

Büllöz Pemfigoidli Hastalarda 10 Yıllık Gözlem

10-Year Observation of Bullous Pemphigoid Patients

Bengü Nisa Akay, Pertevniyal Bodamyalı, Hatice Şanlı, Aynur Akyol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Büllöz pemfigoid (BP) genellikle yaşlı hastalarda görülen, yıllık mortalitesi %19-41 arasında değişim gösterebilen geniş gerin büllerle karakterize otoimmün büllöz bir hastalıktır. Bu çalışmada, BP'li olgularda etyolojik faktörler, demografik özellikler, klinik seyir ve olguların tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 1999-Ocak 2008 yılları arasında BP tanısı alan 31 olguda retrospektif olarak hastalık süresi, eşlik eden semptomlar, klinik bulgular, ilaç hikayesi, tedaviye yanıt, rekürrens oranları ve olası malinite taraması için yapılan laboratuvar tetkileri ve radyolojik incelemeler değerlendirildi.

Bulgular: BP tanısı alan 31 olguda kadın erkek oranı 19/12 olup, yaş aralığı 59-96 arasında değişmekteydi (ortalama 78,8±8,67). Ortalama hastalık süresi 16,58±18,48 ay olarak saptandı. Perilezyonel derinin direk immunfloresan incelemesinde dermoepidermal birleşkede lineer IgG ve C3 depolanması olguların 24'ünde (%77,4) görüldü. Olguların hiç birisinde tetikleyici faktör olarak ilaç kullanımına ve altta yatan maliniteye rastlanmadı. Tedavide 8 olguda ilk seçeneğin oral prednizolon olduğu (50-60 mg/gün) ve tümünde tedaviye tam yanıt alındığı ancak 2 olgunun tedavi devam ederken eksitus olduğu görüldü. Dört olgunun ise hospitalizasyon sırasında, herhangi bir tedavi başlanmadan, nedeni bilinmeyen bir şekilde eksitus olduğu görüldü. Başlangıç tedavisi 16 olguda oral prednizolon ve azatiyopirin ile yapılırken, steroid dozunun azaltılarak kesildiği, azatiyopirin tedavisinin ise 6 ay-1 yıla tamamlandığı görüldü. Hastalar tedaviler kesildikten sonra ortalama 12 ay takip edilmiş ve 11 olguda (%35) nüks gözlenmiştir. En uzun remisyon prednizolon ve azatiyopirin kombinasyonunda sağlanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonunda BP ile malinite ve ilaç kullanımı arasında bir ilişki kurulamamıştır. Hastalığın tedaviye yanıtı iyi olup özellikle steroid ve azatiyopirin kombinasyonunun hastalık nüksünü azalttığı bulunmuştur. Ancak hastalığa spesifik mortalite yüksek olup mortaliteye neden olan faktörlerin belirlenmesine ihtiyaç bulunmaktadır. (*Türkderm 2010; 44: 61-4*)

Anahtar Kelimeler: Büllöz pemfigoid, ileri yaş, mortalite, tedavi

Summary

Background and Design: Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune skin disorder characterized by large, tense blisters of the skin. It occurs mainly in the elderly. The one year mortality associated with bullous pemphigoid ranges from 19% to 41%. We aim to analyse the etiologic factors, demographic features, clinical course and response to treatment in patients with BP.

Material and Method: Between January 1999 and January 2008, 31 patients with BP were evaluated retrospectively. We assessed duration of the disease, presence of associated symptoms, clinical findings, drug intake, response to treatment, recurrence rates and also extensive laboratory testing and radiologic evaluations on each patient to clarify a possible underlying malignancy.

Results: In a 10-year period, 31 patients with BP, female male ratio was 19/12, ranging in age from 59 to 96 (mean 78.8±8.67 years) were evaluated. Duration of the disease was 16.58±18.48 months. Direct immunofluorescence of the perilesional skin showed linear deposition of IgG and C3 along the dermoepidermal junction in 24 patients (77.4%). There was no significant relationship between drug usage and bullous pemphigoid. No malignancy was detected. Medium dosage of prednisolone (50-60 mg/day) was the first choice of treatment in 8 patients with a complete response rate in all but two patients died during therapy. Four patients died during hospitalization with unknown reasons before any treatment was started. In 16 cases the initial treatment was prednisolone and azathioprine. The mean follow-up period was 12 months and 11 (35%) cases had relapsed. The longest remission was achieved with prednisolone and azathioprine combination.

