

شیوع خارش ژنرالیزه‌ی اولیه در بیماران بولوس پمفیگوئید مراجعه کننده به بیمارستان رازی طی سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۹۰

دکتر نفیسه اسماعیلی^۱
دکتر صدیقه طالبی^۲
دکتر کامبیز کامیاب^۳
دکتر عباس کریمی^۱

۱. مرکز تحقیقات بیماری‌های خودایمنی تاولی، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران.
۲. گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. گروه آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

زمینه و هدف: بولوس پمفیگوئید (Bullous pemphigoid) بیماری اکتسابی اتوایمون با تاول‌های ساب‌اپی‌درمال پوستی می‌باشد که معمولاً در افراد مسن و بالای ۶۰ سال دیده می‌شود. اگرچه معمولاً این بیماری با بروز تاول‌های سفت و محکم (tense) شناخته می‌شود ولی ضایعات خارش‌ی یا خارش ژنرالیزه نیز به‌عنوان تنها علائم بیماری گزارش شده است که کمتر مورد بررسی قرار گرفته است.

روش اجرا: در یک مطالعه‌ی مقطعی، پرونده‌های پزشکی ۴۱۶ بیمار مبتلا به بولوس پمفیگوئید تأیید شده در بخش پاتولوژی بیمارستان رازی از نظر یافته‌های بالینی، نتایج آزمون ایمونوفلورسانس مستقیم DIF برای اتوانتی‌بادی‌های IgG متصل شده به BMZ و یافته‌های هیستولوژیکی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: از ۴۱۶ بیمار تأیید شده مبتلا به BP، ۲۱۳ نفر مرد و ۲۰۳ نفر زن بودند. میانگین سنی بیماران ۶۴/۳۶ سال بود. ۳۴ مورد از بیماران در شروع تظاهر بیماری، دچار خارش ژنرالیزه شده بودند که ۲۹ بیمار در سیر بیماری سایر علائم بیماری را نیز نشان دادند. فقط در ۵ بیمار خارش ژنرالیزه به‌عنوان تنها علامت بیماری مشاهده شد. براساس نتایج ایمونوفلورسانس مستقیم (DIF) برای رسوب اتوانتی‌بادی در BMZ، ۱۱۷ بیمار (۹۰٪) رسوب و ۱۳ بیمار (۱۰٪) عدم رسوب اتوانتی‌بادی نشان دادند. ارتباط معنی‌داری بین نتایج آزمون DIF و یافته‌های هیستولوژیکی وجود نداشت ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های این مطالعه، خارش ژنرالیزه به‌عنوان اولین علامت بیماری، شیوع کمتری دارد و ارتباطی بین خارش ژنرالیزه با سایر تظاهرات پاتولوژیک نظیر ادم درم، وجود اتوزینوفیل در بافت، تاول ساب‌اپی‌درمال و نتایج DIF وجود ندارد. پیشنهاد می‌شود با انجام مطالعات گسترده در زمینه‌ی تشخیص زودرس بیماری، از بروز عوارض بیشتر بیماری پیش‌گیری کرد.

کلیدواژه‌ها: بولوس پمفیگوئید، خارش ژنرالیزه، ایمونوفلورسانس مستقیم (DIF)

دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۰۸/۲۸ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۰۹/۲۷

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۳۹۳، دوره‌ی ۵ (۴): ۲۰۰-۲۰۷

نویسنده‌ی مسئول:
دکتر عباس کریمی

تهران، خیابان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی.
پست الکترونیک:
abbas.karimi.p@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

پاره‌شونده (tense blister)، پلاک‌های اریتماتوز و پاپول‌های خارش‌دار از مهم‌ترین یافته‌های بالینی بیماری می‌باشد^۱. از نظر هیستولوژیکی و نمای بافتی، تاول‌ها منشأ ساب‌اپی‌درمال داشته و با اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها و اتوزینوفیل‌های پیش‌التهابی همراه است^۲. فرم‌های کلینیکی مختلف شامل پمفیگوئید کودکی،

