостигнали пълна ремисия с/без терапия на 6-ти месец**, може да се препоръча прилагане на две инфузии rituximab от 1.0 g на интервал от две седмици (2.0 g общо).

**При пациенти, постигнали пълна ремисия на фона на лечение или без лечение**, се препоръчва провеждане на еднократна инфузия rituximab 500 mg на 12-ти месец и още една инфузия от 500 mg на 18-ти месец, в частност при болни с все още положителни анти-Dsg антитела.

Мониторингът на циркулиращите анти-Dsg антитела посредством ELISA е необходимо да се извършва поне на всеки 6 месеца.

Може да се има предвид провеждане на допълнителни инфузии rituximab като поддържащо лечение след 18-ти месец при пациенти с наново повишени титри анти-Dsg антитела след първоначалното им негативиране, последвало първите инфузии на rituximab [42].

• **Адювантни имunosупресори/цитостатици**

При липса на rituximab или противопоказания за приложението му, основните имunosупресори, прилагани на първо място в лечението на пемфигус са: [43]

- **Azathioprine** (1.0 - 2.5 mg/kg/ден). Препоръчва се начална доза през първата седмица от 50 mg/ден за изключване на реакция на идиосинкразия (в случай на такава следва незабавно спиране на приема) и последващо покачване до желаната доза. Макар че не може да предскаже развитие на идиосинкратични реакции, активността на ензима тиопурин метил трансфераза

(thiopurine methyl transferase, TPMT) следва да се изследва преди лечението предвид факта, че дозирането на препарата зависи от активността на TPMT [34,44].34. Най-общо, пациенти с пемфигус и висока активност на TPMT прилагат обичайната доза azathioprine (до 2.5 mg/kg/ден), пациенти със средна или ниска активност на ензима следва да получат по-ниска поддържаща доза (до 0.5-1.5 mg/kg/ден в зависимост от нивото на активност на TPMT), а при тези с липсваща активност на ензима, следва да не се прилага azathioprine.

- **Mycophenolate mofetil** (MMF, 2.0 g/ден) или mycophenolic acid (1440 mg/ден). При прием на MMF, следва дневната доза да се покачва с 1 капсула (500 mg) седмично до достигане на 2.0 g/ден с цел по-добър гастро-интестинален толеранс [45].
- **Cyclophosphamide** (p.o. 50 mg/ден или i.v. 500-750 mg/месец) може да се има предвид като средство на трета линия при резистентни форми на пемфигус предвид неговите потенциални тежки странични действия.

### 3.4.2. ВТОРА ЛИНИЯ ТЕРАПЕВТИЧНИ СРЕДСТВА

- **Интравенозни имуноглобулини (IVIG):** 2.0 g/kg/цикъл в 2-5 последователни дни на всеки 4 седмици [46]. Лечението може да се проведе също и в рамките на няколко дни с цел избягване на оплаквания като гадене и главоболие. Асептичният менингит е рядко, но тежко усложнение на лечението с IVIG, за което трябва да се следи насочено, особено при пациенти с чести мигренозни пристъпи. Макар и рядко срещана, пълната IgA недостатъчност е противопоказание за прилагане на IVIG.
- **Интравенозни кортикостероидни пулсове:** methylprednisolone 0.5 - 1.0 g/ден или dexamethasone 100 mg/ден за 3 последователни дни в първоначални интервали от 3-4 седмици.
- **Имуноадсорбция:** минимум 2 цикъла за период от 3-4 последователни дни, проведени през 4 седмици. Противопоказанията включват тежки системни инфекции, сериозни сърдечно-съдови проблеми, свръхчувствителност срещу компоненти на имуноадсорбционната колона, лечение с АЦЕ-инхибитори и изразена хеморагична диатеза.
- **Dapsone:** начало с 50 до 100 mg/ден, и последващо покачване до 1.5 mg/kg според степента на клиничния отговор. Приложението на Dapsone обикновено се комбинира с локални кортикостероиди (ЛКС) (клас III, IV).

Таблица 3. Препоръчителни терапевтични схеми в зависимост от вида и тежестта на пемфигус.

| ЛЕК ПЕМФИГУС                   |   |   |
|--------------------------------|---|---|
|                                | <i>Pemphigus vulgaris</i>   | <i>Pemphigus Foliaceus</i>  |
| 1 <sup>ва</sup> линия          | <p><b>Prednisone 0.5-1.0 mg/kg/ден</b> с/без azathioprine 2.0 mg/kg/ден, мусcophenolate mofetil 2.0 g/ден или мусcophenolate sodium 1440 mg/ден</p> <p>или</p> <p><b>Rituximab</b> (2x1.0g на интервал от 2 седмици) с/без prednisone 0,5 mg/kg/ден с бърза редукция на дозата и спиране на кортикостероида след 3-4 месеца</p>   | <p><b>Dapsone 50-100 mg/ден</b>, до 1.5 mg/kg + ЛКС (клас III, IV).</p> <p>или</p> <p><b>ЛКС</b> (клас III, IV) самостоятелно при единични лезии</p> <p>или</p> <p><b>Prednisone 0.5-1.0 mg/kg/ден</b></p> <p>или</p> <p><b>Rituximab</b> (2 x 1.0 g на 2 седмици) с/без локални кортикостероиди или prednisone 0,5 mg/kg/ден р.о. с бърза редукция и спиране на кортикостероида след 3-4 месеца.</p>   |
| 2 <sup>ра</sup> линия          | <p><b>Rituximab</b> (2x1.0 g в интервал от 2 седмици) с бърза редукция на prednisolone и спиране след 3-4 месеца – при първоначално лечение с prednisone/ prednisolone 0.5-1.0 mg/kg/ден и налични активни лезии, или при странични ефекти от кортикостероидите или противопоказания за конвенционални имunosупресори, с (+) анти-Dsg3 Ат и влошено качество на живот (ABQOL, DLQI)</p> <p><b>Покачване на дозата на prednisone/ prednisolone до 1 mg/kg/ден</b> - за пациенти, лекувани първоначално с prednisone/ prednisolone 0.5-1.0 mg/kg/ден в комбинация с rituximab и налични активни лезии</p>   | <p><b>Rituximab</b> (2 x 1.0 g на 2 седмици) с/без prednisone 0,5 mg/kg/ден с бърза редукция и спиране на кортикостероида след 3-4 месеца - за пациенти, лекувани с dapsone и/или локални кортикостероиди, с персистиращи лезии, (+) анти-Dsg1 Ат и значително засегнато качеството на живот (според ABQOL или DLQI).</p> <p>или (при противопоказания/липса на rituximab)</p> <p><b>Prednisone 0.5-1.0 mg/kg/ден</b> с/без azathioprine (1.0-2.5 mg/kg/ден), или мусcophenolate mofetil 2g/ден или мусcophenolate sodium 1440 mg/ден.</p>  |
| УМЕРЕНО ТЕЖЪК И ТЕЖЪК ПЕМФИГУС |   |   |
|                                | <i>Pemphigus vulgaris</i>   | <i>Pemphigus Foliaceus</i>  |
| 1 <sup>ва</sup> линия          | <p><b>Prednisone 1.0-1.5 mg/kg/ден</b> с/без azathioprine 1.0-2.5 mg/kg/ден, мусcophenolate mofetil 2.0 g/ден или мусcophenolate sodium 1440 mg/ден, особено при висок риск от странични ефекти от кортикостероидното лечение, или невъзможност за приложение на rituximab</p> <p><b>Rituximab:</b> 2 x 1.0 g на интервал от 2 седмици (2.0 g общо) + prednisone 1mg/kg/ден в прогресивно намаляващи дози с цел спиране на кортикостероидната терапия след 6 месеца</p> <p>Поддържащо лечение с Rituximab:</p> <p><b>На 6-ти месец след 1ви цикъл:</b><br/>при пълна ремисия с/без терапия</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab 500 mg – 1.0 g</li> </ul> <p>при липса на пълна ремисия с/без терапия, повторен цикъл</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab 2 x 1.0 g на интервал 2 седмици (2.0 g общо)</li> </ul> <p><b>На 12/18-ти месец след 1ви цикъл:</b><br/>пълна ремисия на/без лечение</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab 500 mg на 12-ти месец еднократно</li> <li>• Rituximab 500 mg на 18-ти месец при (+) анти-Dsg антитела</li> </ul> | <p><b>Prednisone 1.0-1.5 mg/kg/ден</b> с/без azathioprine 1.0-2.5 mg/kg/ден, мусcophenolate mofetil 2.0 g/ден или мусcophenolate sodium 1440 mg/ден, особено при висок риск от странични ефекти от кортикостероидното лечение, или невъзможност за приложение на rituximab</p> <p><b>Rituximab:</b> 2 x 1.0 g на интервал от 2 седмици (2.0 g общо) + prednisone 1mg/kg/ден в прогресивно намаляващи дози с цел спиране на кортикостероидната терапия след 6 месеца</p> <p>Поддържащо лечение с Rituximab:</p> <p><b>На 6-ти месец след 1ви цикъл:</b><br/>при пълна ремисия с/без терапия</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab 500 mg – 1.0 g</li> </ul> <p>при липса на пълна ремисия с/без терапия, повторен цикъл</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab 2 x 1.0 g на интервал 2 седмици (2.0 g общо)</li> </ul> <p><b>На 12/18-ти месец след 1ви цикъл:</b><br/>пълна ремисия на/без лечение</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab 500 mg на 12-ти месец еднократно</li> <li>• Rituximab 500 mg на 18-ти месец при (+) анти-Dsg антитела</li> </ul> |
| 2 <sup>ра</sup> линия          | <p><b>IVIГ</b> 2.0 g/kg/цикъл в 2-5 последователни дни на всеки 4 седмици</p> <p><b>Кортикостероидни пулсове i.v.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- methylprednisolone 0.5 – 1.0 g/ден</li> <li>- dexamethasone 100 mg/ден в 3 последователни дни на интервали от 3-4 седмици</li> </ul> <p><b>Имуноадсорбция</b> - поне 2 цикъла за 3-4 последователни дни на интервали от 4 седмици</p>   | <p><b>IVIГ</b> 2.0 g/kg/цикъл в 2-5 последователни дни на всеки 4 седмици</p> <p><b>Кортикостероидни пулсове i.v.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- methylprednisolone 0.5 – 1.0 g/ден</li> <li>- dexamethasone 100 mg/ден в 3 последователни дни на интервали от 3-4 седмици</li> </ul> <p><b>Имуноадсорбция</b> - поне 2 цикъла за 3-4 последователни дни на интервали от 4 седмици</p>   |



Таблица 4. Терапевтично поведение при непостигане на първоначален контрол след 2-4 седмици.

| Първоначално лечение                          | Корекция в терапията   |
|---|--|
| <b>Rituximab и prednisone</b>                 | ↑ дозата на <b>prednisone</b> до 1.5 mg/kg/ден<br><i>или</i><br>пулс <b>methylprednisolone</b> 0.5-1.0 g/ден или <b>dexamethasone</b> 100 mg/ден - 3 дни през интервал от 3-4 седмици  |
| <b>Монотерапия с prednisone 1.0 mg/kg/ден</b> | ↑ дозата на <b>prednisone</b> до 1.5 mg/kg/ден + <b>rituximab</b> 2x1.0 g<br><i>или</i><br>добавяне на имunosупресор (цитостатик) <b>azathioprine</b> 1.0-2.5 mg/kg/ден <i>или</i> <b>mycophenolate mofetil</b> 2.0 g/ден <i>или</i> <b>mycophenolate sodium</b> 1440 mg/ден   |
| <b>Монотерапия с prednisone 1.5 mg/kg/ден</b> | добавяне на <b>Rituximab</b> (2 x 1.0 g)<br><i>или</i><br>добавяне на имunosупресор (цитостатик) <b>azathioprine</b> 1.0-2.5 mg/kg/ден <i>или</i> <b>mycophenolate mofetil</b> 2.0 g/ден <i>или</i> <b>mycophenolate sodium</b> 1440 mg/ден<br><b>cyclophosphamide</b> се прилага по-рядко предвид потенциалните му тежки странични ефекти |

### 3.4.3. ДОПЪЛНИТЕЛНИ СРЕДСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ

- Интралезионални кортикостероиди (triamcinolone acetonide) могат да се имат предвид при наличие на изолирани орални или кожни лезии.
- Локална адювантна терапия със свръхмощни кортикостероиди (clobetasol propionate, triamcinolone acetonide gel), приложени върху орални ерозии в комбинация със системна терапия, може да се има предвид при някои болни [47,48].
- Локални калциневринови инхибитори (Tacrolimus) при лигавично засягане.
- Бани/вани с антисептични разтвори като chlorhexidine или калиев перманганат се препоръчват при пациенти с обширни кожни лезии.
- Препоръчва се покриване на ерозиите с незалепващи (неадхезивни) марлени превръзки или компреси, както и приложение на емолиенти/линименти.
- Аналгетици (paracetamol, metamizol и опиоидни аналгетици) се препоръчват при нужда.
- Гелове с локален анестетик могат да се прилагат върху лигавичните повърхности.
- Необходима е адекватна стоматологична грижа и устна хигиена. Сериозна дентална хирургия, напр. поставяне на дентални импланти, не са препоръчителни до преминаване на оралните лезии.
- Определен диетичен режим, изготвен с помощта на специалисти по храненето, се

препоръчва в случаите на малнутриция, свързана с оралното засягане или системната кортикостероидна терапия.

### 3.4.4. НЕОБХОДИМИ МЕРКИ ПРИ ПРОДЪЛЖИТЕЛНА КОРТИКОСТЕРОИДНА ТЕРАПИЯ

Препоръчва се редовен контрол за развитие на стероиден диабет или влошаване на предшестваш такъв и съответните медикаментозни корекции след консултация с ендокринолог.

Препоръчва се прилагане на Vitamin D и калций в началото на кортикостероидната терапия с оглед профилактика на остеопорозата.

Препоръчва се назначаване на бифосфонати (напр. alendronate, risedronate) при пациенти с повишен риск от развитие на остеопороза (постменопаузални жени, мъже > 50 години, пациенти с начална остеопороза [49]).

Може да се има предвид провеждане на офталмологични прегледи по време на системното кортикостероидно лечение с оглед регистриране и/или контрол на катаракта, глаукома или други усложнения.