Conclusion: In conclusion, no association was found between BP and drug usage or malignancy. All patients responded well to treatment. Therapy with prednisone maintained with azathioprine significantly reduced the recurrences. However, disease-specific mortality is found to be high and factors for mortality need to be identified. (*Türkderm 2010; 44: 61-4*)

Key Words: Bullous pemphigoid, elderly, mortality, therapy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bengü Nisa Akay, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 508 25 58 E-posta: nisaakay15@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 09.02.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.11.2009

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



Giriş

Büllöz pemfigoid (BP), genellikle 60 yaş ve üzerinde görülen, pruritik ürtikeryal plaklar ve geniş gergin subepidermal yerleşim gösteren büllerle karakterli otoimmün büllöz bir hastalıktır. BP genellikle pemfigus vulgaristen daha az agresif seyrederek. Hastalık sıklıkla nökslerle seyrederek. İnsidansı farklı etnik populasyonlarda yılda milyonda 2-10 olarak bildirilmiştir¹⁻⁵. Ülkemizden yapılan bir çalışmada, Akdeniz bölgesinde 6 yıllık bir süreç içerisinde 29 hastada büllöz pemfigoid tanısı konulmuştur⁶. Kadın erkek oranının eşit olduğu çalışmalarda bulunmakla birlikte genellikle kadınlarda erkeklerden daha fazla sıklıkta rastlanılır (K: E=1,4:1-5.1:1)¹⁻⁷.

BP'li hastalarda otoantikörler bazal membrandaki hemidesmozomal BP230 ve BP180 glikoproteinine karşı gelişir^{8,9}. Dermoepidermal bileşkede lineer IgG ve kompleman depolanması görülür. Kompleman kaskadının aktive olmasıyla, proteolitik enzimler salgınır ve bazal membran hasarlanır ve büll formasyonu görülür. Böylelikle pemfigus vulgariste görüldüğü gibi daha derin, subepidermal büller gelişir.

Lezyonlar sıklıkla fleksural alanlarda, kasıklarda ve aksillalarda görülür. Oral tutulum hastaların 1/3'ünde görülür. Pruritus sık ve karakteristik bir özelliktir. Nikolsky belirtisi pemfigusun aksine genel olarak BP'de negatif saptanır. İlaçla tetiklenen BP oldukça az görülür. En sık penisilamin ve furasemide bağlı gelişirken, kaptopril, penisilin ve penisilin deriveleri, sulfasalazine, salisilazosulfapiridin, fenasetin, nalidiksik asit, beta blokörler ve topikal florourasil kullanımına bağlı da geliştiği bildirilmiştir¹⁰⁻¹².

Bu çalışmada, BP'li olgularda etyolojik faktörler, demografik özellikler, klinik seyir ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1999-Ocak 2008 tarihleri arasında klinik ve dermatopatolojik bulgularla BP tanısı alan 31 erişkin olgunun verileri geriye dönük olarak incelendi. Oral mukoza tutulumu varlığı, fizik muayene bulguları, tedavide kullanılan ajanlar, tedaviye yanıt, nöks ve eksitus oranları kaydedilen parametrelerdi. Bütün BP'li hastalardan alınan deri biyopsilerinde hastalık için tanısal bulgular dışında eozinofili varlığı ve direk immünofloresan incelemelerde immün depolanma özellikleri ayrıca değerlendirildi. Altta yatabilecek tetikleyici faktör olarak ilaç kullanımı açısından yapılan detaylı sorgulamalar ve malinite taramasına yönelik olarak torako-abdominal-pelvik tomografi, kadın olgularda mamografi, gaytada gizli kan, gaytada gizli kanda pozitiflik saptanan olgularda üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve kolonoskopi, tümör belirteçleri, fizik muayenede palpabl lenf nodu saptanan olgularda aksilla, inguinal ve servikal lenf nodlarının değerlendirildiği yüzeysel lenf nodu ultrasonografi bulguları incelendi.

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Faktörler arasındaki ilişkiyi belirlemede "fisher exact" test ve χ^2 testi kullanıldı.