مقدمه

بولوس پمفیگوئید یکی از بیماری‌های اکتسابی اتوایمیون با تاول‌های ساب‌اپی‌درمال پوستی است که بیشتر در افراد مسن اتفاق می‌افتد^۱. میزان بروز بیماری در مردان و زنان یکسان می‌باشد. وجود تاول‌های

اتصالات سلولی dermo-epidermal در طول غشاء پایه‌ی پوست و از ایمونوفلورسانس غیرمستقیم (Indirect immunofluorescence microscopy on salt-split-skin) برای شناسایی اتوانتی‌بادی‌های IgG متصل‌شونده به جانب اپی‌درمال پوست استفاده می‌شود.^۲ اخیراً از روش ELISA/Immunoblot برای شناسایی اتوانتی‌بادی‌های ساخته‌شده علیه آنتی‌ژن‌های اختصاصی BP180 و BP230 استفاده می‌شود.^{۱۹} برای تعیین تیتراهای پایین Ab در بیماران پمفیگوئیدی استفاده از آزمون Western- (WB) Immunoblot Analysis می‌تواند مفید واقع شود.^{۱۳}

BP اگر در سالمندان با خارش‌های اریتماتوز پاپولی کهیری ژنرالیزه یا تاول‌های پوستی ساب‌اپی‌درمال و با اینفیلتراسیون سلول‌های التهابی ائوزینوفیل یا نوتروفیل گرانولی همراه باشد باید بررسی شود. مشاهده رسوب خطی IgG و C3 در اتصال سلولی dermal-epidermal پیش ضایعات پوستی بیماران و مشاهده اتوانتی‌بادی‌های IgG متصل به کناره‌ی اپی‌درمال NaCl-split پوست با روش indirect IF microscopy تشخیص بیماری پمفیگوئید را تأیید می‌کند. برای تعیین تیتراهای پایین Ab در بیماران پمفیگوئیدی استفاده از آزمون Western-Immunoblot (WB) Analysis می‌تواند مفید واقع شود.^{۲۰}

براساس مطالعات قبلی سطح BP180 و BP230 در افراد مسن با خارش در ارتباط هست.^{۱۷} بیماران مسن از خارش شدید شکایت دارند. سن بالا و خارش شدید به‌عنوان دو ریسک‌فاکتور برای رشد و افزایش اتوانتی‌بادی‌ها در BP مطرح است. در خارش ژنرالیزه مبتلایان به بولوس پمفیگوئید، در صورت تشخیص زودرس بیماری با تست‌های ایمونوفلورسانس و شروع درمان مؤثر با داپسون یا کورتیکواستروئید سیستمیک، پروگنوز بسیار عالی برای بیماران که تحت کنترل کامل هستند، وجود خواهد داشت.^{۲۱}

در حال حاضر در درمانگاه اختصاصی واحد تحقیقات پمفیگوس که در بیمارستان رازی فعالیت

ندولاریس، اریترودرمیک، دیس‌هیدروسیفرم، vegetating و پمفیگوئیدس lichen planus برای BP تعریف شده است که با نماهای بالینی مختلف تاول‌های ژنرالیزه، اریترودرمیک، کهیری، وزیکولار تا لوکالیزه، پاپولار شبیه لیکن‌پلان (Lichen planus-like papules)، ندولار، آتیپیکال می‌باشد.^{۷-۴ و ۲۰}

اتوانتی‌بادی‌های ساخته‌شده در BP عمدتاً علیه آنتی‌ژن‌های ترانس‌ممبران همی‌دسموزومی BP180/collagen XVII (آنتی‌ژن بولوس پمفیگوئید 180 kDa) و intracellular plakin BP230 (آنتی‌ژن بولوس پمفیگوئید 230 kDa) عمل می‌کنند.^{۸-۱۲} در تعداد کمی از بیماران علاوه بر آنتی‌ژن‌های BP180 و BP230، آنتی‌ژن‌های plectin و $\alpha 6$ intergrin نیز از اهداف اتوانتی‌بادی‌ها هستند.^{۱۳ و ۱۴}

براساس شواهد آزمایشی و کلینیکی گسترده، اتوانتی‌بادی‌های ساخته‌شده علیه BP180 برخلاف سایر اتوانتی‌بادی‌های ساخته‌شده علیه قسمت اینتراسلولار BP230، باعث القای تاول‌های پوستی با مکانیسم‌های التهابی فعال‌سازی کمپلمان و گرانولوسیت‌ها می‌گردند.^{۱۵ و ۱۶}

