

Autoimmunologiczne choroby pęcherzowe skóry — analiza retrospektywna

Autoimmune bullous skin disorders — retrospective cohort study

Adrianna Pyrek^{ID}, Laura Eliszewska^{ID}, Natalia Rutecka^{ID}, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek^{ID},
Waldemar Placek^{ID}

*Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie*

STRESZCZENIE

Wstęp: Autoimmunologiczne choroby pęcherzowe skóry to szeroka grupa chorób przewlekłych. Pemfigoid pęcherzowy jest najczęstszym autoimmunologicznym schorzeniem pęcherzowym, dotyczy głównie osób starszych w 8. dekadzie życia, bez predylekcji do płci. Pęcherzyca ujawnia się zwykle pomiędzy 45. a 65. rokiem życia, w większości badań epidemiologicznych odnotowano przewagę kobiet.

Celem pracy była ocena częstości występowania chorób pęcherzowych z uwzględnieniem ich rodzajów w różnych grupach wiekowych, współistnienia z chorobami nowotworowymi i innymi schorzeniami dodatkowymi.

Materiał i metody: Retrospektywna analiza historii chorób pacjentów, którzy w latach 2015–2021 byli hospitalizowani w Klinice Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z rozpoznaniem chorób pęcherzowych.

Wyniki: W Klinice Dermatologii w latach 2015–2021 leczono 72 pacjentów z rozpoznaniem autoimmunologicznych chorób pęcherzowych. W przypadku chorób z grupy pemfigoidu średnia wieku wynosiła 76 lat, a w przypadku pęcherzyca 58. U 10 pacjentów (13,9%) podejrzewano istnienie czynnika wywołującego, takiego jak leki czy spożywanie roślin cebulowatych. Nowotwory występowały u 12 pacjentów (16,7%). U badanych obserwowano również współistnienie innych chorób, z których najczęstsze było nadciśnienie tętnicze — 23 pacjentów (31,9%).

Wnioski: Badanie potwierdziło większość danych epidemiologicznych: pemfigoid pęcherzowy dotyczy głównie osób starszych, w 8. dekadzie życia, natomiast pęcherzyca ujawnia się zwykle przed 65. rokiem życia. Pojawienie się objawów może być spowodowane przez czynniki zewnętrzne, jak leki, patogeny, światło UV, dieta i stres. Mogą także współistnieć z innymi chorobami autoimmunologicznymi, a także sercowo-naczyniowymi.

Forum Derm. 2022; 8, 2: 93–97

Słowa kluczowe: pęcherzyca, pemfigoid, epidemiologia

ABSTRACT

Introduction: Autoimmune bullous disorders is a group of chronic diseases. Bullous pemphigoid is the most common autoimmune bullous disease of all, affecting mainly elderly people in the 8th decade of life, without gender predilection. Pemphigus manifests usually between 45 and 65 years of age, with a female predilection reported in most epidemiological studies.

Aim of the study was assessing the prevalence of bullous diseases with respect to their types in different age groups, coexistence with neoplasms and other diseases.

Material and methods: Retrospective analysis of medical histories of patients hospitalized in the Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases, and Clinical Immunology at the University of Warmia and Mazury in Olsztyn with a diagnosis of bullous diseases between 2015 and 2021.

Results: Seventy-two patients diagnosed with autoimmune bullous diseases were treated in the Department of Dermatology from 2015 to 2021. The mean age of patients was 76 years for pemphigoid diseases and 58 years for pemphigus. A causative agent such as drugs or consumption of bulbous plants was suspected in 10 patients (13.9%). Coexisting neoplasms were present in 12 patients (16.7%). The subjects also had comorbidities, the most common of which was hypertension (23 patients).

Conclusions: The study confirmed most of the epidemiological data: bullous pemphigoid mainly affects the elderly, in the 8th decade of life, while pemphigus usually manifests itself before the age of 65. Symptoms can be provoked by external factors such as drugs, pathogens, UV light, diet, and stress. They can also coexist with other autoimmune and cardiovascular diseases.

