



Büllöz pemfigoidli hastalarda 3 yıllık gözlem: 29 olgu

Three-year observation of the patients with bullous pemphigoid: 29 cases

Özlem Ekiz, Bilge Bülbül Şen, Emine Nur Rifaioğlu, Tuğba Şen, Esin Atik*,
Asena Çiğdem Doğramacı

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, *Patoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Özet

Amaç: Büllöz pemfigoid (BP) kronik, otoimmün subepidermal büllöz bir hastalıktır. Çalışmamızdaki amaç, son 3 yılda kliniğimizde BP tanısı konulan olguların klinik ve epidemiyolojik özelliklerini belirlemek ve sonuçlarımızı ülkemizdeki ve dünyanın diğer yerlerindeki sonuçlarla karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2009 ve Ocak 2013 tarihleri arasında Dermatoloji polikliniğimize başvuran, klinik ve histopatolojik olarak BP tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, oral mukoza tutulumu, kaşıntının varlığı, hastalık süresi, tetikleyici faktör bulunup bulunmaması, deri lezyonlarının özellikleri, biyopsi örneklerinin direk immüno Floresan (DIF) inceleme sonuçları, tedavide kullanılan ilaçlar, nüks ve eksitus oranları ve saptanabilen ölüm nedenleri gibi klinik ve demografik verileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 29 hastanın %48,3'ü kadın, %51,7'i erkekti. Yaş ortalamaları 70,17 yıl iken, ortalama hastalık süresi 15,41 aydı. Oral mukoza tutulumu beş, kaşıntı 24 olguda saptandı. Tetikleyici faktör olarak üç olguda ilaç, bir olguda da malinite belirlendi. DIF inceleme sonuçlarında dermoepidermal bileşkede lineer IgG ve C3 depolanması 12 olguda, C3 depolanması 10 olguda mevcuttu. Hastalara başlangıç tedavisi olarak 11 hastaya topikal kortikosteroid, altı hastaya tetrasiklin and nikotinamid kom-binasyonu, 10 hastaya sistemik kortikosteroid tedavisi verildi. Yedi hastada verilen ilk tedaviden sonra bir yıl içinde nüks meydana geldi. Hastane içi mortalite iki hastada görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda son 3 yılda kliniğimizde BP tanısı konulan hastalarının klinik ve epidemiyolojik verileri sunulmuştur. İlimiz farklı etnik gruplardan oluşan heterojen bir popülasyon olduğu için, çalışmamızın ülkemizdeki BP ile ilgili epidemiyolojik verilerin oluşturulmasında katkıda bulunacağına inanıyoruz. Ancak bu konuda yapılmış prospektif, daha uzun süreli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (Türkderm 2013; 47: 205-8)

Anahtar Kelimeler: Büllöz pemfigoid, epidemiyoloji, retrospektif çalışma

Summary

Background and Design: Bullous pemphigoid (BP) is a chronic, autoimmune, subepidermal blistering skin disease. The aim of this study was to determine the clinico-epidemiological characteristics of patients diagnosed with BP in our clinic and to compare the results with those in other studies in our country and in the world.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated medical records of patients with BP diagnosed by clinical and histopathological examinations in our clinic from January 2009 to January 2013. We evaluated data on demographic characteristics, age, sex, existence of oral mucosal lesions, association of pruritus, duration of the disease, presence of triggering factors, features of the skin lesions, results of direct immunofluorescence (DIF) investigations, drug intake, recurrence and mortality rates and causes of de-tected mortality in all patients.

Results: Of the 29 patients included in the study, %48.3 were female, %51.7 were male. The average age was 70.17 years and the mean duration of the disease was 15.41 months. We detected oral mucosal involvement in five cases, and pruritus in 24 patients. Drugs use in three cases and malinity in one patient were considered be a trigger factor. The results of DIF investigation revealed linear IgG and C3 deposition at the dermoepidermal junction in 12 cases and C3 deposition in 10 cases. The initial treatment was topical corticosteroid in 11, tetracycline and nicotinamide combination in six and systemic corticosteroid in 10 individuals. After initial therapy, recurrence appeared in 7 patients within one year. Mortality during hospitalization was observed in 2 cases.