شروع حملات بیماری می‌تواند تحت حاد یا حاد و با خارش شدید همراه باشد. در بعضی از مبتلایان ضایعات کهیری یا پوست سالم خارش‌دار قبل از بروز تظاهرات تاولی مشاهده می‌شود.^{۱۷} برخی از مبتلایان خارش ژنرالیزه بدون زخم‌های تاولی - که به آن «پمفیگوئید خارش» می‌گویند - را نشان می‌دهند. تصور بر این است که این نوع از پمفیگوئید نوع جدیدی از بولوس پمفیگوئید یا مقدمه‌ای برای بروز بولوس پمفیگوئید کلاسیک می‌باشد.^{۱۸}

تشخیص بیماری پس از بررسی علائم بالینی با کمک تست‌های خونی و بیوپسی پوست صورت می‌گیرد. برای تشخیص از روش ایمونوفلورسانس مستقیم (Direct immunofluorescence microscopy) جهت شناسایی رسوبات خطی C3 و IgG در محل

دارد، هر هفته حدود ۱۰۰ بیمار مبتلا به پمفیگوس و سایر بیماری‌های ایمونوبولوژ تحت درمان قرار می‌گیرند و بیش از ۲۰۰۰ بیمار مکرراً جهت پیگیری به این مرکز مراجعه می‌کنند. این آمار اهمیت بررسی این بیماری در کشور را نشان می‌دهد. حذف از این مطالعه

بررسی فراوانی بیماران بولوس پمفیگوئید تأیید شده با پاتولوژی که تنها علامت‌شان خارش ژنرالیزه بوده است. می‌توان براساس نتایج به‌دست‌آمده به بررسی اقدامات لازم در جهت تشخیص زودرس بیماران با خارش ژنرالیزه و پیش‌گیری از پیشرفت بیماری و احیاناً شروع زودرس درمان‌های لازم و مفید در جهت بهبودی و کنترل علائم پرداخت تا از میزان مرگ بیماران و عوارض آن کاسته شود.

روش کار

در یک مطالعه‌ی مقطعی گذشته‌نگر، پرونده‌های پزشکی ۴۱۶ بیمار مبتلا به بولوس پمفیگوئید تأیید شده در بخش پاتولوژی بیمارستان رازی مورد مطالعه قرار گرفت. پس از بررسی تمامی پرونده‌های پزشکی، بیماران براساس یافته‌های بالینی، ایمونوفلورسانس مستقیم DIF برای اتوانتی‌بادی‌های IgG متصل شده به BMZ و هیستولوژی (نمای بافتی بیوپسی‌های انجام شده) مورد ارزیابی و آنالیز قرار گرفتند. برای مقایسه، داده‌های کیفی از آزمون مربع کای، برای توصیف داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار و برای تحلیل این داده‌ها از آزمون‌های t و ANOVA استفاده شد. تمامی داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از نسخه‌ی ۱۷ نرم‌افزار آماری SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) آنالیز شدند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از تعداد ۴۱۶ بیمار تأیید شده‌ی مبتلا به BP (براساس یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و هیستولوژیکی)، ۵۱/۲٪ از تعداد ۲۹ بیمار (۷٪ کل بیماران) از ۳۴ بیمار با خارش ژنرالیزه، در سیر بیماری دچار ضایعاتی مثل تاول، کهیر و ضایعات اگزمایی شدند. در بقیه‌ی بیماران (۵ بیمار) خارش ژنرالیزه به‌عنوان تنها علامت بیماری بود به طوری که هیچ ضایعه‌ی دیگری بر روی پوست این بیماران بروز نکرد. این ۵ نفر شامل یک مرد ۶۶ ساله با دوره‌ی ۳/۵ ماهه‌ی خارش ژنرالیزه، یک زن ۶۰ ساله با دوره‌ی دو ساله‌ی خارش ژنرالیزه، یک زن ۵۸ ساله با دوره‌ی ۴ ماهه‌ی خارش، یک مرد ۸۰ ساله با دوره‌ی ۲ ساله‌ی خارش ژنرالیزه و یک خانم ۸۰ ساله بودند. در بررسی با DIF در سه بیمار رسوب آنتی‌بادی در BMZ و در یک بیمار عدم رسوب آن مشاهده شد. انجام آزمون DIF برای بیمار آخر مقدور نبود. براساس یافته‌های ایمونوفلورسانس مستقیم بیماران، تنها ۱۳۰ بیمار با DIF مثبت شده در پرونده وجود داشت و برای مابقی بیماران امکان انجام DIF در بخش پاتولوژی به‌علت محدودیت دستگاه‌ها وجود نداشته است (جدول ۱). در بین بیمارانی که امکان انجام DIF در این مرکز وجود داشته است، ۱۱۷ بیمار (۹۰٪) رسوب آنتی‌بادی و ۱۳ بیمار (۱۰٪) عدم رسوب آنتی‌بادی در BMZ را داشتند که تشخیص آن‌ها