Препоръчва се употребата на системни и локални антимиотици, антивирусни или антибиотични препарати при наличие на съответна клиника. В това отношение, особено внимание изисква риска от усложняване на клиничната картина на болестта от херпес-вирусни инфекции. [50].

Може да се има предвид приложение на H2-блокери или инхибитори на протонната помпа с цел профилактика на стомашна/дуоденална

язва. Предвид недостатъчната информация по въпроса, решението следва да се индивидуализира, например в случаите когато е налице допълнително приложение на нестероидни противовъзпалителни средства [51].

Препоръчва се при необходимост на пациента да се предложи психологична помощ и да се следи за развитие на депресия, нерядко свързана с кортикостероидното лечение.

Може да се има предвид провеждане на консултация с невролог и/или кинезитерапевт при наличие на изразена миопатия в резултат на продължителната кортикостероидна терапия, което да наложи съответна медикаментозна корекция или двигателна рехабилитация.

### 3.4.5. ВАКСИНАЦИИ

Адювантната имunosупресивна терапия и приложението на rituximab са противопоказание за използване на живи ваксини.

Препоръчва се пациентите, приемащи системни кортикостероиди или имunosупресивни агенти да се ваксинират срещу сезонен грип, H1N1 вирус, тетанус и пневмокок. Нивото на защита, обаче, не е сигурно по време на системната имunosупресия.

## МОНИТОРИРАНЕ

Пемфигусът често протича хронично-рецидивиращо, което изисква активно проследяване на клиничната симптоматика и на потенциалните странични ефекти, свързани с продължителното имunosупресивно лечение. В тези случаи е необходим мултидисциплинарен подход.

### 4.1. ЦЕЛИ

Целта на мониторирането е да се оцени ефикасността и безопасността на лечението, да се планира внимателно редукция на дозите на иму-

носупресивната терапия, продължителността на провеждане на поддържащата терапия или нейното прекратяване.

#### 4.1.1. ПОДХОД СЛЕД ПОСТИГАНЕ НА ФАЗАТА НА КОНСОЛИДАЦИЯ

Препоръчва се редуциране на системните кортикостероиди през следващите 4-6 месеца, в случай че лечението се комбинира с rituximab (Таблица 5).

След последния месец на кортикостероидното лечение (0.1 mg/kg/ден), поведението не е точно дефинирано. Налице са три възможности: а) спиране на кортикостероидното лечение след провеждане на АСТН тест; б) бавна редукция (mg по mg); в) поддържане на минимални дози кортикостероид (обикновено между 3.0 и 6.0 mg/ден), особено при пациенти с персистиращи високи нива на циркулиращите анти-Dsg антитела.

При прилагане на системни кортикостероиди без rituximab се препоръчва редукция на стероида според клиничния отговор.

Следните схеми на редукция могат да бъдат приложени: намаляване на дозата на prednisone/prednisolone с 10% на всеки 3 седмици до 15 mg/ден; след достигане на 15 mg/ден, редукция с 1.0 mg на всеки 3 до 4 седмици. Може да се препоръча дори по-бавно намаляване на prednisolone, особено при стойности на анти-Dsg 1 > 50 RU/ml (ситуация с повишен риск от рецидив) или персистиращи високи титри антитела, установени чрез ИИФ. Наличието на високи нива на анти-Dsg1 антитела посредством ELISA има положителна предиктивна стойност за кожен рецидив, докато персистирането на анти-Dsg3 IgG не винаги е белег за бъдещ рецидив с лигавично засягане (освен при стойности > 130 RU/ml [42].42

#### 4.1.2. ЛЕЧЕНИЕ НА РЕЦИДИВ

Терапевтичното поведение при възникване на рецидив се определя от момента на появата му и първоначално приложеното лечение (Таблица 6).

Таблица 5. Примерен режим на редукция на системните кортикостероиди.

| Период  | Лек пемфигус  | Умерен/тежък пемфигус |
|---------|---------------|-----------------------|
| Месец 1 | 0.5 mg/kg     | 1.0 mg/kg             |
| Месец 2 | 0.3 mg/kg     | 0.75 mg/kg            |
| Месец 3 | 0.2 mg/kg     | 0.5 mg/kg             |
| Месец 4 | +/- 0.1 mg/kg | 0.3 mg/kg             |
| Месец 5 | -             | 0.2 mg/kg             |
| Месец 6 | -             | 0.1 mg/kg             |

Таблица 6. Лечение на рецидив на пемфигус.

| При първоначално лечение с rituximab и системен кортикостероид   | При пациенти, при които не е прилаган rituximab   |
|--|---|
| <p>- покачване на дозата на пероралния кортикостероид при рецидив в периода на редукция на дозата на prednisone между месец 0 и 4</p> <p>- втори курс с 2.0 g rituximab при рецидив в периода на редукция на дозата на prednisone между месец 4 и 6. При тези условия не се провежда поддържаща инфузия на rituximab на 6-ти месец</p> <p>- при възникване на рецидив след спиране на prednisone (след инфузията на rituximab на 6-ти месец), са възможни няколко терапевтични схеми</p> | <p>- rituximab (1.0 g на 2 седмици) в случай, че рецидивът възникне при редуциране на кортикостероида</p> <p>- покачване на дозата на кортикостероида и добавяне на azathioprine (1.0-2.5 mg/kg/ден), mycophenolate mofetil (2.0 g/ден) или mycophenolate sodium (1440 mg/ден) до постигане на контрол на заболяването преди ново редуциране на системния кортикостероид - при наличие на противопоказания за лечение с rituximab или в случаите, когато rituximab не е наличен</p> |

#### 4.2. ПЕРИОД И ВИД НА КОНСУЛТАЦИИТЕ

Оценката на ефективността от лечението основно се базира на клиничната картина.

Честотата на клиничния и лабораторен мониторинг следва да се адаптира към:

- Клиничното състояние на пациента;
- Тежестта и хода на заболяването по време на лечението, използвайки клиничните скали (PDAI или ABSIS );
- Вида на прилаганото лечение (проследяване, поносимост, странични ефекти).

Контролните прегледи се препоръчват на всеки 2-4 седмици до постигане на контрол на заболяването.

Впоследствие, контролните прегледи следва да се провеждат на всеки 4-8 седмици до спиране на кортикостероидното лечение.

След това, контролните прегледи се препоръчва да се провеждат на всеки 8-16 седмици до пълна ремисия при липса на активно лечение (off therapy) и негативиране на серумните анти-Dsg антитела.

##### 4.2.1. Клиничен преглед

Клиничното проследяване е идентично с проведената първоначална оценка и следва да уточни:

Дали е постигнат клиничен контрол на заболяването (наличие на лигавични, кожно-лигавични или само кожни лезии);

Дали са налични странични ефекти от лечението, съответно:

- Диабет, хипертония, сърдечна недостатъчност (кортикостероиди);
- Респираторни проблеми, анемия, хепатит (dapsonе);
- Инфекции, особено респираторни, чернодробни (кортикостероиди, имunosупресори);
- Психични отклонения (кортикостероиди);
- Миопатия, остеопороза, аваскуларни костни некрози, глаукома, катаракта (кортикостероиди);

- Хематологични отклонения, напр. левкопения (имunosупресори).

##### 4.2.2. СЕРОЛОГИЧНО МОНИТОРИРАНЕ НА АКТИВНОСТТА НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Препоръчва се определяне на нивата на серумните автоантитела при започване на лечението, след 3 месеца, и на интервал от 3-6 месеца, следвайки еволюцията на заболяването, или в случай на рецидив, посредством ELISA анти-Dsg1 и/или Dsg3 IgG.

В случай на невъзможност за провеждане на ELISA се използва ИИФ върху субстрат маймунски хранопровод или Dsg 1/3-експресиращи клетки.

В заключение, серумните концентрации на IgG автоантителата срещу Dsg1 и в по-малка степен срещу Dsg3, корелират с клиничната активност на пемфигуса и могат да са в помощ при вземането на решения относно терапията.

#### 4.3. ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ НА ТЕРАПИЯТА

Възможностите за преустановяване на лечението се базират основно на клиничната симптоматика в комбинация с резултатите от Dsg ELISA и/или ИИФ.

Към прекъсване на системната кортикостероидна терапия може да се пристъпи след провеждане на изследване на адренкортикотропния хормон (ACTH) при пациенти в пълна ремисия, които са на минимална терапия (prednisolone или еквивалент  $\leq 10$  mg/ден) и негативни анти-Dsg антитела.

Препоръчва се преустановяване на адювантната терапия 6-12 месеца след постигане на пълна ремисия.

#### 4.4. ВЪЗМОЖНИ ПОСЛЕДСТВИЯ

Пемфигусът може да причини трайни усложнения/увреждания предвид засягането на кожата и всички видими лигавици, но също така и във връзка със страничните ефекти от лечението. Това, от

своя страна, може да наложи насочване на пациента за оценка на трудоспособност или степен на инвалидизация (явяване на ТЕЛК комисия, трудоустрояване, пенсиониране по болест), както и търсене на помощ от съответните институции и центрове.

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА

### 5.1. ПРЕПОРЪКИ ЗА ПАЦИЕНТА

Препоръчва се пациентите и техните семейства да бъдат информирани относно заболяването, неговия клиничен ход, прогноза, лечение, белези за рецидив, възможни странични ефекти от прилаганото лечение.

Писмена информация е предоставена на страниците на БДД и други професионални и пациентски организации, посочени по-долу.

Препоръчва се пациентите да избягват прием на медикаменти, които потенциално могат да индуцират пемфигус като АСЕ-инхибитори (captopril), блокери на ангиотензиновите рецептори, beta-блокери, пеницилини, цефалоспорини, nifedipin, нестероидни противовъзпалителни (indomethacin, piroxicam), phenylbutazone, pyritinol, thiopronine и rifampicin [52].

Може да се препоръча на пациентите да се информират своевременно относно други потенциални рискови фактори, в т.ч. манипулации и оперативни интервенции, инфекции, експозиция на УВ- или други лъчения, контакт с различни химични субстанции (като пестициди, градински материали) и др [53].

Диетичен режим се препоръчва, особено при високодозова и продължителна кортикостероидна терапия, както и при наличие на метаболитни отклонения или заболявания. Може да се препоръча избягване или намалена консумация на храни, съдържащи алилови съединения (чесън, лук, праз), изотиоцианати (хрян, броколи и др.), феноли (кашу и др.) и танини (чай, червено вино, горски плодове), за които в литературата има единични наблюдения за връзка със заболяването [54,55]. Съществуват редица съобщения за влошаване на пемфигус при бременност, поради което репродуктивните планове при пациент(ки) във фертилна възраст следва да се преценяват внимателно и да се обсъждат с лекуващия екип [56].

### 5.2. РОЛЯ НА ПАЦИЕНТСКИТЕ ОРГАНИЗАЦИИ

Препоръчва се болните да получат информация относно съществуващите пациентски организации за пемфигус (5.3), чиято цел е да промотират познаването на заболяването, да подсигурият комфорт и споделяне на опит от пациентите по отношение на ежедневието, както и да подпомагат разпространява-

нето на информацията. Взаимодействието между пациентите, пациентските организации и медицинските специалисти би могло да допринесе за по-добър общ контрол над заболяването. Наред с това пациентите се информират за наличните референтни центрове, достъпните социални услуги и евентуалните възможности за финансова подкрепа.

### 5.3. СПИСЪК НА ПАЦИЕНТСКИТЕ ГРУПИ И ОРГАНИЗАЦИИ, АНГАЖИРАНИ С ПЕМФИГУС

International Pemphigus and Pemphigoid foundation: [www.pemphigus.org](http://www.pemphigus.org)

Association Pemphigus Pemphigoïde-France: [www.pemphigus.asso.fr](http://www.pemphigus.asso.fr)

Pemphigus Vulgaris Network: [www.pemphigus.org.uk](http://www.pemphigus.org.uk)

Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfegruppe e. V.: [www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de](http://www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de)

Associazione Nazionale Pemfigo/Pemfigoide Italy: [www.pemfigo.it](http://www.pemfigo.it)

Netwerk Nederland Pemphigus en Pemfigoïd: [www.pemphigus.nl](http://www.pemphigus.nl)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимизирането на грижите за болните от пемфигус изисква комплексен подход в оценката на тяхното състояние, приложение на комбинация от рутинни и специфични лабораторни методи, разнообразни и донякъде индивидуализирани терапевтични подходи, както и множество профилактични мероприятия. За постигането на тези цели е важно обособяването на експертни референтни центрове за мултидисциплинарна грижа за пациентите, както и активен обмен на познание и опит между експертните центрове, с цел постигане на качествено медицинско обслужване и повишаване качеството на живот на пациентите.