Bulgular

Ocak 1999-Ocak 2008 tarihleri arasında BP tanısı alan 31 erişkin olgu incelemeye alındı. Çalışmaya dahil edilen olgularda kadın erkek oranı 19/12 (1,58/1) olup, yaş aralığı 59 ve 96 arasında değişmekteydi (ortalama 78,8±8,67). Hastaların, %3,2'si 60 yaşın altında, %9,7'si 60-70 yaş arasında, %45,2'si 70-80 yaş arasında, %32,3'ü 80-90 yaş arasında, %9,7'si 90 yaş üzerindedeydi. Hastalık süresi 1-60 ay arasında değişmekteydi (ortalama 16,58±18,48) (Tablo 1).

Olguların 4'ünde (%12,9) oral mukoza tutulumu mevcuttu. Altı hastada (%19,4) dermatolojik muayenede ekskoriyasyon, 3'ünde (%9,7) ürtikeryal plak, 9'unda (%29,0) büllöz lezyonlar, 13'ünde (%41,9) ürtikeryal plak ve büller saptandı (Tablo 1). Lezyon kenarından Nikolsky işareti 2 olguda pozitif. Dermatopatolojik incelemede 31 hastanın 25'inde (%80,6) dermal infiltratta eozinofili saptandı. Perilezyonel derinin direk immünofloresan incelemesinde dermoepidermal bileşkede lineer IgG ve C3 depolanması 24 olguda (%77,4), C3 depolanması 4 olguda (%12,9), C3 ve C4 depolanması 1 olguda (%3,2), IgG depolanması 1 olguda (3,2%) ve IgG ve C4 depolanması 1 olguda (%3,2) mevcuttu.

Periferik kanda eozinofili 12 olguda (%38) saptandı Kaşıntı, 31 hastanın 24'ünde (%77,4'ünde) görüldü. Dermatolojik muayenede ekskoriyasyon, ürtikeryal plak veya ürtikeryal plaklarla birlikte büllöz lezyonlar saptanan olgularda kaşıntı, sadece büllöz lezyonlarla prezente olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,035). Kaşıntısı olan 24 hastanın, 20 tanesinde dermatopatolojik incelemede eozinofili görülürken, kaşıntısı olmayan 7 hastanın 5'inde eozinofili saptandı. Aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,596). Eksitus olan hastaların hiçbirisinde lezyonların, ürtikeryal plak ve ekskoriyasyon ile seyretmediği, daha çok büllöz lezyonların bulunduğu ve 5 tanesinde biyopside dermal infiltratta eozinofili olduğu görüldü. Eksitus olan bu 6 hasta-

Tablo 1. Büllöz pemfigoidli olgularda saptanan karakteristik bulgular

Kadın/Erkek	19/12
Yaş aralığı, ortalama±standart sapma	59-96 yıl, ort. 78,8±8,67
Kadın	64-96 yıl, ort. 78±9,6
Erkek	60-96 yıl, ort. 79±8,05
Hastalık süresi	1-60 ay, ort. 16,58±18,48
Deri Bulguları	Ekskoriyasyon: 6 (%19,4) Ürtikeryal plak:3 (%9,7) Büllöz lezyonlar: 9 (%29) Ürtikeryal plak + büllöz lezyonlar:13 (%41,9)
Oral Mukoza Tutulumu	4 olgu (%12,9)
Kaşıntı	24 olgu (%77,4)
Perilezyonel deride DIF	IgG ve C3 depolanması: 24 (%77,4) C3 depolanması: 4 (%12,9) C3 ve C4 depolanması: 1 (%3,2) IgG ve C4 depolanması: 1(%3,2) IgG depolanması: 1 (%3,2)
Mortalite	6 olgu (%19,3)