Forum Derm. 2022; 8, 2: 93–97

Key words: pemphigus, pemphigoid, epidemiology

Adres do korespondencji:

Adrianna Pyrek, Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, e-mail: adrianna273@gmail.com

WSTĘP

Autoimmunologiczne choroby pęcherzowe skóry to szeroka grupa chorób przewlekłych. Najczęściej występują pemfigoid, pęcherzyca zwykła oraz liściasta. W tej heterogenicznej grupie odmienny obraz kliniczny jest definiowany przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko różnym strukturalnym granicy skórno-naskórkowej, w pęcherzycy zwykłej i liściastej przeciwko desmosomalnym cząsteczkom adhezyjnym — desmogleinie 3 lub desmogleinie 1. Ostatecznie w przebiegu tych chorób dochodzi do utraty adhezji pomiędzy skórą a naskórkiem lub pomiędzy keratynocytami, co objawia się pojawieniem pęcherzy różnego typu [1].

Epidemiologia

Pemfigoid pęcherzowy jest najczęstszym autoimmunologicznym schorzeniem pęcherzowym i dotyczy głównie osób starszych, w 8. dekadzie życia, z rzadkimi opisami przypadków pemfigoidu u dzieci i młodzieży. Nie stwierdza się predylekcji do płci [2].

Pęcherzyca zwykła i pęcherzyca liściasta stanowią 90–95% rozpoznanych pęcherzy. U większości populacji ujawniają się zwykle pomiędzy 45. a 65. rokiem życia. W raportach z Wielkiej Brytanii i Francji podkreślono, że częstość występowania pęcherzycy wzrasta wraz z wiekiem. W dzieciństwie i okresie dojrzewania pęcherzyca występuje niezwykle rzadko. Jedynie 1–4% pacjentów z pęcherzycą zwykłą jest młodszych niż 18 lat.

W większości badań epidemiologicznych odnotowano przewagę kobiet, przy czym stosunek liczby mężczyzn do liczby kobiet w różnych populacjach wynosi od 1 : 1–1 do 1 : 1–7 [3].

Choroby i czynniki wyzwalające

Pemfigoid jest często wywołany lekami i prawdopodobnie odgrywa tu rolę predyspozycja genetyczna. U niektórych pacjentów pod wpływem konkretnych farmaceutyków może dochodzić do dysregulacji układu odpornościowego i tworzenia autoprzeciwciał [2, 4]. Najczęściej do takiego procesu prowadzą takie leki, jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), diuretyki pętlowe, antybiotyki, inhibitory konwertazy angiotensyny czy inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4 i) [5–7]. Do pojawienia się pęcherzy w przebiegu pemfigoidu może się również przyczyniać fototerapia będąca jedną z metod leczenia łuszczycy, jak również sama łuszczycy o wieloletnim przebiegu. Łuszczycy prowadzi do ekspozycji antygenów błony podstawnej, a to może prowokować reakcje autoimmunologiczne polegające na syntezie autoprzeciwciał przeciwko białkom hemidesmosomalnym, takim jak BP180 i BP230. Inną dermatozą, w której przewlekły stan zapalny i rozprzestrzenianie się epitopów może być podstawą do rozwoju pemfigoidu, jest

liszaj płaski [2]. Również pacjenci z opryszczkowatym zapaleniem skóry mają 22-krotnie większe ryzyko pojawienia się objawów pemfigoidu w przebiegu pierwszych 3 lat od postawienia diagnozy [4].