Изработеният консенсус за диагностика и лечение на пемфигус цели да предложи на дерматологичната общност препоръки относно най-честите ситуации от практиката, без да е възможно да се разгледат детайлно всички редки подварианти на заболяването. Препоръките на БДД и експертната група по булозни дерматози са изцяло съобразени с локалните регулаторни органи/документи и наличните терапевтични и икономически реалности, но наред с това те отразяват съвременните схващания на медицинската наука и международната дерматологична общност относно оценката и контрола на пемфигус.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

**Приложение 1. PDAI**

**Pemphigus Disease and Area Index**

| <b>Кожа</b>           |  | <b>Активни лезии</b>       | <b>Остатъчни лезии</b>                     |
|-----------------------|--|----------------------------|--|
| Анатомична област     | Ерозии/були или новопоявил се еритем   |                            | Постлезионелна хиперпигментация или еритем |
|                       | <b>0</b> липса   | Брой лезии ако са $\leq 3$ | <b>0</b> липса                             |
|                       | <b>1</b> 1-3 лезии, не повече от една >2 см в диаметър, нито една >6 см в диаметър |                            | <b>1</b> наличие                           |
|                       | <b>2</b> 2-3 лезии, минимум две >2 см в диаметър, нито една >6 см в диаметър       |                            |  |
|                       | <b>3</b> >3 лезии, нито една >6 см в диаметър                                      |                            |  |
|                       | <b>5</b> >3 лезии и/или поне една >6 см в диаметър                                 |                            |  |
|                       | <b>10</b> >3 лезии и/или поне една лезия >16 см в диаметър или цялата област       |                            |  |
| Уши                   |  |                            |  |
| Нос                   |  |                            |  |
| Лице (др. области)    |  |                            |  |
| Шия                   |  |                            |  |
| Гърди                 |  |                            |  |
| Корем                 |  |                            |  |
| Гръб и глутеуси       |  |                            |  |
| Мишници и предмишници |  |                            |  |
| Ръце                  |  |                            |  |
| Крака                 |  |                            |  |
| Ходила                |  |                            |  |
| Гениталии             |  |                            |  |
| <b>Резултат</b>       | <b>/ 120</b>   |                            | <b>/ 12</b>                                |

**Скалп**

| Скалп           | Ерозии/були или новопоявил се еритем | Брой лезии ако са $\leq 3$ | Постлезионелна хиперпигментация или еритем |
|-----------------|--------------------------------------|----------------------------|--|
|                 | <b>0</b> липса                       |                            | <b>0</b> липса                             |
|                 | <b>1</b> в един квадрант             |                            | <b>1</b> наличие                           |
|                 | <b>2</b> два квадранта               |                            |  |
|                 | <b>3</b> три квадранта               |                            |  |
|                 | <b>4</b> обхваща целия скалп         |                            |  |
|                 | <b>10</b> поне една лезия >6 см      |                            |  |
| <b>Резултат</b> | <b>/ 10</b>                          |                            | <b>/ 1</b>                                 |

**Лигавици**

| Анатомична област   | Ерозии/були  |                            |
|---------------------|--|----------------------------|
|                     | <b>0</b> липса<br><b>1</b> 1 лезия<br><b>2</b> 2-3 лезии<br><b>5</b> >3 лезии или 2 лезии >2 см<br><b>10</b> цялата област | Брой лезии ако са $\leq 3$ |
| Очи                 |  |                            |
| Нос                 |  |                            |
| Букална мукоза      |  |                            |
| Твърдо небце        |  |                            |
| Меко небце          |  |                            |
| Горни венци         |  |                            |
| Долни венци         |  |                            |
| Език                |  |                            |
| Под на устна кухина |  |                            |
| Лабиална мукоза     |  |                            |
| Заден фаринкс       |  |                            |
| Аногенитална        |  |                            |
| <b>Резултат</b>     | <b>/ 120</b>   |                            |

**Общ резултат за активни лезии**

**/ 250**

(активни лезии по кожа + скалп + лигавици)

**Общ резултат за остатъчни лезии**

**/ 13**

(остатъчни лезии по кожа + скалп)

**PDAI Резултат**

**/ 263**

(активни лезии + остатъчни лезии)

Приложение 2. ABSIS

Autoimmune Bullous Skin Intensity and Severity Score

|                             |                        |  |  |
|-----------------------------|------------------------|--|--|
| Дата:                       |                        | <i>Легенда: коефициент за тежест (преобладаващи лезии)</i> |  |
| Тегло на пациента (кг):     |                        | 1.5  | Ексудираци ерозии  |
|                             |                        | 1  | Подсушени ерозии   |
|                             |                        | 0.5  | Епителизирани ерозии (вкл. постлезионелна хиперпигментация/еритем) |
| <b>Кожно засягане (BSA)</b> | <b>BSA на пациента</b> | <b>Коефициент за тежест</b>                                | <b>BSA x Коефициент за тежест</b>                                  |
| Глава и шия (9%):           |                        |  |  |
| Ляв горен крайник (9%):     |                        |  |  |
| Десен горен крайник (9%):   |                        |  |  |
| Трункус (36%):              |                        |  |  |
| Ляв долен крайник (18%):    |                        |  |  |
| Десен долен крайник (18%):  |                        |  |  |
| Гениталии (1%):             |                        |  |  |
| <b>Общ резултат</b>         |                        |  | <b>/ 150</b>   |

**Орално засягане:**

I. Степен (въвежда се 1 при наличие на лезии, 0 при липса на лезии)

|                       |  |                     |            |
|-----------------------|--|---------------------|------------|
| Горни венци           |  | Език                |            |
| Долни венци           |  | Под на устна кухина |            |
| Горна лабиална мукоза |  | Твърдо небце        |            |
| Долна лабиална мукоза |  | Меко небце          |            |
| Лява букална мукоза   |  | Фаринкс             |            |
| Дясна букална мукоза  |  | <b>Общ резултат</b> | <b>/11</b> |

II. Тежест (дискомфорт по време на ядене/пиене)

|  |             |                                 |  |
|--|-------------|---------------------------------|--|
| <i>Легенда: коефициент за дискомфорт</i> |             |                                 |  |
|  | 1           | Болка/кървене – винаги          |  |
|  | 0.5         | Болка/кървене – понякога        |  |
|  | 0           | Без дискомфорт                  |  |
| <b>Храна</b>                             | <b>Ниво</b> | <b>Коефициент за дискомфорт</b> | <b>Ниво x Коефициент за дискомфорт</b> |
| Вода                                     | 1           |                                 |  |
| Супа                                     | 2           |                                 |  |
| Кисело мляко                             | 3           |                                 |  |
| Крем карамел                             | 4           |                                 |  |
| Картофено пюре/ бъркани яйца             | 5           |                                 |  |
| Печена риба                              | 6           |                                 |  |
| Бял хляб                                 | 7           |                                 |  |
| Ябълка/ морков                           | 8           |                                 |  |
| Пържола / пълнозърнест хляб              | 9           |                                 |  |
| <b>Общ резултат</b>                      |             |                                 | <b>/ 45</b>                            |

**ABSIS Резултат**

**/206**

(общо кожно засягане + степен на орално засягане + тежест на орално засягане)

Приложение 3.

а) ABQOL

**Въпросник „Качество на живота при автоимунна булозна дерматоза“ (КЖАИБД)**

Име: \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_  
 Дата на раждане: \_\_\_\_\_ Пол: М/Ж Номер за контакт: \_\_\_\_\_  
 Пемфигус подвид:  Пемфигус вулгарис  Придобита булозна епидермолиза  
 Булозен пемфигоид  Линеарна IgA булозна дерматоза  
 Пемфигус фолиацеус  Мукозно-мембранен пемфигоид  
 Друго.....

Следващият въпросник се отнася до начина, по който *булозната дерматоза* засяга вашето качество на живот.

**Моля, изберете от дясната колона отговора, който най-точно съответства на начина, по който сте се чувствали през изминалата седмица.**

Моля, отбележете времето на започване на анкетата: \_\_\_\_\_ часа

|   |  |
|---|--|
| 1. Във връзка с вашата булозна дерматоза усещате ли кожата ви да пари, да е като ужилена или да ви боли по някакъв начин? | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Рядко<br><input type="radio"/> Никога   |
| 2. Във връзка с вашата булозна дерматоза сърби ли ви кожата?  | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Рядко<br><input type="radio"/> Никога   |
| 3. Налагало ли ви се е да си смените дрехите поради вашата булозна дерматоза?   | <input type="radio"/> Трябва много да внимавам колко са ми стегнати дрехите и от какъв материал са изработени – през цялото време ми се налага да си сменям дрехите<br><input type="radio"/> Наложил ми се да сменя повечето от дрехите, които нося<br><input type="radio"/> Наложил ми се да сменя някои от дрехите, които нося<br><input type="radio"/> Никога не ми се е налагало да сменям дрехите, които нося |
| 4. Забелязвате ли кожата ви да заздравява бавно?  | <input type="radio"/> Забелязвам това през цялото време<br><input type="radio"/> Забелязвам това понякога<br><input type="radio"/> Забелязвам това рядко<br><input type="radio"/> Никога не съм имал този проблем  |
| 5. Имате ли затруднение с къпане или вземане на душ поради вашата булозна дерматоза?                                      | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Рядко<br><input type="radio"/> Никога   |
| 6. Във връзка с вашата булозна дерматоза имате ли болезнени ерозии (рани) в устата?                                       | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Рядко<br><input type="radio"/> Никога   |
| 7. Във връзка с вашата булозна дерматоза кървят ли лесно венците ви?  | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Рядко<br><input type="radio"/> Никога   |
| 8. Поради вашата булозна дерматоза налага ли се да избягвате храни или напитки, които обичате?                            | <input type="radio"/> Вече не мога да приемам никоя от храните, които обичам преди<br><input type="radio"/> Мога да ям някои от храните, които обичам<br><input type="radio"/> Мога да ям повечето от храните, които обичам<br><input type="radio"/> Мога да ям всичко, което обичам   |
| 9. Смущавате ли се от външния си вид поради вашата булозна дерматоза?   | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Рядко<br><input type="radio"/> Никога   |
| 10. Чувствате ли се депресиран или ядосан заради вашата булозна дерматоза?  | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Рядко<br><input type="radio"/> Никога   |



|  |  |
|--|--|
| 11. Чувствате ли се неспокоен или да не можете да се отпуснете в резултат на вашата булозна дерматоза? | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Рядко<br><input type="radio"/> Никога   |
| 12. Притеснявате ли се, че приятели и семейството намират вашата булозна дерматоза за досадна?         | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Рядко<br><input type="radio"/> Никога   |
| 13. Вашата булозна дерматоза причинява ли ви сексуални затруднения?                                    | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Рядко<br><input type="radio"/> Никога   |
| 14. Вашата булозна дерматоза засяга ли връзките ви с вашите приятели или любими хора?                  | <input type="radio"/> Трябваше да приключа една връзка поради моето заболяване ИЛИ не мога да имам връзка поради моето заболяване<br><input type="radio"/> Връзките ми са много затруднени<br><input type="radio"/> Връзките ми са малко затруднени<br><input type="radio"/> Това не затруднява връзките ми  |
| 15. Вашата булозна дерматоза засяга ли социалния ви живот?   | <input type="radio"/> Вече не мога да излизам и да общувам<br><input type="radio"/> Мога да посещавам някои социални събития<br><input type="radio"/> Мога да посещавам повечето социални събития<br><input type="radio"/> Социалният ми живот не е засегнат   |
| 16. Вашата булозна дерматоза засяга ли работата или обучението ви?                                     | <input type="radio"/> Да, вече не мога да работя или да уча<br><input type="radio"/> Да, трудно ми е да работя или да уча<br><input type="radio"/> Да, малко по-трудно ми е от преди да работя или да уча<br><input type="radio"/> Не, не съм засегнат в това отношение <b>или</b> Неприложимо   |
| 17. Работодателите дискриминират ли ви поради вашата булозна дерматоза?                                | <input type="radio"/> Не мога да си намеря работа, поради моята булозна дерматоза<br><input type="radio"/> Наложил ми се да сменям работата си, поради моята булозна дерматоза<br><input type="radio"/> Все още запазвам работата си, но ми е по-трудно, отколкото преди<br><input type="radio"/> Работодателите ми проявяват пълно разбиране <b>или</b> неприложимо |

Моля, отбележете времето на приключване на анкетата: \_\_\_\_\_ часа

Благодарим ви, че отделихте време за попълване на този въпросник

### Приложение 3.

#### б) TABQOL

#### ***Въпросник „Лечение на аутоимунна булозна дерматоза“ (ЛАИБД)***

Име: \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_  
 Дата на раждане: \_\_\_\_\_ Пол: М/Ж Номер за контакт: \_\_\_\_\_  
 Пемфигус подвид:  Пемфигус вулгарис  Придобита булозна епидермолиза  
 Булозен пемфигоид  Линеарна IgA булозна дерматоза  
 Пемфигус фолиацеус  Мукозно-мембранен пемфигоид  
 Друго.....

Следващият въпросник се отнася до начина, по който *лечението на булозната дерматоза* засяга вашето качество на живот. Това включва лечение с преднизон, Имуран, микофенолат мофетил, Бактрим, както и допълнителни лечения, налагащи се в резултат на приемане на медикаменти за булозната дерматоза (например за диабет, кръвно налягане, остеопороза).

Моля, изберете от дясната колона отговора, който най-точно съответства на начина, по който сте се чувствали, **през изминалата седмица**.

Моля, отбележете времето за попълване на анкетата в минути и секунди.