Conclusion: We presented the clinical and epidemiological features of patients diagnosed with BP in our clinics in the past three years. Considering the presence of different ethnic groups and population heterogeneity in our city, we believe that our investigation will contribute to our understanding of the epidemiology of BP in our country. Nevertheless, prospective, long-term and large population-based multicenter studies are needed. (Türkderm 2013; 47: 205-8)

Key Words: Bullous pemphigoid, epidemiology, retrospective study

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özlem Ekiz, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye
Tel.: +90 326 229 33 95 E-posta: drozlemekiz@yahoo.com.tr **Geliş Tarihi/Received:** 21.01.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** XX

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



Giriş

Büllöz pemfigoid (BP), Batı Avrupa'da en sık görülen otoimmün büllöz hastalıktır. Sıklıkla 60 yaş ve üzeri kişilerde, eritemli zemin üzerinde, kaşıntılı, gergin büllerle karakterizedir. İnsidansı yaşla birlikte artmakta ve farklı etnik popülasyonlarda değişmektedir¹⁻³. Dünyanın farklı bölgelerinden BP ile ilgili çok sayıda klinikoepidemiyolojik çalışma bildirilmiştir⁴⁻¹⁴. Ülkemizden de BP ile ilgili 3 farklı epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır¹⁵⁻¹⁷.

Çalışmamızın amacı, son 3 yılda kliniğimizde BP tanısı konulan olguların klinikoepidemiyolojik özelliklerini belirlemek ve sonuçlarımızı ülkemizdeki ve dünyanın diğer yerlerindeki sonuçlarla karşılaştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmamızda Ocak 2009-Ocak 2013 tarihleri arasında Dermatoloji polikliniğimize başvuran, klinik ve histopatolojik olarak BP tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, deri lezyonlarının yaygınlığı (%20'den az tutulum lokal hastalık olarak kabul edildi) ve özellikleri, oral mukoza tutulumu, kaşıntının varlığı, hastalık süresi, tetikleyici faktör varlığı (ilaçlar, maliniteler, vs), biyopsi sonuçları, tedavide kullanılan ilaçlar, nüks ve mortalite oranları ve saptanabilen ölüm nedenleri kaydedildi. Veriler IBM uyumlu bilgisayarda SPSS 19'da (Statistical Programmes for Social Sciences) değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 29 hastanın 14'ü (%48,3) kadın, 15'i (%51,7) erkekti. Kadın/erkek oranı 0,93 olarak saptandı. Hastaların yaşları 34-100 yaş arasında olup, ortalaması 70,17±16,98 idi. Hastaların tanı anındaki yaş ve cinsiyet dağılımları Şekil 1'de gösterilmiştir. Hastalık süresi 1-48 ay arasında değişmekteydi (ortalama 15,41±14,04). Hastaların demografik özellikleri ise Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 4'ünde (%13,8) lokalize BP mevcuttu. Oral mukoza tutulumu beş (%17,24) hastada saptanırken, kaşıntı 24 (%82,8) hastada mevcuttu. Tetikleyici faktör dört (%13,8) olguda saptandı. Bunlardan üç olguda ilaç (bir olgu siprofloksasin, iki olgu da çoklu ilaç kullanımı), bir olguda da hematolojik malinite tetikleyici faktör olarak belirlendi. Deri lezyonlarının özelliklerine baktığımızda her iki cinste de en sık lezyonun ürtikeryal plak ve büllöz lezyonlar olduğu görüldü. Yirmi iki olguya klinik, histopatolojik ve DIF bulgularına göre, 7 olguya da klinik ve histopatolojik bulgulara göre BP tanısı konulduğu görüldü. DIF inceleme sonuçlarında 12 olguda (%54,54) dermoepidermal bileşkede lineer IgG ve C3 depolanması, 10 olguda (%45,45) C3 depolanması mevcuttu. Başlangıç tedavisi olarak 11 hastaya (%37,9) topikal kortikosteroid, 6 hastaya (%20,7) tetrasiklin ve nikotinamid kombinasyonu, 10 hastaya (%34,5) sistemik kortikosteroid tedavisi verildiği kaydedildi. Yedi (%24,13) hastada verilen ilk tedaviden sonra bir yıl içinde nüks meydana geldi. Bunların ikisinde (%28,57) sadece topikal kortikosteroid kullanımı, dördünde (%57,14) tetrasiklin ve nikotinamid kombinasyonu ve birinde (%14,28) de sadece sistemik kortikosteroid kullanımı mevcuttu. Nüksten sonra verilen tedaviler incelendiğinde ise bir hastaya tetrasiklin ve nikotinamid, bir hastaya sistemik kortikosteroid ve azatiyopürin ve beş hastaya da sadece sistemik kortikosteroid başlandığı belirlendi. Hastane içi mortalite iki hastada (%6,9) görüldü. Hastalardan birincisi iki aydır sistemik

metilprednisolon tedavisi (24 mg) alıyordu. Tedavi sırasında gelişen nekrotizan fasiit nedeni ile izlendiği dönemde, akut böbrek yetmezliği gelişen hastada yoğun bakımda eksitus gelişti. İleri yaştaki ikinci hasta ise üç haftalık metilprednisolon tedavisi (48 mg) alırken yaygın hastalık, genel durum bozukluğu ve nedeni tam olarak açıklanamayan kardiyopulmoner kollaps nedeniyle eksitus oldu.