W przypadku pęcherzycy również występuje predylekcja genetyczna. Wśród pacjentów z pęcherzycą zwykłą zauważono silną zależność między chorobą a allelami HLA (*human leukocyte antigens*) — DRB1 oraz HLADQB1. Wykryto również 4 geny niezwiązane z HLA: *DSG3*, *TAP2*, *ST18*, *IL6*. Natomiast do pozagenetycznych czynników ryzyka wystąpienia pęcherzycy należą między innymi leki — penicylina i kaptopryl, ekspozycja na pestycydy, światło UV czy stresujące wydarzenia w życiu. Co ciekawe, nikotyna działająca na receptory cholinergiczne może mieć wpływ protekcyjny [3, 8].

Choroby powiązane

Pemfigoid pęcherzowy, najczęstszy z grupy pemfigoidu, może współwystępować z nowotworami hematologicznymi, takimi jak chłoniaki i białaczki. Nie stwierdza się powiązania z nowotworami nie-hematologicznymi. Ponadto pemfigoid występuje łącznie z udarami, zatorowością płucną, demencją, chorobą Parkinsona i stwardnieniem rozsianym [2, 4].

Zwiększone ryzyko udarów czy zatorów płucnych, wśród pacjentów z pemfigoidem, wynika ze zwiększonego stężenia cytokin prozapalnych, które indukują ogólnoustrojową odpowiedź prowadzącą do wzrostu stężenia czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz selektyny E. Powoduje to aktywację komórek śródbłonna naczyniowego i spore ryzyko zakrzepowozatorowe. Dodatkowo pacjenci z czynnymi zmianami wykazują zwiększone stężenie czynnika tkankowego w skórze chorobowo zmienionej oraz zwiększone stężenia protrombiny i D-dimerów we krwi. Wraz z opanowaniem choroby wskaźniki te powracają do wartości prawidłowych [2].

Zarówno pęcherzyca zwykła, jak i liściasta, mogą być powiązane z innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym, schorzeniami neurologicznymi i psychiatrycznymi oraz z niektórymi nowotworami i chorobami sercowo-naczyniowymi [3, 9]. W przypadku pęcherzycy zwykłej, za choroby najsilniej z nią powiązane uznano miastenię gravis, zapalenie błon śluzowych, bezsenność, stany zapalne gruczołów łojowych, nowotwory hematologiczne, reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzycę typu I i autoimmunologiczne zapalenie tarczycy [9].

Celem pracy jest ocena częstości występowania autoimmunologicznych chorób pęcherzowych z uwzględnieniem ich rodzajów w różnych grupach wiekowych, współistnienia z chorobami nowotworowymi i innymi schorzeniami dodatkowymi, jak również porównanie otrzymanych wyników z aktualną literaturą.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono za pomocą retrospektywnej analizy historii chorób pacjentów, którzy w latach 2015–2021 byli hospitalizowani w Klinice Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z rozpoznaniem chorób pęcherzowych. Pacjentów wybrano korzystając z kodów L10, L12 i L13 Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Przyjęto za istotne statystycznie wartości $p < 0,05$.

WYNIKI

Epidemiologia

W Klinice Dermatologii w latach 2015–2021 leczono 72 pacjentów z rozpoznaniem autoimmunologicznych chorób pęcherzowych, a wśród nich 42 kobiety (58,30%) i 30 mężczyzn (41,70%). Średnia wieku całej próby wynosiła $66 \pm 3,78$ roku, w tym średnia wieku kobiet $65 \pm 5,25$ roku, a mężczyzn $57 \pm 11,22$ roku. W przypadku chorób z grupy pemfigoidu średnia wieku wynosiła $76 \pm 5,86$ roku, w przypadku pęcherzycy średnia wieku wynosiła $58 \pm 5,82$ roku, a w tym średnia wieku dla pęcherzycy zwykłej wynosiła $57 \pm 7,32$. Średnia wieku dla chorób pęcherzowych określonym kodem L13 wynosiła $61 \text{ lat} \pm 7,24$ roku. Najczęściej występowały dermatozy z grupy pęcherzycy — 34 (47,2%), następnie pemfigoidu — 31 (43,1%), reszta autoimmunologicznych chorób pęcherzowych klasyfikowanych jako L13 występowała w ilości 7 (9,7%). Wśród pęcherzycy częściej występowała pęcherzyca zwykła [22 przypadki (30,6%)] a wśród pemfigoidu najczęściej stwierdzano pemfigoid pęcherzowy [25 przypadków (34,7%)]. Dokładniejsze dane dotyczące występowania autoimmunologicznych chorób pęcherzowych wśród pacjentów Kliniki przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Występowanie chorób pęcherzowych wśród pacjentów Kliniki Dermatologii w Olsztynie