nın 4'ü kadın, 2'si erkekti. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1$). Mortalitenin en fazla görüldüğü yaş aralığı 60-88 (ortalama 75,5) olarak değerlendirildi. Olguların hiçbirisinde tetikleyici faktör olarak ilaç kullanımına ve altta yatan malinite bulgusuna rastlanmadı. Tedavide 8 olguda ilk seçeneğin tek ajan olarak orta doz oral prednizolon olduğu (50-60 mg/gün) ve tümünde tedaviye tam yanıt alındığı ancak 2 olgunun tedavi devam ederken ekisitüs olduğu görüldü. Bu iki olgunun ölüm nedeni belirlenemedi. Nüks görülen olgularda steroid tedavisinin tekrar başlanarak idame tedavisinin azatiyopirin ile yapıldığı görüldü. Dört olgunun ise hospitalizasyon sırasında, herhangi bir tedavi başlanmadan, nedeni bilinmeyen bir şekilde kardiyopulmoner kollaps nedeniyle ekisitüs olduğu belirlendi. İki olguda tedaviye oral prednizolonla başlanılıp yanıtın yetersiz olması nedeniyle tedaviye azatiyopirin eklendiği ve bu iki olgu ile birlikte, toplam 16 hastada başlangıç tedavisinin oral prednizolon ve azatiyopirin ile yapıldığı, sistemik kortikosteroid tedavisinin 6-8 hafta içerisinde doz azaltılarak kesilip, azatiyopirin tedavisinin ise 6 ay-1 yıla tamamlandığı görüldü. Sistemik kortikosteroid tedavisi için kontraendikasyon bulunan 3 olgudan birine dapson, diğer ikisine tetradoks ve nikotinamid verilerek başlandığı gözlemlendi. Hastalar tedaviler kesildikten sonra ortalama 12 ay takip edilmiş ve 11 (%35) olguda nüks gözlenmiştir. Nüks; 11 olgunun % 72,7'inde 1 kere, %18,1'inde 3 kere, %9'unda 2 kere olmuştur. En uzun süreli remisyon steroid ve azatiyopirin kombinasyonunda elde edilirken, nüks en fazla orta doz sistemik steroid kullanan grupta tedavi kesildikten ortalama 4 ay sonra gözlenmiştir. Dapson ve tetradoks+nikotinamid kombinasyonu hastalar tarafından iyi tolere edilmiş, ancak tedaviler kesildikten kısa bir süre sonra nüks gözlenmiştir.

Tartışma

BP tipik olarak kronik seyirli, remisyon ve ekzaserbasyonlarla karakterli bir hastalıktır. Çalışmamızda BP'de rol alabilecek etyolojik faktörler, demografik özellikler, ve olguların tedavi yanıtları değerlendirilmiş ve olgularımızda yaş, cinsiyet oranı, mukoza tutulumu ve hastalık süresi gibi klinik karakteristikler literatürle benzerlik göstermiştir^{1,13-15}.

BP penisilamin, furasemid, beta bloker, kaptopril, penisilin, sulfasalazin, salisilazosulfapiridin, fenasetin, nalidiksik asit ve topikal florourasil gibi ilaçlarla tetiklenebilen bir hastalıktır¹⁰⁻¹². Çalışmamızda ilaçlarla hastalık gelişimi açısından bir ilişki saptanamamıştır.

Literatürde BP ve malinite ilişkisi oldukça tartışmalı bir konu olarak yerini almıştır⁴. Japonya'dan Ogawa ve ark.¹⁶ 1113 BP'li hasta üzerinden yaptıkları çalışmalarında, BP'li hastaların %5,8'inde internal maliniteye rastlamışlar, 70 yaş üzeri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında (%0,6) aradaki oran anlamlı bulunmuştur. Lindelöf ve ark.¹⁷ 497 BP'li hastada malinite ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptamamışlardır. BP'de indirek immün floresan (İİF) yöntemi ile seronegatifliğin veya seropozitifliğin, malinite ile ilişkisi de tartışmalıdır^{16,18}. Hodge ve ark.¹⁸ BP'li seronegatif hastalarda (%23) seropozitif hastalara (%4,4) gö-

re daha yüksek oranda eşlik eden malinite saptarken, Ogawa ve ark. İİF bulgular ve malinite arasında herhangi bir ilişkiye rastlamamışlardır. Çalışmamızda maliniteye yönelik ayrıntılı taramalarımızda herhangi bir bulgu elde edilememiştir.