|   |  |
|---|--|
| 1. Забелязвате ли, че в резултат на лечението на вашата булозна дерматоза по-лесно получавате синини или кървене?                 | <input type="radio"/> Забелязвам това непрекъснато<br><input type="radio"/> Забелязвам това често<br><input type="radio"/> Забелязвам това понякога<br><input type="radio"/> Не съм имал този проблем  |
| 2. Можете ли все още да понесате високи или ниски температури в резултат на вашата булозна дерматоза?                             | <input type="radio"/> Много съм чувствителен към промените в температурата<br><input type="radio"/> Понякога съм чувствителен към промените в температурата<br><input type="radio"/> В редки случаи съм чувствителен към промените в температурата<br><input type="radio"/> Не съм имал този проблем   |
| 3. Налага ли се да вземате медикаментите за вашата булозна дерматоза в определено време?  | <input type="radio"/> Да: Крайно е неприятно – налага се да си променя часовете за хранене и/или режима на сън<br><input type="radio"/> Да: причинява ми леко неудобство<br><input type="radio"/> Да: но това не ми пречи<br><input type="radio"/> Не  |
| 4. Взимате ли много лекарства за вашата булозна дерматоза?  | <input type="radio"/> Да, това е крайно неприятно<br><input type="radio"/> Да, доста е неудобно<br><input type="radio"/> Да, но това не ми пречи<br><input type="radio"/> Не   |
| 5. Чувствате ли се подпухнали в резултат от лечението на вашата булозна дерматоза?  | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> През повечето време<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Въобще не  |
| 6. Лечението на вашата булозна дерматоза създава ли ви затруднения при ходене?  | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> През голяма част от времето<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Въобще не  |
| 7. При лечението на вашата булозна дерматоза продължавате ли да мислите така бързо и ясно, както преди?                           | <input type="radio"/> Не, това е крайно неприятно<br><input type="radio"/> Не, доста е неудобно<br><input type="radio"/> Не, но това не ми пречи<br><input type="radio"/> Да, нямам такъв проблем  |
| 8. Смятате ли, че лечението на вашата булозна дерматоза Ви отнема много време?  | <input type="radio"/> Да, това е крайно неприятно<br><input type="radio"/> Да, доста е неудобно<br><input type="radio"/> Да, но това не ми пречи<br><input type="radio"/> Не   |
| 9. Притеснявате ли се от иглите и кръвните тестове, съпътстващи лечението на вашата булозна дерматоза?                            | <input type="radio"/> Да, наистина мразя и се ужасявам от всяка игла<br><input type="radio"/> Да, не харесвам иглите<br><input type="radio"/> Да, понякога ме притесняват<br><input type="radio"/> Не, никога не се притеснявам от това  |
| 10. Притеснявате ли се, че вашата булозна дерматоза ще се влоши, ако намалите дозите на медикаментите?                            | <input type="radio"/> Да, притеснявам се за това през цялото време<br><input type="radio"/> Да, доста се притеснявам за това<br><input type="radio"/> Да, понякога се притеснявам за това<br><input type="radio"/> Не, никога не се притеснявам за това  |
| 11. Притеснявате ли се, че лечението на вашата булозна дерматоза е опасно?  | <input type="radio"/> През цялото време се притеснявам от странични ефекти<br><input type="radio"/> Понякога се притеснявам от странични ефекти<br><input type="radio"/> Рядко се притеснявам от странични ефекти<br><input type="radio"/> Никога не се притеснявам за това  |
| 12. Чувствате ли се уморен и отпуснат в резултат от лечението на вашата булозна дерматоза?  | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> През голямата част от времето<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Въобще не  |
| 13. Притеснявате ли се от заразяване (с грип и др.) поради понижен имунитет в резултат от лечението на вашата булозна дерматоза?  | <input type="radio"/> Да, притеснявам се за това през цялото време<br><input type="radio"/> Да, доста се притеснявам за това<br><input type="radio"/> Да, понякога се притеснявам за това<br><input type="radio"/> Не, никога не се притеснявам за това  |
| 14. В резултат от лечението на вашата булозна дерматоза престанали ли сте да се занимавате с много дейности, за да не виприлошее? | <input type="radio"/> Да, вече не се занимавам с нито една от дейностите, които обичам<br><input type="radio"/> Да, не мога да се занимавам с много от дейностите, които обичам<br><input type="radio"/> Да, не мога да се занимавам с някои от дейностите, които обичам<br><input type="radio"/> Не, все още мога да правя всичко, което обичам |
| 15. Имате ли кошмари или неприятни спомени в резултат от лечението на вашата булозна дерматоза?                                   | <input type="radio"/> През цялото време<br><input type="radio"/> През голямата част от времето<br><input type="radio"/> Понякога<br><input type="radio"/> Въобще не  |
| 16. Лечението на вашата булозна дерматоза отразява ли се на почивките ви?   | <input type="radio"/> Вече не мога да ходя на почивка – прекалено е уморително и неудобно<br><input type="radio"/> Ходенето на почивка е трудно<br><input type="radio"/> Ходенето на почивка е малко по-трудно от преди<br><input type="radio"/> Моята булозна дерматоза въобще не се отразява на ходенето ми на почивка                         |
| 17. Лечението на вашата булозна дерматоза причинява ли ви финансови затруднения?  | <input type="radio"/> Да, не мога да си позволя моето лечение<br><input type="radio"/> Да, трябваше да направя големи промени в разходите си<br><input type="radio"/> Да, трябваше да направя някои малки промени в разходите си<br><input type="radio"/> Не   |

Моля, отбележете времето, което ви отне попълването на анкетата: \_\_\_ минути \_\_\_ секунди

**Благодарим ви, че отделихте време за попълване на този въпросник**

**Приложение 4. Еквивалентни дози на кортикостероидите за системно приложение**

| Препарат                | Еквивалентна доза |
|-------------------------|-------------------|
| Cortisone               | 25.00 mg          |
| Hydrocortisone          | 20.00 mg          |
| Prednisone              | 5.00 mg           |
| Prednisolone            | 5.00 mg           |
| Methylprednisolone      | 4.00 mg           |
| Dexamethasone           | 0.75 mg           |
| Triamcinolone acetonide | 4.00 mg           |

**БИБЛИОГРАФИЯ**

- Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011;29: 432-436.
- Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9: 844-856; quiz 857.
- Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. *Nature reviews Disease primers* 2017;3: 17026.
- Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9: 927-947.
- Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991;67: 869-877.
- Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, et al. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria - a sixteen year retrospective study. *Int J Dermatol* 2000; 39: 104-108.
- Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, et al. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 1982;306: 1189-1196.
- Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, et al. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol* 2001;144: 775-780.
- Schmidt E, Dahnrich C, Rosemann A, et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol* 2010;19: 458-463.
- Martin LK, Werth V, Villanueva E, et al. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006263.
- Martin LK, Werth VP, Villanueva EV, et al. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2011;64: 903-908.
- Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, et al. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol* 2018;54: 131-138.
- Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of

treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmunity Reviews* 2015;14: 323-331.

14. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173: 683-691.

15. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017;389: 2031-2040.

16. Йорданова И., Д. Господинов, С. Василева, и съавт. Консенсус за диагностика и класификация на вродена булозна епидермолиза (epidermolysis bullosa hereditaria). *Дерматол и Венерол* 2017; 56 (4): 68-78.

17. Joly P, Bernard P, Bedane C, et al. [Pemphigus. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie]. *Ann Dermatol Venerol* 2011; 138: 252-258.

18. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015;29: 405-414.

19. Harman KE, Brown D, Exton LS, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol* 2017;177: 1170-1201.

20. Feliciani C, Cozzani E, Marzano AV, et al. Italian Guidelines in Pemphigus - adapted from the European Dermatology Forum (EDF) and European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *G Ital Dermatol Venerol* 2018;153: 599-608.

21. Шахид М., У. Белло, К. Дреновска, и съавт. Стандартизирани скали за оценка тежестта и активността на автоимунните булозни дерматози. *Дерматол и Венерол* 2016; 54(1): 3-8.

22. Белло У., М. Шахид, К. Мануелян, и съавт. Оценка на качеството на живот при пациенти с пемфигус и булозен пемфигиод. *Дерматол и Венерол* 2016; 55 (3): 35-43.

23. Дреновска К., С. Василева. Автоимунни булозни дерматози в детската възраст. *Практическа педиатрия* 2015; 12 (3): 8-13.

24. Дреновска К., С. Василева, М. Ганчева, и съавт. Прамагаров. Pemphigus vulgaris с очно засягане. Дерматол и Венерол 2001; 40 (2): 16-18.
25. Vassileva S, Drenovska K, Manuelyan K. Autoimmune blistering diseases as systemic diseases. Clin Dermatol 2014; 32: 364-375.
26. Pisani M, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. Clin Dermatol 1986;4:118-32.
27. Дреновска К., С. Василева, Л. Митева. Лекарствено-индуциран суперфициален пемфигус – описание на случай с обзор на литературата. Дерматол и Венерол 2014; 52 (2): 38-44.
28. Dimitrowa J, Obreschkowa E, Tsankov N, et al. Pemphigus vulgaris induziert durch ultraviolette Strahlen und das pestizid Baytan. Dtsh Dermatol 1984, 32: 971-976.
29. Tsankov N, Dimitrowa J, Obreschkowa E, et al. Induzierter Pemphigus durch das pestizid phosphamid. Z. Hautkr 1987, 62: 196-201.
30. Criado PR, Machado Filho CDA, Criado RFJ, et al. Radiotherapy-induced Pemphigus Foliaceous: a rare adverse effect of breast cancer therapy. Int J Dermatol 2018;57: e165-e167.
31. Michel B, Milner Y, David K. Preservation of tissue-fixed immunoglobulins in skin biopsies of patients with lupus erythematosus and bullous diseases – preliminary report. J Invest Dermatol 1972; 59:449-452.
32. Vassileva S. Immunofluorescence in dermatology. Int J Dermatol 1993; 32: 153-161.
33. Yang A, Xuan RR, Melbourne W, et al. Inter-rater reliability of the BIOCHIP indirect immunofluorescence dermatology mosaic in bullous pemphigoid and pemphigus patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019;33:2327-2333. doi: 10.1111/jdv.15817.
34. Дреновска К., Ф. Мартинова, С. Василева, и съавт. HLA-антигени при пемфигус. Дерматол и Венерол. 2002; 41 (1): 10-14.
35. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. J Am Acad Dermatol 2008;58: 1043-1046.
36. Василева С., Дреновска К. Автоимунни булозни дерматози. В: Автоимунни болести в клиничната практика, И. Алтънкова и Д. Балтаджиева. Университетско издателство “Св. Климент Охридски” София, 2015: 263-283.
37. Дреновска К., А. Млъчкова, С. Василева, и съавт. Pemphigus vulgaris juvenilis. Стоматолог 21. 2001; 2(4): 11-13.
38. Дреновска К., М. Михайлова, В. Янев, и съавт. Пемфигус вулгарис в детска възраст. Дерматол и Венерол 2016; 55(3): 49-54.
39. Дреновска К., У. Белло, М. Шахид, и съавт. Пемфигус в детската възраст. Практическа педиатрия 2017;19(1): 18-20.
40. Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. J Am Acad Dermatol 2018 Feb 10. pii: S0190-9622(18)30207-X. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.
41. Jelti L, Prost-Squarcioni C, Ingen-Housz-Oro S, et al. Centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes (MALIBUL); Groupe Bulles de la SFD et la Filière des maladies rares dermatologiques (FIMARAD). [Update of the French recommendations for the management of pemphigus]. Ann Dermatol Venereol 2019;146: 279-286.
42. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. Arch Dermatol 2009;145: 529-535.
43. Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. Br J Dermatol 2011;165: 711-734.
44. Badalamenti SA, Kerdel FA. Azathioprine. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. 2nd ed. Elsevier. 2007.
45. Doukaki S, Platamone A, Alaimo R, et al. Mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. J Dermatolog Treat 2015; 26: 67-72.
46. Dourmishev LA, Guleva DV, Miteva LG. Intravenous immunoglobulins: mode of action and indications in autoimmune and inflammatory dermatoses. Int J Inflamm 2016;2016:3523057. doi: 10.1155/2016/3523057.
47. Irajli F, Asilian A, Siadat AH. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of cutaneous lesions of pemphigus vulgaris: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Drugs Dermatol 2010;9: 684-686.
48. Cohen SN, Lim RP, Paul CJ, et al. Equal efficacy of topical tacrolimus and clobetasone butyrate in pemphigus foliaceus. Int J Dermatol. 2006;45: 1379.
49. Grossmann JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res 2010; 62:1515-1526.
50. Дреновска К., Г. Железова, Л. Йочева, и съавт. Антивирусни серумни антители при пациенти с автоимунни булозни дерматози. Дерматол и Венерол 2013; бр. 2: 17-21.
51. Guslandi M. Steroid ulcers: Any news? World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2013;4: 39-40.
52. Василева С., К. Дреновска, Д. Гулева, и съавт. Pemphigus foliaceus индуциран от ангиотензин-II рецепторен блокер valsartan. Дерматол и Венерол 2015; 53(1): 48-52.
53. Brenner S, Tur E, Shapiro J, et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. Int J Dermatol 2001; 40: 562-569.
54. Ruocco V, Brenner S, Ruocco E. Pemphigus and diet: does a link exist? Int J Dermatol 2001;40: 161-163.
55. Цветанова Д., И. Йорданова, П. Тончев, и съавт. Пемфигус и диета. Дерматол и Венерол 2017; 56(4): 41-47.
56. Drenovska K, Darlenski R, Kazandjieva J, et al. Pemphigus vulgaris and pregnancy. SkinMed 8: 144-150.

## Report

# Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980–1995)

Nikolai Tsankov, MD, PhD, Snejina Vassileva, MD, PhD, Jivko Kamarashev, MD, Jana Kazandjieva, MD, and Vassilka Kuzeva, MD

From the Department of Dermatology, University of Medicine, and the City Hospital of Dermatology, Sofia, Bulgaria

### Correspondence

Nikolai Tsankov, MD, PhD  
Department of Dermatology  
University of Medicine  
1, G. Soffiski Street  
1431 Sofia, Bulgaria  
Tel./Fax: +359 2952 27 74

**Background** Pemphigus is a disease showing an uneven geographical distribution. In Bulgaria pemphigus has always represented a substantial part of diagnosed bullous diseases, but previous epidemiological data are incomplete. Our purpose was to evaluate retrospectively the incidence and prevalence of pemphigus in the district of Sofia (the capital of Bulgaria; population 1 200 000) for a sixteen-year period.

**Methods** The files of all the newly registered patients with pemphigus in the City Hospital of Dermatology in Sofia during the period Jan 1 1980 to Dec 31 1995, were collected and analysed with regard to personal statistics, ethnic origin, profession, history of the disease including age and season of onset, symptoms, clinical diagnosis, severity, laboratory findings, associated illnesses, therapy, and cure rate. Special attention was paid to smoking, alcohol abuse, and the presence of triggering factors such as emotional stress, drug intake, underlying diseases, neoplasias, or others.

**Results** During the 16-year period studied, 74 newly diagnosed cases of pemphigus occurred in the district of Sofia, giving a prevalence of 0.38 per 100 000 inhabitants and a mean incidence of 0.47/100 000/year for the overall population and 0.51/100 000/year for the population aged above 20 years. The most common clinical variant is pemphigus vulgaris, frequently occurring in the fifth–sixth decades. The vast majority of the patients are workers or professionals.

**Conclusions** The results of the present retrospective study reveal a relatively high prevalence and incidence of pemphigus in Bulgaria, compared to that encountered in other countries. Our data is similar to that reported from Greece. Whether the Balkan Peninsula represents a focus of population groups with high susceptibility to pemphigus is a problem which could be highlighted by further epidemiological studies in this geographic area.