Autoimmunologiczna choroba pęcherzowa według klasyfikacji ICD-10	Liczba pacjentów
Pęcherzyca zwykła L10.0	22
Pęcherzyca liściasta L10.2	4
Pęcherzyca rumieniowa L10.4	4
Pęcherzyca nieokreślona L10.9	3
Pęcherzyca bujająca L10.1	1
Pemfigoid pęcherzowy L12.0	25
Pemfigoid bliznowacujący L12.1	3
Pemfigoid nieokreślony L12.9	2
Pemfigoid inny L12.8	1
Choroby pęcherzowe nieokreślone L13.9	4
Zapalenie skóry opryszczkowe — choroba Dühringa L13.0	2
Inne L13.8	1

U kobiet, wśród autoimmunologicznych chorób pęcherzowych najczęściej występowały schorzenia z grupy pemfigoidu — 21 (50%), następnie z grupy pęcherzycy — 17 (40,5%). U mężczyzn natomiast najczęściej występowała pęcherzyca — 17 (56,7%) a następnie pemfigoid — 11 (33,3%).

Czynniki i choroby współistniejące

W przypadku 10 pacjentów (13,9%) podejrzewano istnienie czynnika wywołującego w postaci leków lub spożycia cebulowatych. Chorych stosujących leki, które mogły spowodować wystąpienie objawów autoimmunologicznych chorób pęcherzowych było 6 i korzystali z takich preparatów, jak: antybiotyki (amoksylicyna), leki przeciwpalne (sulfasalazyna, ibuprofen), leki przeciwnadciśnieniowe (amlodypina, hydrochlorotiazyd, telmisartan) oraz leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina). U tych badanych pojawiły się objawy pemfigoidu (L12). Natomiast u 4 pacjentów spożywających cebulowate zdiagnozowano pęcherzycę zwykłą lub pęcherzycę nieokreśloną według ICD-10. Jeden z chorych spożywających cebulowate korzystał również z solarium.

Nowotwory stwierdzono u 12 pacjentów (16,7%). W przypadku pemfigoidu (L12) występowały rak podstawonokomórkowy (2 przypadki) i rak wątroby, a u pacjentów z rozpoznaniem L10 współwystępowały nowotwory piersi (3 przypadki), rak podstawonokomórkowy (2 przypadki) i rak endometrium (1 przypadek). Dodatkowo przy rozpoznaniach z kategorii L13 stwierdzono mięśniaki macicy (2 przypadki) i gruczolaka nadnercza prawego (1 przypadek).

W przypadku jednej pacjentki wraz z diagnozowaniem raka wątroby pojawiły się pierwsze objawy pemfigoidu (L12.0). Wraz z zakończeniem leczenia onkologicznego zakończono leczenie pemfigoidu, gdyż zmiany skórne ustały. W pozostałych przypadkach nie zauważono podobnej korelacji między leczeniem nowotworu a nasileniem objawów autoimmunologicznych chorób pęcherzowych.