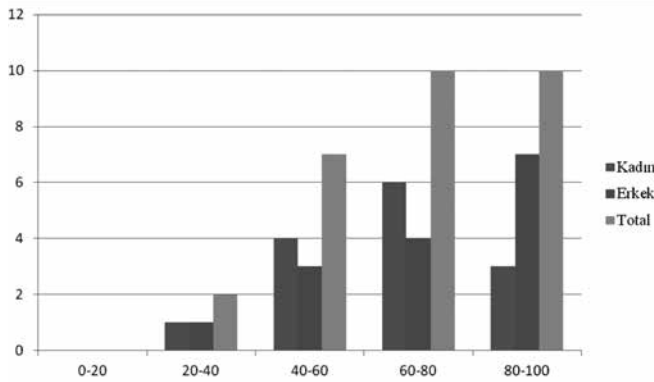
Tartışma

BP, Batı Avrupa'da en sık görülen otoimmün büllöz bir hastalıktır. Her yaşta görülebilmekle beraber, 60 yaş ve üzeri kişilerde daha sık rastlanmaktadır. BP için yıllık insidanslar Avrupa ülkelerinden 2,5-42,8/milyon^{8-12,18}, Asya ülkelerinden de 2,6-23,6/milyon olarak

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri

Karakteristik Özellikler	
Cinsiyet	
Kadın	14 (%48,3)
Erkek	15 (%51,7)
K/E	0,93
Yaş	
Aralık	34-100
Ortalama±SD	70,17±16,98
Hastalık Süresi (ay)	
Aralık	1-48
Ortalama±SD	15,41±14,04
Mukozal Tutulum Varlığı	5 (%17,24)
Kaşıntı Varlığı	24 (%82,8)
Tetikleyici Faktör Varlığı	
İlaç	3 (%10,34)
Malinite	1 (%3,44)
Ek Hastalık	HT 10(%34,48),DM 5(%17,24), İBH 1(%3,44),KAH 1(%3,44), BPH 1(%3,44),Vitiligo 1(%3,44), Kronik Karaciğer Hastalığı 1(%3,44),
DIF Bulguları	
IgG ve C3 depolanması	12 (%41,37)
C3 depolanması	10 (%34,48)
Yok	7 (%24,1)
Başlangıç tedavisinde kullanılan ilaçlar	
Topikal kortikosteroid	11 (%37,9)
Tetrasiklin+nikotinamid	6 (%20,7)
Sistemik kortikosteroid	10 (%34,5)
Topikal kortikosteroid+tetrasiklin	1 (%3,4)
Sistemik kortikosteroid+azatiyoprin	1 (%3,4)
Nüks	7 (%24,13)
Hastane içi mortalite	2 (%6,9)

HT, Hipertansiyon; DM, Diyabetes mellitus; İBH, İnflamatuvar barsak hastalığı; KAH, Koroner arter hastalığı; BPH, Benign prostat hipertrofisi