Pemphigus is a life-threatening autoimmune bullous disease, mediated by autoantibodies directed against antigens on the keratinocyte cell surface of squamous stratified epithelia. Although the exact pathogenesis of pemphigus is not completely understood, the discovery of an association with several HLA haplotypes has provided evidence that a genetic component plays an important role in the etiology of the disease.<sup>1</sup> High incidence of pemphigus in some ethnic groups, namely Ashkenazi Jewish and Japanese, has been shown to be strongly related to several HLA-class II genes (DR4, Drw6; Dqwl, Dqw3, Dqw8).<sup>2–5</sup> Besides the genetic background, a growing list of environmental factors, such as drugs,<sup>6</sup> chemicals,<sup>7,8</sup> foods,<sup>9</sup> physical agents,<sup>10</sup> and stress,<sup>11</sup> have been recognized as triggering pemphigus. These data have drawn the attention to the importance of

epidemiological studies conducted in different regions and countries.<sup>12</sup> However, apart from the multiple data on the nature and course of pemphigus primarily derived from hospital and outpatient studies,<sup>7,13–15</sup> there are few available reports on the precise incidence of the disease in defined population groups (Table 1). In Bulgaria, pemphigus has always represented a substantial part of diagnosed bullous diseases. The natural history of pemphigus in Bulgaria has been the focus of multiple epidemiological studies,<sup>16–18</sup> the first and largest being conducted in 1957 on a series of 240 cases diagnosed at the University Dermatology Clinic in Sofia since its establishment in 1894.<sup>19</sup> Although many epidemiological characteristics of pemphigus have been analysed in these studies, little information can be derived on the incidence of the disease, giving rates of 0.85

and 1.18 cases/100 000 for the years 1961 and 1962, respectively. In the last several years we have gained the impression that the number of patients with pemphigus has increased and that the disease has become more severe and refractory to therapy. The present study was therefore undertaken to evaluate retrospectively the incidence and prevalence of pemphigus in the city of Sofia (the capital of Bulgaria; population 1 200 000)<sup>20</sup> for a 16-year period.

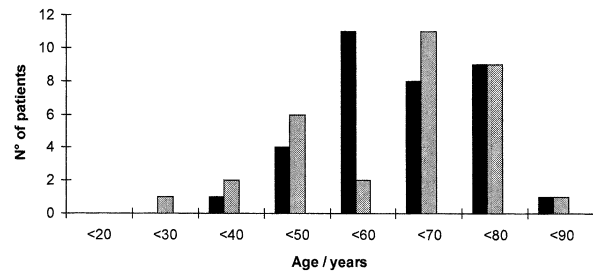
## Subjects and methods

The files of all the newly registered patients with pemphigus in the City Hospital of Dermatology in Sofia during the period from 1 Jan 1980 to 31 Dec 1995, were collected and analysed. Dermatologic patients residing in Sofia regularly register in this hospital because of the free treatment and follow-up provided there. It can be surmised, therefore, that this documentation is a reliable source of epidemiological information. Each patient file contained the following items: personal statistics, ethnic origin, profession, history of the disease including age and season of onset, symptoms, clinical diagnosis, severity, laboratory findings, associated illnesses, therapy, and cure rate. Special attention was also paid to smoking and alcohol abuse, as well as to the presence of some triggering factors such as emotional stress, drug intake, underlying diseases, neoplasms, or others. In the majority of cases the diagnosis of pemphigus was initially established in the University Dermatological Clinic in Sofia, because of the histological and immunopathological facilities, available there. The diagnosis of pemphigus was based on the presence of at least two of the following criteria: (a) clinical, skin bullae and/or mucous membrane erosions; (b) histologic, acantholysis, revealed by routine biopsy examination and/or a Tzanck's smear; (c) *in vivo* deposited and circulating pemphigus antibodies on direct and indirect immunofluorescence.

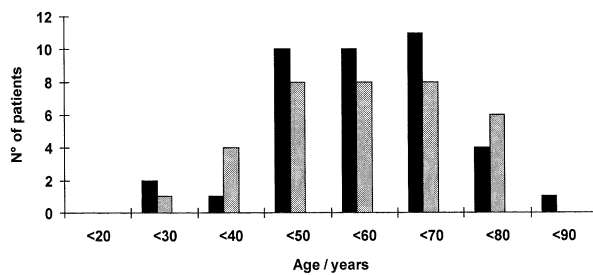
The following variants of pemphigus were presumed in the statistical analysis of the files: (a) pemphigus vulgaris (together with pemphigus vegetans) when there was a suprabasal acantholysis; (b) Superficial pemphigus, with a high level of the acantholysis; (c) pemphigus erythematosus, in which, besides the intercellular staining, a band of deposited immunoreactants were present at the dermo-epidermal junction on direct immunofluorescence; and (d) pemphigus herpetiformis, diagnosed on the basis of a herpetiform clinical appearance of the lesions. Although the presence of an underlying or concomitant malignant disease was recorded and taken into account in the file analysis, the diagnosis paraneoplastic pemphigus was avoided because of the lack of appropriate tests for its confirmation.

## Results

During the 16-year period studied, 74 newly diagnosed cases of pemphigus occurred in the district of Sofia. The



**Figure 1** Distribution of patients by age and sex at the end of the studied period (December 1995). Closed bars, women; shaded bars, men.



**Figure 2** Distribution of patients by age and sex at the onset of the disease. Closed bars, women; shaded bars, men.

**Table 1** Studies on the incidence of pemphigus

| Country and year of publication of reference | Incidence (No./10 <sup>5</sup> /year) | Remarks                  |
|--|---------------------------------------|--------------------------|
| Jerusalem, 1974 <sup>27</sup>                | 1.61                                  | Population over 20 years |
| Southern Arizona, 1976 <sup>24</sup>         | 0.5                                   | Total population         |
| Hartford, Connecticut, 1980 <sup>22</sup>    | 0.42                                  | Population over 20 years |
| Finland, 1982 <sup>21</sup>                  | 0.076                                 | Total population         |
| Malaysia, 1992 <sup>21</sup>                 | 0.2                                   | Total population         |
| Greece, 1995 <sup>29</sup>                   | 0.93                                  | Total population         |
| Sofia (current study)                        | 0.47                                  | Total population         |
|  | 0.51                                  | Population over 20 years |

average population of the city for that period was 1 200 000, therefore giving a prevalence of 0.38 per 100 000 inhabitants. The distribution of the cases of pemphigus according to the year of diagnosis is presented in Table 2. The mean incidence for the whole period was 0.47/100 000/year for the overall population of Sofia and 0.51/100 000/year for the population aged above 20 years (average 1 000 000 inhabitants).

Thirty-nine (52.7%) of the patients were women and 35 (47.3%) were men (men/women ratio: 1:1.11). Of the 74 patients, 7 died during the study period. The mean age

**Table 2** Distribution of the cases of pemphigus according to the year of onset

| Year                   | 1980 | 1981 | 1982 | 1983 | 1984 | 1985 | 1986 | 1987 | 1988 | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | Mean |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Women                  | 2    | 6    | 2    | 3    | 6    | 2    | 2    | 2    | 1    | 5    | 0    | 3    | 1    | 1    | 1    | 2    | 2.44 |
| Men                    | 1    | 0    | 0    | 3    | 1    | 3    | 4    | 4    | 1    | 5    | 1    | 2    | 2    | 4    | 2    | 2    | 2.18 |
| Total                  | 3    | 6    | 2    | 6    | 7    | 5    | 6    | 6    | 2    | 10   | 1    | 5    | 3    | 5    | 3    | 4    | 4.62 |
| Incidence <sup>a</sup> | 0.26 | 0.52 | 0.17 | 0.51 | 0.59 | 0.42 | 0.49 | 0.49 | 0.16 | 0.89 | 0.08 | 0.41 | 0.23 | 0.41 | 0.25 | 0.41 | 0.47 |
| Incidence <sup>b</sup> | 0.33 | 0.67 | 0.22 | 0.66 | 0.78 | 0.55 | 0.66 | 0.67 | 0.22 | 1.11 | 0.11 | 0.56 | 0.33 | 0.56 | 0.33 | 0.44 | 0.51 |

<sup>a</sup>Number of cases/year/100 000 of the overall population

<sup>b</sup>Number of cases/year/100 000 of the population above 20 years of age.

**Table 3** Epidemiologic data on pemphigus with associated malignant neoplasm

| N | Sex/age | Malignant neoplasm | Onset of pemphigus | Before/after neoplasm | Interval | Clinical variant of pemphigus | Outcome    | Life span |
|---|---------|--------------------|--------------------|-----------------------|----------|-------------------------------|------------|-----------|
| 1 | 60/F    | Breast carcinoma   | Mar 1980           | After                 | 12 years | P. vulgaris                   | Dead, 1991 | 11 years  |
| 2 | 36/F    | Breast carcinoma   | 1981               | After                 | 5 months | P. vulgaris                   | Alive      | 14 years  |
| 3 | 52/M    | Brain tumor        | Feb 1989           | After                 | Unknown  | P. vulgaris                   | Dead, 1989 | 5 months  |
| 4 | 70/F    | Cervical carcinoma | May 1989           | After                 | Unknown  | P. herpetiformis              | Alive      | 6 years   |
| 5 | 59/M    | Malignant thymoma  | Sept 1989          | After                 | 2 months | P. erythematosus              | Alive      | 6 years   |
| 6 | 72/M    | Prostate carcinoma | Oct 1992           | After                 | 6 months | P. erythematosus              | Alive      | 3 years   |

( $\pm$  SD) of the remaining 67 patients by December 1995, was  $62.43 \pm 2.84$  (range 30–86). The women were approximately five years older than the males; the mean age for the women and men was  $64.20 \pm 3.78$  (range 38–86) and  $59.19 \pm 3.93$  (range 30–77), respectively, without a significant difference. The distribution of the age and sex by the end of the study is given in Fig. 1.

According to their ethnic origin the patients were distributed as follows: 66 Bulgarians (89.19%), 6 Gypsies (8.11%), 1 Turkish (1.35%), and 1 Jewish (1.35%). In all but two of our patients there was no parental relationship.

The greatest number of the patients were workers: 34 (45.94%), 12 of which (16.22%) were involved in the metallurgic industry. The number of professionals (lawyers, engineers, philologists, journalists, dentists, musicians, rural economists) was 24 or 32.43%. Nine (12.16%) were rural laborers, 4 (5.4%) were army officers, and 3 (4.06%) were unemployed.

Sixteen patients (21.6%) were smokers and 2 (2.7%) were alcohol abusers.

The mean age at onset ( $\pm$  SD) of the disease was  $54.31 \pm 3.94$  (range 27–81) for the women and  $56.03 \pm 4.25$  (range 26–80) for the men (Fig. 2).

Pemphigus vulgaris was the most common clinical variant, diagnosed in 57 (77.03%) of the patients (33 women and 26 men), followed by superficial pemphigus in 13 patients (17.57%), pemphigus erythematosus in two patients (2.70%), and pemphigus herpetiformis in another

two (2.70%). Most often (48 patients or 64.86%), pemphigus affected both the mucous membranes and the skin. In 18 patients (24.32%) there were only skin lesions, and in the remaining 8 patients (10.8%) the oral mucosa was the single site of involvement. More than half of the patients (67.56%) were severely ill with widespread lesions.

The first manifestations of pemphigus most often occurred in the spring (April, May) and summer (August) as reported by 74.7% of the patients, and quite rarely in the winter (25.4%).

Thirty-one patients associated their disease with a precise precipitating factor: 11 (14.86%) with emotional stress, 6 (8.1%) with the Chernobyl accident, 6 (8.1%) with a preceding disease, 3 (4.05) with physical trauma, 2 (2.7%) with drug intake, 2 (2.7%) with intoxication, and 1 (1.35%) with hair dying. In seven cases (9.46%) there was a history of a malignant disease (Table 3).

Thirty-eight patients (51.35%) were treated with corticosteroids alone at an initial dose, of 1–35 mg/kg prednisone daily. In the remaining 36 patients (48.65%), corticosteroids and cytostatics (cyclophosphamide or azathioprine) were both initiated immediately after the diagnosis had been established. Adjuvant therapy, consisting of anabolic steroids, antibiotics, or dapsone, was implemented in 19 of the cases. Two patients were subjected to high altitude climatotherapy (> 1800 m above sea level).

The mean duration of the disease was 8.64 years for the 35 women alive by the end of the study, and 6.42 years

for the men. One woman is clinically healthy at the moment and has not received any therapy whatsoever for three years.

Seven patients (9.46%), 4 women and 3 men, died during the 16-year period analysed (1980–1995). The mean age of death was 76.75 for the women, with a life span after the onset of pemphigus ranging from 1 to 7 years, and 73.3 years for the men, where the life span similarly was 1–7 years.

## Discussion

Pemphigus is a disease showing an uneven geographical distribution. It is currently thought that it is much more frequent in midlatitude, subtropical and tropical climates. Thus, in Finland,<sup>21</sup> the annual incidence of pemphigus is extremely low, 0.076 per 100 000 inhabitants; in North America<sup>22</sup> it is 0.29–0.42/100 000 adults; in Malaysia,<sup>23</sup> 0.2/100 000; in southern Arizona,<sup>24</sup> 0.5/100 000; and in Brazil<sup>25</sup> and El Salvador<sup>26</sup> it reaches an endemic proportion. Mediterranean countries seem to occupy a particular place in the epidemiology of pemphigus. In Israel,<sup>27</sup> depending on ethnic origin, the incidence ranges from 1.61 to 2.7/100 000 adults. In Greece<sup>28,29</sup> the estimated rates of incidence are 0.93/100 000/year (253 new cases in a seven-year period for a population of 4 million). In Italy<sup>30</sup> the number of new cases of pemphigus is 110 over 2 years. In some areas in Morocco and Tunisia,<sup>1,3</sup> foliaceus pemphigus is endemic among young women. As revealed by the present study in Bulgaria, which has a moderately continental to Mediterranean climate in the regions neighboring Greece and Turkey, the average annual incidence of pemphigus is also high, 0.47 per 100 000 for the overall population, and 0.51 per 100 000 for the population above 20 years of age. It has also been stated, that in Mediterranean and midlatitude climates, pemphigus affects women more often than men,<sup>29</sup> which was confirmed by our results. Pemphigus vulgaris, is the most common clinical variant of the disease in Sofia (77.1%), in contrast to the prevalence of pemphigus erythematosus in Finland<sup>1,2</sup> and foliaceus pemphigus in Tunisia.<sup>1,3</sup>

While the etiology of pemphigus is still unknown, several factors have been implicated for its variable geographic: ethnic and genetic background, an as-yet unidentified infectious 'agent,' excessive heat and solar radiation, socio-economic state, pregnancy, and dietary habits. The greatest part (89.19%) of the patients in our series were ethnic Bulgarians. Relatively high was the number of gypsies affected by pemphigus (8.9%), in whom the disease tended to be more severe and refractory to immunosuppressive therapy. Only one of the patients studied by us was of Jewish origin. In 1957, when analysing a series of 240 pemphigus patients in the Sofia University Hospital, Konstantinov<sup>19</sup> reported that only 12 of them (5%) were

Jews, which he considered to be a small percentage. However, the estimated yearly occurrence of pemphigus among the Jewish community in the district of Sofia, numbering 3500 inhabitants for the studied period, is 1.78/100 000/year, which is comparable to the incidence of the disease in Jerusalem.<sup>27</sup>

Approximately half of the patients in the present study (45.94%) were workers, 12 of which were hard physical laborers employed in the large metal works in the vicinity of Sofia. The excessive heat of the working environment might be a common triggering factor in these cases, as it has been shown that heat increases the expression of pemphigus vulgaris antigen in the epidermis.<sup>32</sup> Also significant is the large number of professionals affected by pemphigus, 24 out of 74 patients, which could be related to a greater susceptibility to emotional stress and anxiety, reported to be a precipitating factor in 11 of the cases in our series. The fact that seven patients claim the Chernobyl accident (April 1986) as a triggering event is also intriguing. Even though the role of ionizing radiation in inducing pemphigus has been postulated for a long time,<sup>33</sup> such data should be interpreted with caution since, in the years preceding and following 1986, the incidence of the disease in Sofia did not differ significantly.