Najczęstszą chorobą współistniejącą występującą wśród pacjentów było nadciśnienie tętnicze (u 23 pacjentów, w tym z rozpoznaniem z kategorii L10 — 9, L12 — 16, L13 — 2), drugą co do częstości występowania chorobą była cukrzyca, którą stwierdzono u 5 pacjentów z rozpoznaniem L10 i 3 pacjentów z L12. Do innych często współistniejących chorób w pemfigoidzie (L12) należały: migotanie przedsionków (3), choroba wieńcowa (2), łuszczyca (2, w tym jeden pacjent leczony tylko miejscowo, ale przez prawie 50 lat), niedokrwistość (1), hiperlipidemia (1). Natomiast w pęcherzycach (L10) najczęściej współwystępowały takie choroby, jak: choroba wieńcowa (2), trądzik różowaty (2), niedokrwistość (1), niewydolność serca (1), migotanie przedsionków (1), liszaj płaski pęcherzowy (1), bielactwo (1). Ponadto, u pacjentów z rozpoznaniem z kategorii L13 stwierdzano takie choroby

towarzyszące, jak: niedokrwistość (2), hiperlipidemia (2), niewydolność serca (1), świerzb (1) i róża pęcherzowa podudzia (1). W kwestii zaburzeń psychicznych, u 3 pacjentów (z rozpoznaniem L10) leczonych w Klinice współwystępowały zaburzenia depresyjne.

WNIOSKI

Epidemiologia

Stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1,4 : 1 i mieścił się w ramach stosunku odnotowanego w większości badań epidemiologicznych, gdzie wynosił on od 1,1 : 1–1,7 : 1 [3]. Średnia wieku całej próby wynosiła $66 \pm 3,78$ roku. Pemfigoid pęcherzowy dotyczy głównie osób starszych, w 8. dekadzie życia, w przeprowadzonym badaniu średnia wieku w przypadku pemfigoidu pęcherzowego wynosiła $76 \pm 5,86$ roku, a więc były to osoby głównie w końcówce 7. i początku 8. dekady życia. W większości populacji pęcherzycy ujawnia się zwykle pomiędzy 45. a 65. rokiem życia, w badaniu średnio w wieku $58 \pm 5,82$, czyli zamknęła się ona w przedziale podanym w większości badań epidemiologicznych [2, 3].

Według badań z 2019 roku opisanych przez Denise Miyamoto, Claudie Giuli Santi, Celine Wakisaka Maruta, pemfigoid pęcherzowy jest najczęstszym autoimmunologicznym schorzeniem pęcherzowym, w przedstawionym badaniu były to natomiast dermatozy z grupy pęcherzycy (47,2%). Pemfigoid stanowił (43,1%), więc różnica częstości występowania stanowiła jedynie 4,1%.

Wśród pęcherzycy częściej występowała pęcherzycy zwykła (22 przypadki), a wśród pemfigoidu najczęściej stwierdzano pemfigoid pęcherzowy (25 przypadków), co pokrywa się z danymi z większości badań epidemiologicznych dotyczących autoimmunologicznych chorób pęcherzowych [2, 9].

Czynniki i choroby współistniejące

U sześciorga badanych zauważono związek pomiędzy przyjmowanymi lekami a wystąpieniem pierwszych objawów. Były to antybiotyki, leki przeciwnadciśnieniowe, leki przeciwzapalne oraz przeciwpadaczkowe. Według literatury preparaty z wymienionych powyżej kategorii mogą spowodować pojawienie się zarówno pemfigoidu, jak i pęcherzycy [5–7]. Prawdopodobnie odgrywa tu rolę podłoże genetyczne, które sprawia, że układ odpornościowy niektórych pacjentów jest bardziej predysponowany do wytworzenia autoanticiał w odpowiedzi na podaną substancję [2–4, 10].

W przypadku czworga chorych zauważono, że za czynnik sprawczy można uznać dietę, w której skład wchodziły warzywa cebulowate. Z badań wynika, że cebula, czosnek, por i szczypiorek mogą prowokować reakcje immunologiczne prowadzące do wystąpienia objawów pęcherzycy. Za wyzwalacze choroby, na podstawie literatury, można

również uznać pokarmy bogate w tiole, fenole, garbniki oraz izotiocyaniany, te jednak nie pojawiły się w diecie badanych pacjentów [10–12].