Resim 1. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları

bildirilmektedir^{4-7,13,14}. Ülkemizden yapılan üç farklı çalışmada yıllık insidanslar^{3,1-16,5} arasında değişmektedir¹⁵⁻¹⁷. Hem ülkemizde hem de dünyanın diğer yerlerinde son yıllarda yapılan çalışmalarda BP insidansının giderek arttığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da kliniğimizde son 3 yılda 29 olgunun BP tanısı aldığı saptanmıştır. Bu da yılda 9,6 olguya denk düşmektedir. Ayrıca olgularımızın çoğunun son bir yılda saptandığı görülmüştür. Asyadan yapılan bazı çalışmalarda kadın cinsiyet daha baskın gözlenirken^{6,13}, Avrupadan yapılan çalışmalarda genellikle ya eşit cinsiyet dağılımı ya da hafif bir erkek hakimiyeti bildirilmiştir^{8-12,18}. Ülkemizden yapılan diğer çalışmalarda da hafif bir kadın hakimiyeti bulunmaktadır¹⁵⁻¹⁷. Çalışmamızda ise kadın erkek oranı yaklaşık olarak birbirine eşit bulunmuştur. Tanı anındaki ortalama yaş değerlendirildiğinde 70,17±16,98 yıl olarak saptadı, bu değer literatürle uyumlu bulundu (73,7–82,4±7,4 yıl)^{6,8,9,19,20}. Literatürlerde yaşlı popülasyonda erkek cinsiyet hakimiyeti bulunmuştur^{2,11,12}. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 60-80 yaş aralığında daha çok kadın hakimiyeti bulunurken, 80-100 yaş aralığında ise daha çok erkek hakimiyeti gözlenmiştir. Hastalık süresi ve mukozal tutulum açısından sonuçlarımız literatürlere benzer şekildeydi^{7,9,16,21}. Hastalarda %82,8 oranında kaşıntı şikayeti mevcuttu, bu oran Akay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadan (%77,4) biraz daha yüksekti¹⁶. Birçok ilacın BP'yi tetikleyebildiği bilinmektedir. Bunlardan başlıcaları diüretikler, analjezikler, D-penisilamin, antibiyotikler ve kaptoprildir. İsviçre'de yapılan bir çalışmada hastaların tanı anında %30 oranında nöroleptik ve %34 oranında diüretik kullandıkları ve %11 oranında da hastalarda eş zamanlı bir malinite olduğu belirtilmiştir¹¹. Birçok çalışmada da malinite ile BP arasındaki ilişki olduğu gösterilmiştir²³. İsviçre'ten yapılan geniş çaplı bir çalışmada ise malinite ile BP arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca BP ile malinitelerin birlikte görülmesinin tesadüfi olduğunu ve her iki hastalığında yaşlı popülasyonu etkilemesine bağlı olduğunu da belirtmişlerdir. Ülkemizden Akay ve arkadaşlarının çalışmasında ise olguların hiçbirisinde tetikleyici faktör olarak ilaç veya eş zamanlı malinite saptanmamıştır¹⁶. Çalışmamızda ise tetikleyici faktör olarak üç olguda (%10,34) ilaç ve bir olguda da (%3,44) eş zamanlı hematolojik maliniteye rastlanıldı. BP'ye, diğer otoimmün hastalıkların ve çoğunlukla ileri yaşların hastalığı olması sebebi ile de kardiyovasküler ve nörolojik hastalıkların daha sık eşlik etmesi beklenmektedir. Bizim çalışmamızda da BP'ye, otoimmün hastalıklardan olan DM (%17,24), vitiligo (%3,4) ve İBH (%3,4) ve yaşlılarda daha sık görülen KAH (%3,4) ve BPH (%3,4) eşlik etmekteydi. BP'nin mortalite oranı pemfigus vulgarise göre çok daha düşüktür. Mortaliteye katkıda