## Conclusions

The results of our retrospective study demonstrate a relatively high prevalence and incidence of pemphigus in Bulgaria, compared to that encountered in other countries. The most common clinical variant of the disease in Bulgaria is pemphigus vulgaris, frequently occurring in the fifth or sixth decade of life, similar to the data reported from Greece.<sup>28,29</sup> Whether the Balkan Peninsula represents a focus of population groups with high susceptibility to pemphigus vulgaris, is a problem which could be highlighted by further epidemiological studies in this geographic area.

## References

- 1 Ahmed AR, Graham J, Jordon RE, Provost TT. Pemphigus: current concepts. *Ann Intern Med* 1980; 3: 396–405.
- 2 Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K, et al. Major histocompatibility complex haplotype studies in Aslikenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7658–7662.
- 3 Reohr PB, Manglabruks A, Janiga AM, et al. Pemphigus vulgaris in siblings: HLA-DR4 and BLA-DQw3 and susceptibility to pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 189–193.



- 4 Hashimoto K, Miki Y, Nakata S, *et al.* HLA-A10 in pemphigus among Japanese. *Arch Dermatol* 1977; **113**: 1518–1519.
- 5 Matsuyama M, Hashimoto K, Yamasuki Y, *et al.* HLA-DR antigens in pemphigus among Japanese. *Tissue Antigens* 1981; **17**: 238–239.
- 6 Ruocco V, Pisani M. Induced pemphigus. *Arch Dermatol Res* 1982; **274**: 123–140.
- 7 Krain LS. Pemphigus. Epidemiologic and survival characteristics of 59 patients, 1955–1973. *Arch Dermatol* 1974; **110**: 862–865.
- 8 Tsankov N, Stransky L, Kostowa M, *et al.* Induzierter Pemphigus durch beruflichen Kontakt mit Basochrom. *Dermatosen* 1990; **38**: 91–93.
- 9 Brenner S, Wolf R. Possible nutritional factors in induced pemphigus. *Dermatology* 1994; **189**: 337–339.
- 10 Chorzeliski TP, Jablonska S, Beutner EH, Kowalska M. Can pemphigus be provoked by a burn? *Br J Dermatol* 1971; **85**: 320–325.
- 11 Brenner S, Bar-Natan EA. Pemphigus vulgaris triggered by emotional stress. *J Am Acad Dermatol* 1984; **11**: 524–525.
- 12 Ruocco V, Brenner S. Pemphigus registry: genetic and inducing factors to be explored. *Int J Dermatol* 1994; **33**: 287–288.
- 13 Gellis S, Glass FA. Pemphigus. A survey of one hundred and seventy patients admitted to Bellevue Hospital from 1911 to 1941. *Arch Dermatol Syphilol*, 1941; **44**: 321–336.
- 14 Ryan JG. Pemphigus: a survey of experience with 70 cases. *Arch Dermatol* 1971; **104**: 14–18.
- 15 Adair H, Owens J. Pemphigus vulgaris: a study of 34 cases at Charity Hospital, New Orleans. *South Med J* 1962; **55**: 1034.
- 16 Pophristov PZ, Zlatkov NB. On the causes of death in dermatologic patients (analysis of 42 lethal cases). *Dermatol i Venerol (Sofia)* 1965; **4**: 16–23.
- 17 Pophristov P, Bozov P, Spirov G. Structure and dynamics of dermatologic diseases in Bulgaria (1962–1969). *Dermatol i Venerol (Sofia)* 1971; **10**: 260–267.
- 18 Rahman MA. Clinico-epidemiological studies and results from the treatment of pemphigus vulgaris patients in Bulgaria. PhD Thesis, Medical University, Sofia, Bulgaria, 1985.
- 19 Konstantinov A. Pemphigus chronicus – analysis of 240 cases. *Proc Med Inst Bulg Acad Sci* 1957; **14**: 339–371.
- 20 Annuary–National Bulgarian Statistics Institute 1994.
- 21 Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Dermatovenereol (Stockh)* 1982; **62**: 491–496.
- 22 Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford county, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol* 1982; **116**: 1035–1037.
- 23 Adam BA. Bullous diseases in Malaysia. Epidemiology and natural history. *Int J Dermatol* 1992; **31**: 42–45.
- 24 Lynch PJ, Gallego RE, Saied NK. Pemphigus – a review. *Ariz Med* 1976; **33**: 1030–1037.
- 25 Diaz LA, Sampalo SAP, Rivitti EA, *et al.* Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem): current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol* 1989; **92**: 4–12.
- 26 Hernandez-Perez E. Pemphigus in El Salvador. An eight-year study (1970–1977). *Int J Dermatol* 1979; **18**: 645.
- 27 Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg* 1974; **38**: 382–387.
- 28 Kyriakis K, Tosca A, Lehou J, *et al.* A five year retrospective study on pemphigus and pemphigoid. *Australas J Dermatol* 1989; **30**: 33–36.
- 29 Kyriakis KP, Varelzidis AG, Tosca AD. Environmental factors influencing the biologic behaviour of patterns of pemphigus vulgaris: epidemiologic approach. *Int J Dermatol* 1995; **34**: 181–185.
- 30 Naldi L, Bertoni M, Cainelli T, *et al.* Feasibility of a registry of pemphigus in Italy: Two years of experience. *Int J Dermatol* 1993; **32**: 424–427.
- 31 Morini JP, Jomaa B, Gorgi Y, *et al.* Pemphigus foliaceus in young women: an endemic focus in the Sousse area of Tunisia. *Arch Dermatol* 1993; **129**: 69–74.
- 32 Hashimoto T, Ogawa MM, Konohana A, Nishikawa T. Detection of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus using different antigen sources. *J Invest Dermatol* 1990; **94**: 327–331.
- 33 Low GJ, Keeling JH. Ionizing radiation-induced pemphigus. *Arch Dermatol* 1990; **126**: 1319–1323.

### Occupational Marks: elevator operator

Girl ELEVATOR OPERATORS usually wear gloves to prevent calluses and black brass stains from grabbing and pulling of the doors. In the latest types of elevators, however, doors open and close automatically and no professional calluses will form. In the older type, of which a good many are still in use, if no gloves are worn, linear calluses may be produced, usually above the distal-medial phalangeal joint, from pulling open the folding doors. Operators of metallic rope elevators show palmar calluses and heavy black stains.

From Ronchese F. *Occupational Marks and other Physical Signs: a guide to personal identification*. New York: Grune & Stratton, 1948.

## **Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire**

Sarah Brenner, MD, Ethel Tur, MD, Jonathan Shapiro, MD, Vincenzo Ruocco, MD, Mariarosaria D'Avino, MD, Eleonora Ruocco, MD, Nikolai Tsankov, MD, PhD, Snejina Vassileva, MD, Kossara Drenovska, MD, Petjo Brezoev, MD, M. A. Barnadas, MD, M. J. Gonzalez, MD, Grant Anhalt, MD, Hossein Nousari, MD, Marcia Ramos-e Silva, MD, PhD, Katia Teixeira Pinto, MD, and Maria Flora Miranda, MD

From the Department of Dermatology, Tel Aviv Elias Sourasky Medical Center and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, Department of Dermatology, 2nd University of Naples, Naples, Italy, Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Sofia, Bulgaria, Department of Dermatology, Hospital de la Sta. Creu I St. Pau, Barcelona, Spain, Johns Hopkins University, School of Medicine, Baltimore, Maryland, Servico de Dermatologia, Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, and Department of Dermatology, Venereology, and Leprology, Goa Medical College, Goa, India

### **Correspondence**

Sarah Brenner, MD  
Department of Dermatology  
Tel Aviv Sourasky Medical Center  
6 Weizmann Street  
Tel Aviv 64239  
Israel  
E-mail: derma@tasmc.health.gov.il

### **Abstract**

**Background** There have been reports suggesting the involvement of environmental factors in the disease process of pemphigus. Factors suggested include exposure to pesticides or certain drugs.

**Objective** To analyze the association of pemphigus with environmental exposure to various agents, including smoking, recreational and occupational insults, drugs, and food.

**Design and setting** In-person interviews of pemphigus patients and control subjects were conducted by trained medical investigators using a structured questionnaire. Questions included occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency details. The multicenter study was conducted at outpatient services of teaching hospitals in Bulgaria, Brazil, India, Israel, Italy, Spain, and the USA.

**Participants** A total of 126 pemphigus patients (55 men, 71 women; age,  $54 \pm 17$  years) and 173 healthy controls (87 men, 86 women; age  $50 \pm 19$  years) were interviewed in the period between October 1, 1999 and March 31, 2000. The diagnosis of pemphigus was based on clinical, histologic, immunohistologic, and immunohistochemical criteria. The disease duration was 2–27 years ( $8.4 \pm 7.2$  years). Individuals with skin diseases other than pemphigus were selected as control subjects.

**Main outcome measure** Information on drugs, foods, and occupational, environmental, constitutional, and other possible risk factors was analyzed by *t*-tests and chi-squared tests as applicable. A multivariate logistic regression model was applied to the data to study simultaneously the independent relationship between each risk factor and pemphigus vulgaris.

**Results** The risk for pemphigus vulgaris was lower for ex-smokers and current smokers than for patients who had never smoked. Exposure to pesticides and occupational exposure to metal vapor were associated with an increased risk of pemphigus. Pemphigus patients had more pregnancies than controls. There were differences in environmental factors between countries, with exposure to gardening materials and pesticides being highest among patients from Bulgaria, followed by Israel. Disease characteristics also exhibited differences between countries. Bulgarian patients less frequently had oral mucous membrane lesions: 66% compared to 92% for Israeli patients and 83% for Italians. The distribution of the disease in skin and mucous membranes was similar among patients from all countries. Exclusive skin involvement was seen in 50% of patients, mucous membranes alone in 23% of patients, and both skin and mucous membranes in 27% of patients.

**Conclusions** The beneficial effect of smoking on pemphigus might be explained by its effect on the immune system. In addition, smoking has an antiestrogenic effect, while pesticides

have an estrogenic effect. The lower numbers of smokers among patients, the higher exposure rates to pesticides, and the higher number of female patients who had been pregnant may point to the contribution of estrogens to the disease process. It remains to be determined whether measures, such as avoiding exposure to pesticides or metal vapor, may be beneficial in the clinical context. As the present study was a survey, more definitive studies should be conducted to validate the results.

## Introduction

The interaction between genetic and environmental factors is important in pemphigus. Populations with the same genetic predisposition may display differences in the clinical manifestations of the disease when exposed to different environments.<sup>1</sup> Although it is important to study the genetic variations that can lead to disease, environmental causes should not be ignored.

Several studies have implicated environmental factors in pemphigus, such as infection,<sup>2</sup> occupational exposure and other habits,<sup>3,4</sup> and the consumption of certain kinds of food.<sup>5,6</sup> Other observations indicate that certain drugs have the potential to induce and possibly sustain pemphigus, and these are supported by laboratory studies in organ explant cultures.<sup>7,8</sup> Certain environmental factors also induce acantholysis *in vitro*.<sup>9</sup>

The phenomenon of antigenic diversification or epitope spreading occurs in pemphigus. The sequential development of pathogenic antibodies to distinct proteins has been demonstrated in pemphigus in humans.<sup>10,11</sup> Environmental factors may induce processes in the skin which promote the exposure of self-antigens and the development of subsequent and progressive humoral autoimmunity. Environmental factors may cause cytokine dysregulation, leading to autoimmunity, or autoimmunity by molecular mimicry. Factors causing keratinocyte necrosis offer a potential mechanism for the release of intracellular proteins which are then exposed to autoreactive T cells. An autoimmune or inflammatory disease process can cause tissue damage and expose certain protein tissue components originally hidden from the autoreactive T or B cells. This exposure evokes a secondary or primary autoimmune response.<sup>12</sup> It might be possible to link such processes to pemphigus by a population analysis of exposure to environmental factors. Therefore, our aim was to analyze the association of pemphigus with common environmental factors, such as smoking and occupational agents.

## Subjects and methods

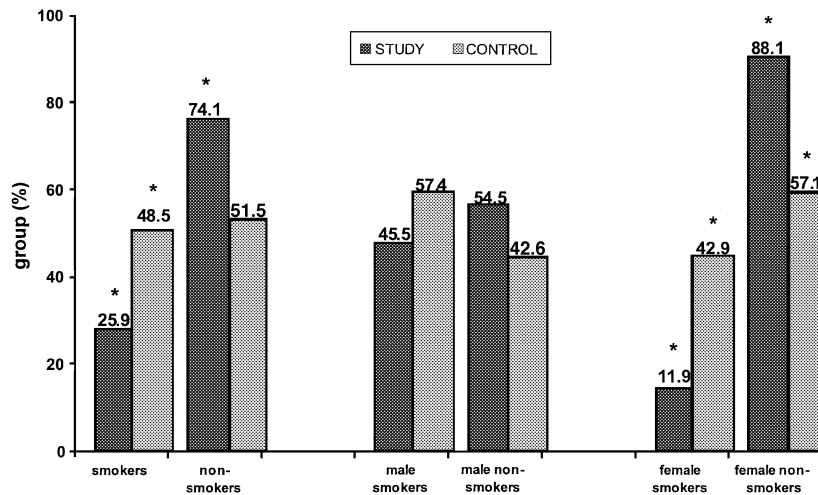
The study was conducted in the outpatient clinics of seven teaching hospitals in Bulgaria, Brazil, India, Israel, Italy, Spain, and the USA. The procedures for data collection were approved by the local ethics

committees in each country. Informed consent was obtained from all subjects. Entry criteria for patients with pemphigus were as follows: a diagnosis of pemphigus based on clinical, histologic, immunohistologic, and immunohistochemical criteria. Controls were recruited on a voluntary basis from the outpatient clinics of the hospitals and included subjects with newly diagnosed dermatologic conditions other than pemphigus. Patients with skin conditions regularly associated with alcohol consumption or liver disorders were excluded (i.e. presenting symptoms of porphyria cutanea tarda, cutaneous manifestations of hemochromatosis and cirrhosis, pellagra, and zinc deficiency syndrome). Less than 0.5% of the suitable controls were excluded because of these conditions. The controls were the first eligible dermatologic patients observed on randomly selected days in the 2 weeks following the selection of case patients. Diagnoses in the control group were contact dermatitis (19%) and a variety of other skin diseases, including skin cancers, urticaria, skin infections, and psoriasis. Controls were age-matched to case patients in decade categories, and the inclusion of case patients and controls was limited to subjects aged 19–90 years. Less than 1% of the eligible subjects refused to participate. The study was conducted between October 1, 1999 and March 31, 2000.