Jeden z pacjentów korzystał z solarium. Według literatury światło UV wykorzystywane w salonach piękności, czy podczas fototerapii łuszczycy powoduje wzrost produkcji cytokin prozapalnych oraz odkładanie się kompleksów immunologicznych pomiędzy warstwami naskórka czy na granicy skórno-naskórkowej i dlatego korzystanie z solarium przez pacjenta mogło spowodować pojawienie się u niego objawów autoimmunologicznych chorób pęcherzowych [2, 3, 10].

Wśród pacjentów Kliniki w Olsztynie z pemfigoidem pęcherzowym zdarzały się współistnieć nowotwory niehematologiczne, jednak według badań Schulze i wsp. z 2015 roku wynika, że taka zależność nie powinna mieć miejsca. Dodatkowo, jeszcze we wcześniejszej pracy Langan i wsp. z 2011 roku wskazano na brak jakiegokolwiek związku pomiędzy pemfigoidem pęcherzowym a schorzeniami nowotworowymi. W przypadku pęcherzycy zwykłej, według literatury, istnieje predylekcja zarówno do nowotworów hematologicznych i niehematologicznych. Pęcherzycy liściastej nie powiązано z nowotworami hematologicznymi, za to zwrócono uwagę na związek z rakami skóry [4].

Według piśmiennictwa, w niektórych przypadkach pemfigoid pęcherzowy może zostać uznany za zespół paraneoplastyczny, jednak dotyczy to głównie chorych z nowotworami limfoproliferacyjnymi. Wśród pacjentów Kliniki w Olsztynie tylko u jednego pemfigoid pęcherzowy wystąpił pod postacią zespołu paraneoplastycznego, wynikał jednak z raka wątroby, który nie jest opisany w piśmiennictwie [13].

Ponadto, zgodnie z dostępną literaturą, zarówno choroby z grupy pemfigoidu, jak i pęcherzycy, mogą pojawiać się wśród pacjentek z nowotworami piersi leczonych radioterapią. W niniejszym badaniu, w historiach chorób 3 pacjentek widniały dane o zachorowaniu na nowotwory piersi, niestety bez dokładnych informacji na temat metody ich leczenia. Zgodnie z wytycznymi, najczęściej wykorzystuje się jednak leczenie skojarzone (metody chirurgiczne, radio- i chemioterapia) [14, 15]. To nie nowotwór prowadzi do ujawnienia się autoimmunologicznej choroby pęcherzowej, czy odwrotnie, a metoda leczenia w postaci radioterapii i być może w przypadku tych 3 pacjentek, takie leczenie spowodowało ujawnienie się objawów.

Warto zwrócić szczególną uwagę na grupę wiekową pacjentów z rozpoznaniem chorób z grupy pęcherzycy i pemfigoidu. Są to osoby starsze, często cierpiące z powodu wielochorobowości. Dlatego wystąpienie jednocześnie nowotworu i autoimmunologicznej choroby pęcherzowej należałoby często uznać jedynie jako koincydencję związaną z wiekiem [16].

Według literatury, pęcherzyca zwykła i liściasta mogą współistnieć z innymi chorobami autoimmunologicznymi, a także chorobami sercowo-naczyniowymi [2, 9]. W przypadku opisywanych pacjentów występowały choroby z obu tych grup.

U trojga pacjentów leczonych w Klinice współistniały zaburzenia depresyjne. Według piśmiennictwa, depresja może być jednocześnie rewelatorem, jak i skutkiem autoimmunologicznych chorób pęcherzowych. Obecność depresji i zaburzeń lękowych w wywiadzie predysponuje do ujawnienia się pemfigoidu pęcherzowego. Natomiast pacjenci z chorobami z grupy pęcherzycy są bardziej narażeni na wystąpienie depresji i powinni być pod jej kątem monitorowani [17].