bulunan faktörler, BP'nin daha çok yaşlı kişilerde görülmesi, kadın cinsiyet, genel durum bozukluğu, eşlik eden sistemik hastalıkların varlığı, tedavide yüksek doz kortikosteroidlerin verilmesi ile ilişki olarak bilinmektedir^{21,24,26}. Avrupadan, BP'nin bir yıllık mortalite oranlarına yönelik çok çeşitli yayınlar mevcuttur. Bu çalışmalarda mortalite oranı %10,8-41 olarak belirlenmiştir^{20,21,24,25}. Ülkemizden Akay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise mortalite oranı %19,3 olarak hesaplanmıştır¹⁶. Bizim çalışmamızda ise mortalite oranı diğer yapılan çalışmalara oranla belirgin olarak düşük bulunmuştur (%6,9). Bunun nedenini hastalarımıza ilk seçenek olarak topikal kortikosteroid ve tetrasiklin ve nikotinamid kombinasyon tedavisinin başlanması, sistemik kortikosteroid ve adjuvan tedavilerin ise genellikle ikinci seçenek olarak verilmesi, hastalarımızı sıklıkla ayaktan takip etmemiz, hastanede yatış sürelerini kısa tutmamız ve hastalıklarının daha az şiddette olmasına bağlamaktayız. Bernard ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada düşük doz topikal veya sistemik kortikosteroid tedavisi ile remisyonunda olan 114 BP hastasının bir yıl içinde 45'inde (%39,8) nüks olduğu belirlenmiştir. Ayrıca nüks olan hastaların düşük doz kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verdiklerini de belirtmişlerdir²⁷. Akay ve arkadaşlarının çalışmasında ise 31 olgunun 11'inde (%35) nüks gözlenmiştir. Nüks genellikle orta doz sistemik kortikosteroid kullanan hastalarda meydana gelmiş ve ilk atak kadar şiddetli olmuştur. Nüks sonrası tedavide yine sistemik kortikosteroidler ve adjuvan ajan olarak azatiyopürin eklenmiştir¹⁶. Çalışmamızda başlangıç tedavisi olarak %62 oranında topikal kortikosteroid ve tetrasiklin+nikotinamid kombinasyonu başlanmıştır. Başlangıç tedavisinden sonra nüks oranı %24,3 olarak belirlenmiştir. Nüks olan olguların %28,57'sinde sadece topikal kortikosteroid kullanımı, %57,14'ünde tetrasiklin ve nikotinamid kombinasyonu ve %14,28'inde de sadece sistemik kortikosteroid kullanımı bulunmaktaydı. Nüks sonrası hastalık şiddeti ya aynı veya daha şiddetli olmuştur. Nüks sonrası tedavilere baktığımızda ise %71,4 oranında sistemik kortikosteroid başlanırken, %14,3 oranında sistemik kortikosteroid ve azatiyopürin kombinasyonu başlanmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda kliniğimizde üç yıl gibi kısa bir sürede 29 hastaya BP tanısı konulduğu ve hastaların büyük çoğunluğunun son bir yılda tanı aldığı dikkati çekmiştir. İlimizin farklı etnik gruplardan oluşan heterojen bir popülasyona sahip olması nedeniyle, çalışmamızın ülkemizdeki BP ile ilgili epidemiyolojik verilerin oluşturulmasında katkıda bulunacağına inanıyoruz. Ancak ilimizde yapılacak prospektif, daha uzun süreli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Wojnarowska F, Venning VA, Burge SM: Immunobullous diseases. Rook's Textbook of Dermatology. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7'nci baskı. Oxford, Blackwell Science 2004;41:1-41.
2. Jung M, Kipper W, Messer G, et al: Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: a population based populationbased study on incidence. J Am Acad Dermatol 1999;41:266-8.
3. Kirtschig G, Wojnarowska F: Autoimmune blistering diseases: an up-date of diagnostic methods and investigations. Clin Exp Dermatol 1994;19:97-112.
4. Adam BA: Bullous diseases in Malaysia: epidemiology and natural history. Int J Dermatol 1992;31:42-5.
5. Triki Ben Ammar S, Mokhtar I, Fazaa B, Kharfi M, Kamoun MR: Profile of bullous pemphigoid. A report of 47 cases. Tunis Med 2000;78:584-8.
6. Wong SN, Chua SH: Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. Br J Dermatol 2002;147:476-80.
7. Chang YT, Liu HN, Wong CK: Bullous pemphigoid a report of 86 cases from Taiwan. Clin Exp Dermatol 1996;21:20-2.

8. Zillikens D, Wever S, Hashimoto T, Brocker EB: Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol* 1995;131:957-8.
9. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al: Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. *Arch Dermatol* 1995;131:48-52.
10. Cozzani E, Parodi A, Reboria A et al: Bullous pemphigoid in Liguria: a 2-year survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:317-19.
11. Marazza G, Pham HC, Scharer L, et al: Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161:861-8.
12. Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E: Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:434-40.
13. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA: Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol* 2004;43:876-81.
14. Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, et al: Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:41-8.
15. Uzun S, Durdu M, Akman A, et al: Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:523-8.
16. Akay B.N, Bodamyalı P, Şanlı H, Akyol A: Büllöz Pemfigoidli Hastalarda 10 Yıllık Gözlem. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi* 2010;44:61-4.
17. Lebe B, Niflioğlu GG, Seyrek S, Ellidokuz H: Otoimmün Vezikülobüllöz Dermatitlerin Klinik ve Histopatolojik/Direkt İmmünofloresan Tanı Değerlendirmesi: Direkt İmmünofloresansın Faydası 2012;28:11-6.
18. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J: Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008;337:180.
19. Korman NJ: Bullous pemphigoid. the latest in diagnosis, prognosis, and therapy. *Arch Dermatol* 1998;134:1137-41.
20. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA: Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol* 2004;122:1091-5.
21. Rzany B, Partscht K, Jung M, et al: Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2002;138:903-8.
22. Di Zenzo G, Marazza G, Borradori L: Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol* 2007;23:257-88.
23. Venning VA, Wojnarowska F: The association of bullous pemphigoid and malinant disease: a case control study. *Br J Dermatol* 1990;123:439-45.
24. Roujeou J-C, Lok C, Bastuji-Garin S et al: High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998;134:465-9.
25. Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc JM: Anti-BP180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: a cohort analysis of 94 elderly patients. *Br J Dermatol* 1997;136:694-8.
26. Joly P, Benichou J, Lok C, et al: Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005;141:691-8.
27. Bernard P, Reguiai Z, Tancrede-Bohin E, et al: Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol* 2009;145:537-42.