BP'de 1 yıllık mortalite oranı %19-41 arasında bulunmuştur¹⁹⁻²¹. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ileri yaş, mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır^{15,20,22}. Diğer risk faktörleri yaygın hastalık, kadın cinsiyet ve genel durum bozukluğu²⁰; taburculuk sonrası verilen yüksek doz kortikosteroid tedavisi ve düşük serum albumin düzeyleri²²; düşük Karnofsky skoru (hastanın genel durumunu ölçen bir skorlama)¹⁵ olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda ekisitüs olan 6 hastanın yaş aralığı 60-88 arasında (ortalama 75,5) değişirken 4'ü kadındı. Mortalite ile cinsiyet farkı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=1$). Klinik prezentasyon hepsinde gövde ve ekstremitelerde dağınık yerleşimli büllöz lezyonlar şeklindeydi. Serum albumin düzeyleri tüm olgularda normal veya normal referans aralığına yakındı. Hospitalizasyon sırasında genel durum bozukluğu yoktu. İki hasta 60 mg/gün dozunda steroid alırken, diğer 4 hasta herhangi bir tedavi almadıkları sırada kaybedilmişti. Steroid tedavisi alırken ekisitüs olan 2 olguda infeksiyon bulguları bulunmamaktaydı.

BP'de eosinofillerin oluşturduğu erken kütanöz infiltrat büllöz lezyonların gelişiminde önemli bir role sahiptir²³. Eosinofiller doku faktörünün en önemli intravasküler kaynağıdır. Doku faktörü ise, ekstrinsik koagülasyon yolunu başlatıcı etkiye sahiptir²⁴. Marzano ve ark.²⁵ yaptıkları bir çalışmada BP'li hastalarda koagülasyon kaskadının aktive olduğunu ve bu durumda hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Çalışmalarında, eosinofillerin doku faktörünü artırarak, koagülasyon kaskadını aktive edebileceğini ileri sürmüşlerdir. BP'li hastalardaki bu hiperkoagulabiliteninde inflamasyon, doku hasarı ve bül formasyonuna yol açabileceğini hatta bu grup hastalarda tromboz riski oluşturabileceğini belirtmişlerdir. Aynı yazarlar, 4 yıllık retrospektif bir çalışmada büllöz pemfigoid tanısı alan 130 hastanın %50'sinde çeşitli trombotik komplikasyonlara rastlamışlardır (yayınlanmamış data). Marzano ve ark.'nın²⁶ bir diğer çalışmasında aktif lezyonları bulunan BP'li olguların kanlarında koagülasyon markırlarından D-dimer ve protrombinin F1+2 parçası yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu olarak pemfigus vulgarisli olgular, sağlıklı bireyler ve remisyonunda olan BP'li olgular değerlendirilmiştir ve bu grupta koagülasyon markırları normal bulunmuştur. Langan ve ark.²⁷ BP tanısı sonrası pulmoner tromboemboli gelişme riskinin, aynı yaştaki sağlıklı kontrol grubuna göre arttığını ancak miyokard infarktüsü riskinde herhangi bir artış olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızda BP tanısı alan 6 olgu (%19,3) hospitalizasyonları sırasında beklenmeyen bir şekilde ekisitüs olmuşlardır. Ekisitüs olan bu 6 hastanın 5'inde aynı zamanda doku eozinofilisi de mevcuttu. Burada mortalitenin yüksek olması doku eozinofilisinin neden olabileceği trombotik olaylara yatkınlık sonucu ortaya çıkabileceği gibi hastalığa spesifik faktörler dışında, ileri yaş ve eşlik eden diğer kalp hastalıkları, diyabet ve demans gibi medikal sorunlarla da ilişkili olabilir.