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO:

- van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018; 16(9): 1077–1091, doi: [10.1111/ddg.13637](https://doi.org/10.1111/ddg.13637), indexed in Pubmed: [30179336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30179336/).
- Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, et al. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol.* 2019; 94(2): 133–146, doi: [10.1590/abd1806-4841.20199007](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20199007), indexed in Pubmed: [31090818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090818/).
- Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *The Lancet.* 2019; 394(10201): 882–894, doi: [10.1016/s0140-6736\(19\)31778-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31778-7).
- Hammers CM, Stanley JR. Recent Advances in Understanding Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 2020; 140(4): 733–741, doi: [10.1016/j.jid.2019.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.11.005), indexed in Pubmed: [32200875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32200875/).
- Moro F, Fania L, Sinagra JoL, et al. Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. *Biomolecules.* 2020; 10(10), doi: [10.3390/biom10101432](https://doi.org/10.3390/biom10101432), indexed in Pubmed: [33050407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33050407/).
- Verheyden MJ, Bilgic A, Murrell DF. A Systematic Review of Drug-Induced Pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(15): adv00224, doi: [10.2340/00015555-3457](https://doi.org/10.2340/00015555-3457), indexed in Pubmed: [32176310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176310/).
- Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol.* 2019; 10: 1238, doi: [10.3389/fimmu.2019.01238](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01238), indexed in Pubmed: [31275298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31275298/).
- Callot V, Bagot M. Pemphigus. *Rev Prat.* 1994; 44(1): 81–85, indexed in Pubmed: [8178064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8178064/).
- Porro AM, Seque CA, Ferreira MC, et al. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol.* 2019; 94(3): 264–278, doi: [10.1590/abd1806-4841.20199011](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20199011), indexed in Pubmed: [31365654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365654/).
- Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res.* 2018; 310(2): 95–106, doi: [10.1007/s00403-017-1790-8](https://doi.org/10.1007/s00403-017-1790-8), indexed in Pubmed: [29110080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110080/).
- Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51(11): 1386–1397, doi: [10.1002/mnfr.200700072](https://doi.org/10.1002/mnfr.200700072), indexed in Pubmed: [17918162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17918162/).
- Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, et al. Precautions and suggestions for pemphigus patients. *Dermatology.* 2001; 203(3): 201–207, doi: [10.1159/000051749](https://doi.org/10.1159/000051749), indexed in Pubmed: [11701971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11701971/).
- Jackson SR, Koestenbauer J, Carroll AP, et al. Paraneoplastic bullous pemphigoid - A sign of clear cell renal carcinoma. *Urol Case Rep.* 2020; 30: 101119, doi: [10.1016/j.eucr.2020.101119](https://doi.org/10.1016/j.eucr.2020.101119), indexed in Pubmed: [32021806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32021806/).
- Hung TL, Chen YL, Lin KT, et al. Risk of radiotherapy-associated autoimmune bullous disease among Taiwanese patients with breast cancer: a case-control study. *Arch Dermatol Res.* 2020; 312(1): 69–75, doi: [10.1007/s00403-019-01985-y](https://doi.org/10.1007/s00403-019-01985-y), indexed in Pubmed: [31599341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599341/).
- Klimaszewska K, Grądzka K. Rola zespołu interdyscyplinarnego w opiece nad pacjentami onkologicznymi, Tom I. Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok 2021: 133–135.
- Chen CT, Hu HY, Chang YT, et al. Cancer is not a risk factor for bullous pemphigoid: 10-year population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2019; 180(3): 553–558, doi: [10.1111/bjd.17197](https://doi.org/10.1111/bjd.17197), indexed in Pubmed: [30216411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30216411/).
- Kridin K, Hundt J, Ludwig R, et al. Anxiety and depression predispose individuals to an autoimmune bullous diseases- bullous pemphigoid: A large-scale population-based cohort study. *Current Psychology.* 2021, doi: [10.1007/s12144-021-01396-1](https://doi.org/10.1007/s12144-021-01396-1).