The study enrolled 126 pemphigus patients (55 men, 71 women) and 173 control subjects (87 men, 86 women). The age was  $54 \pm 17$  years in case patients and  $50 \pm 19$  years in controls.

Interviews were conducted by one physician at each participating center using a structured questionnaire. Questions were presented to the subjects orally, and the questionnaire was filled in by the interviewing physician. Information included sociodemographic factors, smoking habits, drug intake, family history, personal medical history, and occupation (exposure to gardening materials, pesticides, photographic developing materials, tar, industrial solvents, and metal vapor was included). Skin color and history of sunburn were also recorded. Information on smoking and food and drink consumption was obtained through a lifetime inquiry, including age at onset, average and maximum daily consumption, kind of consumption, and periods of abstinence. A period of abstinence of at least 6 months before the date of diagnosis was the criterion for classifying a patient as an ex-smoker or ex-drinker. Emotional stress, pregnancies, abortions, and the use of oral contraceptives were also recorded, as were trips to other countries.

Information regarding pemphigus disease included the first symptoms and signs of the disease (blisters, erosions, crusting,



**Figure 1** Percentages of smokers and nonsmokers among pemphigus patients and controls, and among men and women in these two groups. \*Indicates statistical significance

itching), the distribution (skin, mucosa, or both), and the involved mucosa. The clinical course of the first episode was also recorded (clearance, persistent, or relapsing), as well as the type of skin lesions and treatment.

### Statistical analysis

The relationship between the pemphigus condition and possible demographic, behavioral, and clinical risk factors was examined by *t*-tests and chi-squared tests as applicable.

A multivariate logistic regression model was applied to the data to study simultaneously the independent relationship between each risk factor and the skin condition. The model predicts the probability of having the skin condition as a function of the explanatory variable. All variables correlated with the skin condition in the univariate analysis at a significance level of  $<0.02$  were introduced into the model.

### Results

Smoking, both current and past, was lower in the pemphigus group ( $P < 0.0001$ ) (Fig. 1). Exposure to gardening materials ( $P < 0.0001$ ), pesticides ( $P < 0.005$ ) (Fig. 2), and metal vapor ( $P < 0.006$ ), and a history of chronic wounds ( $P < 0.03$ ), drug reactions ( $P < 0.008$ ), and pregnancies ( $P < 0.01$ ), were significantly higher in the pemphigus group (Table 1). Blisters as a presenting symptom were less common in patients who were exposed to gardening materials or pesticides ( $P < 0.05$ ).

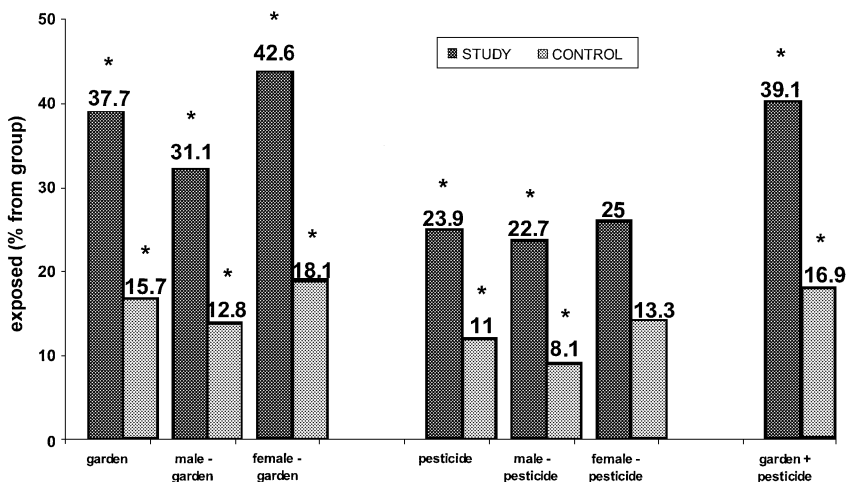
The lower rate of smokers found in pemphigus patients was more significant in women than in men ( $P < 0.0001$  vs.  $P < 0.05$ ). This difference was also significant in postmenopausal women and premenopausal women, when analyzed separately. More pregnancies were recorded in the pemphigus group ( $P = 0.009$ ). The following differences

between pemphigus patients and controls were more significant in premenopausal women than in postmenopausal women: higher exposure to metal vapor ( $P < 0.03$ ), gardening materials ( $P < 0.002$ ), and pesticides ( $P < 0.02$ ), and a higher frequency of chronic wounds preceding pemphigus ( $P < 0.05$ ).

The yield of the food frequency answers was very poor, and no statistically significant differences were found.

Differences in environmental factors were found between the different countries. Exposure to gardening materials was highest among patients from Bulgaria (66.7%), followed by Israel (33.3%), while in other countries it was only 22.7%. Exposure to pesticides was also highest among patients from Bulgaria (39%), followed by Israel (21.9%), and other countries (18.2%). A history of sunburn was recorded in 27–42% of patients in all countries except Italy, where no sunburn history was recorded. Travel to India or Brazil was recorded in 3–20% of patients, except for patients from Italy and Bulgaria, who had no history of travel whatsoever. Stress preceding the disease was reported in 37% of Israeli patients, 21% of Bulgarian patients, and only 8% in the other countries. Oral contraceptives were taken by 40% of patients from all countries, except Bulgaria where none reported oral contraceptive use. Dieting to lose weight was reported in 37–39% of patients, except for Bulgaria, where only 7% were on such a diet; Italians did not answer this question. This last finding points to the possibility that the differences between countries might represent differences in the interviewer's presentation of the questions. Other possibilities include cultural differences in the way in which patients perceive factors such as stress, or real differences in the effect of habits and the environment on the disease.

Disease characteristics also exhibited differences between countries. In the first stages of the disease, the



**Figure 2** Exposure to gardening materials and pesticides (each separately and both combined) in pemphigus patients and controls, and in men and women in these two groups. \*Indicates statistical significance

**Table 1** Statistically significant differences between pemphigus patients and controls

| Variable                       | Pemphigus   | Control     | Total       | P value |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| Smokers                        | 29 (25.9%)  | 65 (48.5%)  | 94 (38.2%)  | 0.0001  |
| Nonsmokers                     | 83 (74.1%)  | 69 (51.5%)  | 152 (61.8%) |         |
| Exposed to metal vapor         | 11 (9.8%)   | 4 (2.3%)    | 15 (5.3%)   | 0.006   |
| Not exposed                    | 101 (90.2%) | 168 (97.7%) | 269 (94.7%) |         |
| Exposed to gardening materials | 43 (37.7%)  | 27 (15.7%)  | 70 (24.5%)  | 0.0001  |
| Not exposed                    | 71 (62.3%)  | 145 (84.3%) | 216 (75.5%) |         |
| Exposed to pesticide           | 27 (23.9%)  | 19 (11%)    | 46 (16.1%)  | 0.005   |
| Not exposed                    | 86 (76.1%)  | 153 (89%)   | 239 (83.9%) |         |
| Suffered from chronic wound    | 26 (21.1%)  | 20 (11.8%)  | 46 (15.8%)  | 0.03    |
| Did not suffer                 | 97 (78.9%)  | 149 (88.2%) | 246 (84.2%) |         |
| Pregnancy                      | 67 (94.3%)  | 66 (80.4%)  | 133 (86.9%) | 0.01    |
| No pregnancy                   | 4 (5.6%)    | 16 (19.5%)  | 20 (13%)    |         |
| Drug reaction — yes            | 24 (38.1%)  | 30 (20.5%)  | 54 (25.8%)  | 0.008   |
| Drug reaction — no             | 39 (61.9%)  | 116 (79.5%) | 155 (74.2%) |         |

following were significantly more commonly reported in Bulgarian patients than in patients from other countries ( $P < 0.01$ ): blisters (88% vs. 72%), erosions (100% vs. 87%), crusting (64% vs. 43%), and itching (52% vs. 37%). On the other hand, Bulgarian patients had a lower frequency of oral mucous membrane lesions: 66% compared to 92% for Israeli patients and 83% for Italians. The involvement of other mucous membranes was similar among patients from all countries: 7.8% of the patients had urethral involvement, 9.3% rectal involvement, and 14.7% of women had lesions on vaginal mucous membranes. The distribution of the disease in the skin and mucous membranes was similar among patients from all countries. Exclusive skin involvement occurred in 50% of patients, mucous membranes alone in 23% of patients, and both skin and mucous membranes in 27% of patients.

At the first clinical examination, Israeli patients had a milder disease than patients from other countries, as evidenced by blisters, erosions, and crusts ( $P < 0.0001$ ). Israeli patients had lower rates of complete clearance after the first episode, however, than patients from other countries: 46.7% vs. 65.3% ( $P < 0.01$ ). On the other hand, relapses were less common among Israeli patients: 14.3% compared to 37.7% for patients from other countries ( $P < 0.01$ ).

## Discussion

A clinical report supports our findings with regard to the beneficial effect of smoking. A patient with pemphigus vulgaris experienced an improvement when he started smoking cigarettes because of stress, and worsening of the

pemphigus when he stopped smoking. He started smoking again and, after 1 week of smoking 15 cigarettes per day, his pemphigus rapidly started to clear, allowing the dosages of prednisone and cyclophosphamide to be tapered and discontinued over a 2-month period.<sup>13</sup>

Other diseases have been reported to improve with cigarette smoking. Nicotine transdermal patches have been shown to be beneficial in ulcerative colitis.<sup>14</sup> An improvement of an ulcer of pyoderma gangrenosum (associated with inflammatory bowel disease) with direct application of a 10 mg nicotine patch has been reported.<sup>15</sup> Similarly, an inverse relationship between cigarette smoking and aphthous stomatitis was found in a study of oral mucosal lesions in 20333 people.<sup>16</sup> The suppression of ulcers was most evident for those groups smoking pipes or unfiltered cigarettes, and only moderate for those using snuff. Heavy smokers had a lower frequency of ulcers than moderate smokers. Nicotine has been found to affect the production of certain proinflammatory cytokines. Immune effects associated with smoking include reduced immunoglobulins, helper-suppressor T-cell ratio, lymphocyte transformation, and natural killer cytotoxic activity. Abstinence from smoking increased natural killer cell cytotoxic activity, but did not alter mitogen-induced T-lymphocyte proliferation, as measured by responses to concavalin A or phytohemagglutinin.<sup>17</sup> Chronic *in vivo* nicotine exposure leads to T-cell anergy, inducing immunosuppression. It has been shown that inhibition of antibody-forming cells and Ca<sup>2+</sup> responses continues for at least 2 weeks following cessation of nicotine treatment in animals.<sup>18</sup> By stimulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, nicotine may elevate levels of endogenous glucocorticoids, thereby producing an immunocompromised state.<sup>19</sup> In addition, benzopyrene, a tobacco-related polycyclic aromatic hydrocarbon, has been reported to suppress B-cell lymphopoiesis<sup>20</sup> and cytotoxicity in lymphokine-activated killer cells.<sup>21</sup>

Both T and B lymphocytes from chronically nicotine-treated animals exhibited tolerance to activation by antigens. Moreover, when nicotine pumps were removed after 4 weeks of nicotine treatment, inhibition of the antibody-forming cells continued for at least two more weeks. These results suggest that chronic *in vivo* nicotine exposure leads to T-cell anergy and may contribute to nicotine/cigarette smoke-induced immunosuppression.<sup>18</sup> Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) is possibly involved in the mechanisms by which smoking modulates local immune phenomena.<sup>22</sup> Among human immunodeficiency virus (HIV) patients, smokers had significant depressions in both the percentage and absolute numbers of CD4+ and CD8+ cells in their bronchoalveolar lavage fluid. A decrease in CD4+/CD8+ cell ratio was also seen with smoking. In addition, the production of both interleukin-

1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and TNF- $\alpha$  was suppressed with cigarette smoking.<sup>23</sup>

While these immune-mediated mechanisms may play a role in the effect of smoking on pemphigus, smoking has been associated with impaired wound healing. It has been shown that the synthesis of subcutaneous collagen in smokers is specifically impeded, indicating an impaired wound-healing process.<sup>24</sup> In patients resected for Crohn's disease, cigarette smoking was associated with an increased risk of recurrence.<sup>25</sup>

The results suggest a relationship between pemphigus and smoking habits, pointing to a possible sex difference. Smoking was less prevalent among pemphigus patients, and this difference was much more pronounced in women. The antiestrogenic effect of smoking might contribute to its protective effect in pemphigus. Smoking is linked to a variety of hormone-related disorders, both benign and malignant. Some estrogen-dependent physiologic processes are affected by smoking, making osteoporosis and premature menopause more common among women who smoke. Diseases such as endometrial cancer and uterine fibroids, which depend on estrogen for growth and development, tend to be less common among smokers.<sup>26</sup>

In addition, nicotinic cholinergic receptors have been demonstrated on keratinocytes, stimulating calcium influx, and it has been suggested that constant stimulation of these receptors might control keratinocyte adhesion.<sup>27</sup> Activation of nicotinic cholinergic receptors increases cell-to-cell adhesion and promotes the lateral migration of keratinocytes, thus improving pemphigus.<sup>28</sup> Nicotine could be delivered to keratinocytes either topically, by contact with the buccal mucosa, or systemically by absorption.