Çalışmamızda başlangıç tedavisi 16 hastada oral prednizolon ve azatiyopirin ile yapılırken, steroid 6-8 hafta içerisinde doz azaltılarak kesilip, azatiyopirin tedavisi ise 6 ay-1 yıla tamamlanmıştır. Hastalık nüksü bu kombinasyonla 2 olguda gelişmiştir. Bernard ve ark.¹⁴ klinik remisyon sonrası relaps gelişen BP'li hastalarda risk faktörlerini belirledikleri prospektif çalışmaları, hastaların yarısında tedavi kesildikten ortalama 2,1 ay sonra erken relapslar saptamışlardır. Ancak nüks olan hastaların düşük doz topikal steroidlere oldukça iyi yanıt verdiklerini görmüşlerdir. Çalışmamızda olguların %35'inde (11 hasta) nüks gözlenmiştir. Nüks çoğunlukla bir kere olurken en fazla orta doz sistemik steroid kullanan grupta tedavi kesildikten ortalama 4 ay sonra gözlenmiştir. Çalışmamızda nüksler, Bernard ve ark.'nın belirlediğinin aksine ilk atak kadar şiddetli olmuş ve oral steroidlerle kontrol altına alınabilmiş, idame tedavide nüks oranını azaltmak amacıyla azatiyopirin eklenmiştir. Sonuç olarak çalışmamızın retroprospektif olması ve olgu sayımızın çok fazla olmaması gibi bazı limitasyonları olmakla birlikte hastaların demografik özellikleri literatürle benzerlik göstermektedir. BP'li hastalarda genellikle 1 yıllık mortaliteden bahsedilirken, olgularımızda hospitalizasyon sırasında bu oran %19 olarak bulunmuştur. Multimerkezli ve prospektif özellikte çalışmalarla ülkemizde BP'li olgularda prognostik faktörleri, ölüm oranlarını ve tromboza yatkınlık olup olmadığını belirleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. 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;337:180.
2. Adam BA: Bullous diseases in Malaysia: Epidemiology and natural history. *Int J Dermatol* 1992;31:42-5.
3. Nanda A, Al-Saeid K, Al-Sabah H et al: Clinicoepidemiological features and course of 43 cases of bullous pemphigoid in Kuwait. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:339-42.
4. Bernard P, Vaillant L, Labeille B et al: Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions; Bullous diseases French study group. *Arch Dermatol* 1995;131:48-52.
5. Mulyowa GK, Jaeger G, Kabakyenga J et al: Autoimmune subepidermal blistering disease in Uganda: correlation of autoantibody class with age of patients; *Int J Dermatol* 2006;45:1047-52.
6. 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.
7. Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AG, et al: Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2002;147:214-21.
8. Dopp R, Schmidt E, Chimanovitch I et al: IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in Bullous pemphigoid: serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:577-83.
9. Diaz LA, Ratrie H 3d, Saunders WS, et al: Isolation of a human epidermal cDNA corresponding to the 180-kD autoantigen recognized by bullous pemphigoid and herpes gestationis sera. Immunolocalization of this protein to the hemidesmosome. *J Clin Invest* 1990; 86:1088-94.
10. Smith EP, Taylor TB, Meyer LJ et al: Antigen identification in drug-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:879-82.
11. Lee JJ, Downham TF 2: Furosemide-induced bullous pemphigoid: case report and review of literature. *J Drugs Dermatol* 2006;5:562-4.
12. Perry A, Sparling JD, Pennington M: Bullous pemphigoid following therapy with an oral beta-blocker. *J Drugs Dermatol* 2005;4:746-8.
13. Kjellman P, Eriksson, H, Berg P: A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol* 2008;144:612-6.
14. Bernard P, Reguiat 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.
15. 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.
16. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, et al: The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci* 1995;9:136-41.
17. Lindelöf B, Islam N, Eklund G et al: Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol* 1990;126:66-8.
18. Hodge L, Marsden RA, Black MM et al: Bullous pemphigoid: The frequency of mucosal involvement and concurrent malignancy related to indirect immunofluorescence findings. *Br J Dermatol* 1981;105:65-9.
19. Venning VA, Wojnarowska F: Lack of predictive factors for the clinical course of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:585-9.
20. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S et al: High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998;134:465-9.
21. Sareeta RS, Parker MD, Senait Dyson et al: Mortality of bullous pemphigoid: An evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:582-8.
22. Rzyan B, Partscht K, Jung M et al: Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol* 2002;138:903-8.
23. Borrego L, Maynard B, Peterson EA et al: Deposition of eosinophil granule proteins precedes blister formation in bullous pemphigoid. Comparison with neutrophil and mast cell granule proteins. *Am J Pathol* 1996;148:897-909.
24. Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL et al: Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. *Blood* 2007;109:995-1002.
25. Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D et al: Activation of blood coagulation in bullous pemphigoid: role of eosinophils, and local and systemic implications. *Br J Dermatol* 2009;160:266-72.
26. Marzano AV, Tedeschi A, Spinelli D et al: Coagulation activation in autoimmune bullous diseases. *Clin Exp Immunol* 2009;158:31-6.
27. Langan SM, Hubbard R, Fleming K, West J: A population-based study of acute medical conditions associated with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2009;161:1149-52.