The inverse association between smoking and pemphigus should encourage further investigations aimed at discovering the exact mechanisms involved, so that instead of recommending smoking, more specific clinical interventions can be designed.<sup>29</sup>

Certain life events might be independent causative factors in pemphigus. Smoking can be an indicator of life events in addition to its physical effects. Thus, smoking is strongly associated with adverse childhood experiences,<sup>30</sup> and can both have an effect on and be affected by stress and depression.

Our finding that pemphigus patients were more often exposed to gardening materials and pesticides than were control subjects is supported clinically by reports of pemphigus induced by contact with pesticides,<sup>31,32</sup> and one case of a patient with pemphigus foliaceus who experienced flare-ups when he handled sheep that had recently been dipped in organophosphate-containing dips.<sup>33</sup> In an analysis of 59 patients with pemphigus, of the 14 patients exposed to chemicals in their work environment, four were involved in gardening.<sup>34</sup>

Organochlorine pesticides are endocrine-active, having an estrogenic effect.<sup>35</sup> Dicophane (dihydrodiphenyltrichloroethane, DDT), which is stored in the body's fatty tissue as dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE), and polychlorinated phenols are pesticides with estrogenic effects, thought to potentiate the development of breast cancer. Thus, mortality from breast cancer declined in Israel after dicophane and other carcinogenic pesticides, which occurred in high concentrations in milk and dairy products, were banned in 1978.<sup>36</sup> It is conceivable that the pathologic pathways leading to the development of pemphigus are estrogen-dependent. Also, the effect of pesticides in our study was more significant in premenopausal women. Other skin reactions, such as the reaction to histamine prick and morphine prick, have also been shown to increase during periods of peak estrogen levels in women.<sup>37</sup>

Organophosphate pesticides block the nicotinic acetylcholinesterase channel,<sup>38</sup> resulting in the accumulation of acetylcholine at cholinergic receptors. Chronic exposure to these compounds results in the development of tolerance to their toxicity, which is associated with a decrease in the density of muscarinic and nicotinic receptors in both the central and peripheral nervous systems.<sup>39</sup> If a similar decrease in receptors occurs in the skin, it would result in a reduction of cell-cell adhesion, in contrast to nicotine that activates nicotinic cholinergic receptors, as stated earlier.

Exposure to metal vapor was higher in pemphigus patients than in controls. Such an exposure was encountered in the smelting industry, metal distillation, metal plating, battery manufacture, old printing industry, and chemical plants. There are several indications that metals affect the immune system. Chronic inflammatory diseases may be affected by exposure to metals, and metal allergy has been reported in cases of pustulosis palmaris et plantaris. It has been shown that metals induce high leukotriene B<sub>4</sub> concentrations in pustules.<sup>40</sup> The production of cytokines in individuals exposed to chromate in Hudson County, New Jersey, a major center for the processing of chromium ore, showed that the mean level of IL-6 produced by pokeweed mitogen-stimulated mononuclear cells isolated from the Hudson County group was 64% of the control value, a highly significant decrease ( $P < 0.001$ ). No differences were detected in the IL-6 responses resulting from age, gender, or smoking status.<sup>41</sup>

Cadmium, on the other hand, may have an inhibitory effect. A study of the effects of cadmium on measures of immune system function was performed in schoolchildren in heavily polluted regions of eastern Germany. Increasing body burdens of cadmium were associated with a dose-dependent suppression of immediate hypersensitivity and of levels of immunoglobulin G (IgG), but not IgM, IgA, or IgE. The immunoglobulin pattern observed in exposed

children led investigators to suggest that secondary humoral responses were impaired by cadmium.<sup>42</sup>

Likewise, T cells of workers continuously exposed to beryllium at more than  $0.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (but not subjects exposed to lower levels) were activated and the cell-mediated immune response was promoted.<sup>43</sup>

Nickel and chromium have also been implicated in immune response regulation. Urinary chromium was correlated with serum IL-5 and IgE, and urinary nickel was correlated with CD4<sup>+</sup>-CD45RO<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup> lymphocytes.

Without more specific information on the chemicals and level of exposure, we cannot adequately discriminate whether the observed effects are valid, or whether biased reporting of exposure contributed to the observed elevated risks. In a recent epidemiologic study of pemphigus in Sofia, Bulgaria, however, 12 out of 74 newly diagnosed pemphigus patients were employed in the large metal works in Sofia district.<sup>44</sup>

The higher frequency of chronic wounds preceding pemphigus is in accordance with previous reports of pemphigus in burn scars and surgical scars.<sup>45-47</sup>

The yield of the food frequency answers was very poor. The source of dietary information in our study was a single measure of usual dietary intake derived from a 62-item food frequency questionnaire. The problems of dietary measurement error and underreporting of food intake in dietary surveys have received considerable attention in recent years and, in the future, standardization may make it easier to draw conclusions from such studies.<sup>48</sup> The retrospective nature of our study is another limitation, with its potential for recall and information bias. A long-term averaged diet might not be the best way to express the relationship between diet and disease, as a considerable latency period could exist between food intake and its effect on disease.

At the first clinical examination, Israeli patients had milder disease than did patients from other countries, but they had lower rates of complete clearance after the first episode. On the other hand, relapses were less common among Israeli patients. Perhaps the longer treatment period required for clearing the first episode prevented relapses.

Differences between countries may be due to differences in populations and/or data collection methods, as well as environmental, economic and climatic differences. Israeli patients had lower rates of complete clearance after the first episode, which might be due to differences in management. In comparison with the treatment regimen in Israel, patients in Italy receive initial high doses of steroids for a longer period of time, until all active lesions have disappeared, which usually requires 4 weeks.<sup>49</sup> Subsequent dosage decrease is also slower. On the other hand, relapses were less common among Israeli patients, which

might be explained by the fact that they did not return to their previous environment or go back to work as fast as patients from other countries.

## Conclusions

Statistical differences were found between pemphigus patients and controls, including higher exposure rates to gardening materials, pesticides, and metal vapor, and lower smoking rates. It should be noted, however, that this study was only a survey, and the results may be biased by the choice of the control group, which consisted of consecutive patients visiting the participating clinics where attendance depended on the nature of the patient pool. This preliminary study attempted to identify factors that should now be studied individually in a controlled manner. Once the environmental factors involved in the disease process of pemphigus vulgaris are determined, we may be able to instruct patients to avoid specific environmental factors.

## References

- Wilson C, Wojnarowska F, Mehra NK, Pasricha JS. Pemphigus in Oxford, UK, and New Delhi, India: a comparative study of disease characteristics and HLA antigens. *Dermatology* 1994; **189** (Suppl. 1): 108–110.
- Edelson RL. Pemphigus — decoding the cellular language of cutaneous autoimmunity. *N Engl J Med* 2000; **343**: 60–61.
- Tur E, Brenner S. The role of the water system as an exogenous factor in pemphigus. *Int J Dermatol* 1997; **36**: 810–816.
- Tur E, Brenner S. Contributing exogenous factors in pemphigus: hypothesis. *Int J Dermatol* 1997; **36**: 888–893.
- Tur E, Brenner S. Diet and pemphigus: in pursuit of exogenous factors in pemphigus and Fogo Selvagem. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 1406–1410.
- Brenner S, Ruocco V, Wolf R, et al. Pemphigus and dietary factors. In vitro acantholysis by allyl compounds of the genus *Allium*. *Dermatology* 1995; **190**: 197–202.
- Yokel BK, Hood AF, Anhalt GJ. Induction of acantholysis in organ explant culture by penicillamine and captopril. *Arch Dermatol* 1989; **125**: 1367–1370.
- Ruocco V, de Angelis E, Lombardi ML. Drug-induced pemphigus II. Pathomechanisms and experimental investigations. *Clin Dermatol* 1993; **11**: 507–513.
- Brenner S, Ruocco V, Ruocco E, et al. In vitro tannin acantholysis. *Int J Dermatol* 2000; **39**: 738–743.
- Ishii K, Amagai M, Ohata Y, et al. Development of pemphigus vulgaris in a patient with pemphigus foliaceus: antidesmoglein antibody profile shift confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**: 859–861.
- Bowen GM, Peters NT, Fivenson DP, et al. Lichenoid dermatitis in paraneoplastic pemphigus. A pathogenic trigger of epitope spreading? *Arch Dermatol* 2000; **136**: 652–656.
- Chan LS. Epitope spreading in paraneoplastic pemphigus. Autoimmune induction in antibody-mediated blistering skin diseases. *Arch Dermatol* 2000; **136**: 663–664.
- Mehta JN, Martin AG. A case of pemphigus vulgaris improved by cigarette smoking. *Arch Dermatol* 2000; **136**: 15–17.
- Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; **330**: 811–815.
- Wolf R, Ruocco V. Nicotine for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 1071–1072.
- Axell T, Henricsson V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scand J Dent Res* 1985; **93**: 239–242.
- Meliska CJ, Stunkard ME, Gilbert DG, et al. Immune function in cigarette smokers who quit smoking for 31 days. *J Allergy Clin Immunol* 1995; **95**: 901–910.
- Geng Y, Savage SM, Razanai-Boroujerdi S, Sopori ML. Effects of nicotine on the immune response. II. Chronic nicotine treatment induces T cell anergy. *J Immunol* 1996; **156**: 2384–2390.
- Wilkins JN, Carlson HE, Van Vunakis H, et al. Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology* 1982; **78**: 305–308.
- Hardin JA, Hinoshita F, Sherr DH. Mechanisms by which benzo(a)pyrene, an environmental carcinogen, suppresses B-cell lymphopoiesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; **117**: 155–164.
- Lindemann RA, Park NH. The effects of benzo(a)pyrene, nicotine, and tobacco-specific N-nitrosamines on the generation of human lymphocyte-activated killer cells. *Arch Oral Biol* 1989; **34**: 283–287.
- Yamaguchi E, Itoh A, Furuya K, et al. Release of tumor necrosis factor-alpha from human alveolar macrophages is decreased in smokers. *Chest* 1993; **103**: 479–483.
- Wewers MD, Diaz PT, Wewers ME, et al. Cigarette smoking in HIV infection induces a suppressive inflammatory environment in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**: 1543–1549.
- Jorgensen LN, Kallehave F, Christensen E, et al. Less collagen production in smokers. *Surgery* 1998; **123**: 450–455.
- Caprilli R, Taddei G, Viscido A. In favour of prophylactic treatment for post-operative recurrence in Crohn's disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; **30**: 219–225.
- Spangler JG. Smoking and hormone-related disorders. *Prim Care* 1999; **26**: 499–511.
- Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption. Evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999; **135**: 1479–1484.



- 28 Grando SA, Dahl MV. Nicotine and pemphigus. *Arch Dermatol* 2000; **136**: 1269.
- 29 Cornelius LA. Editorial comment: a case of pemphigus vulgaris improved by cigarette smoking. *Arch Dermatol* 2000; **136**: 15.
- 30 Anda RF, Croft JB, Felitti VJ, et al. Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. *J Am Med Assoc* 1999; **282**: 1652-1658.
- 31 Tsankov N, Dimitrowa J, Obreschkowa E, Lasarowa A. Induziert pemphigus durch das pestizid phosphamid. *Z Hautkr* 1987; **62**: 196-201.
- 32 Tsankov N, Kazandjieva J, Gantcheva M. Contact pemphigus induced by dihydrodiphenyltrichlorethane. *Eur J Dermatol* 1998; **8**: 442-443.
- 33 Chu AC. Any questions. *Br Med J* 1995; **310**: 235.
- 34 Krain LS. Pemphigus. Epidemiologic and survival characteristics of 59 patients, 1955-73. *Arch Dermatol* 1974; **110**: 862-865.
- 35 Gaido K, Safe S. Comparative estrogenic activity of wine extracts and organochlorine pesticide residues in food. *Environ Health Perspect* 1998; **106** (Suppl. 6): 1347-1351.
- 36 Lewis PJ. Pollutants and pesticides may be important. *Br Med J* 1994; **309**: 1662.
- 37 Kalogeromitros D, Katsarou A, Armenaka M, et al. Influence of the menstrual cycle on skin-prick test reactions to histamine, morphine and allergen. *Clin Exp Allergy* 1995; **25**: 461-466.
- 38 Ray DE, Richards PG. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates. *Toxicol Lett* 2001; **120**: 343-351.
- 39 Costa LG. Interactions of neurotoxicants with neurotransmitter systems. *Toxicology* 1988; **49**: 359-366.
- 40 Nakamura K, Imakado S, Takizawa M, et al. Exacerbation of pustulosis palmaris et plantaris after topical application of metals accompanied by elevated levels of leukotriene B<sub>4</sub> in pustules. *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**: 1021-1025.
- 41 Snyder CA, Udasin I, Waterman SJ, et al. Reduced IL-6 levels among individuals in Hudson County, New Jersey, an area contaminated with chromium. *Arch Environ Health* 1996; **51**: 26-28.
- 42 Ritz B, Heinrich J, Wjst M, et al. Effect of cadmium body burden on immune response of school children. *Arch Environ Health* 1998; **53**: 272-280.
- 43 Yoshida T, Shima S, Nagaoka K, et al. A study on the beryllium lymphocyte transformation test and the beryllium levels in working environment. *Ind Health* 1997; **35**: 374-379.
- 44 Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, et al. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-95). *Int J Dermatol* 2000; **39**: 104-108.
- 45 Hogan P. Pemphigus vulgaris following a cutaneous thermal burn. *Int J Dermatol* 1992; **31**: 46-49.
- 46 Ginarte M, Sanchez-Aguilar D, Pereiro-Ferreiros MM, Toribio J. Pemphigus vulgaris exhibiting Koebner phenomenon. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; **10**: 90-92.
- 47 Micali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol* 1998; **37**: 197-200.
- 48 Kant AK, Schatzkin A, Graubard BI, Schairer C. A prospective study of diet quality and mortality in women. *J Am Med Assoc* 2000; **283**: 2109-2115.
- 49 Ruocco V, Brenner S. Pemphigus vulgaris. In: Katsambas AD, Lotti TM, eds. *European Handbook of Dermatological Treatments*. Berlin: Springer-Verlag, 1999: 428-436.