می‌شود.^۲ در اثر تولید اتوآنتی‌بادی علیه غشای پایه Basement Membrane Zone (BMZ) و متعاقب این اتصال و فعال‌شدن سیستم کمپلمان و مهاجرت سلول‌های التهابی به بافت ساب اپی‌تلیالی علائم بالینی بیماری حادث می‌گردد.^{۱۶}

پمفیگوئید در ایران نیز از شیوع بالایی برخوردار است به طوری که از هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر، ۳۰ نفر مبتلا به این بیماری هستند.^{۲۲} به‌خاطر تظاهرات غیرمعمول آن، معمولاً دیر تشخیص داده می‌شود و به‌علت درمان دیررس آن موجب بروز عوارض زیادی برای بیماران می‌گردد.

اگرچه معمولاً این بیماری با بروز تاول‌های سفت و بزرگ شناخته می‌شود ولی ضایعات خارش‌ی یا فقط خارش ژنرالیزه نیز به‌عنوان تنها علائم بیماری گزارش شده است که کمتر مورد بررسی قرار گرفته است.^{۱۸} با توجه به افزایش شیوع این بیماری و هم‌چنین شیوع بالای بیماری در ایران، با بررسی بیماران با خارش ژنرالیزه بدون علت مشخص و طولانی‌مدت از نظر وجود BP می‌توان از تشخیص‌های احتمالی و تجویز داروهای مختلف به بیماران پیش‌گیری کرد. در این مطالعه بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی با بولوس پمفیگوئید غیرتاولی و تظاهرات غیرمعمول از جمله ضایعات پاپولر، کهیری، اگزمایی و هم‌چنین خارش ژنرالیزه در یک مطالعه‌ی مقطعی در طول مدت ۱۵ سال مورد بررسی قرار گرفتند.

براساس نتایج این مطالعه از کل بیماران

براساس سایر موارد موجود BP انجام شده بود. اختلاف معنی‌داری در توزیع بیماران براساس یافته‌ی پاتولوژیکی تاول ساب‌اپی‌درمال، وجود اتوزینوفیل و ادم درم براساس نتایج آزمون رسوب خطی ایمونوفلورسانس مستقیم برای BMZ وجود نداشت ($P > 0.05$). از بین مردان ۸۹/۷٪ (۵۲ مورد) DIF مثبت و ۱۰/۳٪ (۶ نفر) DIF منفی و در بیماران زن، ۹۰/۳٪ (۶۵ نفر) DIF مثبت و ۹/۷٪ (۷ نفر) نتایج منفی داشتند که اختلاف معنی‌داری بین آن‌ها از نظر DIF وجود نداشت ($P > 0.05$). هم‌چنین بین DIF و سایر متغیرها نیز ارتباط معنی‌داری یافت نشد ($P > 0.05$) (جدول ۱).

برای بررسی ارتباط بین سن بیماران و نتایج DIF، بیماران در سه گروه سنی کمتر از ۵۴ سال، ۵۴ تا ۷۰ سال و بالاتر از ۷۰ سال دسته‌بندی شدند. در رده‌ی سنی زیر ۵۴ سال ۸۵/۲٪ DIF+ و ۱۴/۸٪ DIF- بودند. در گروه دوم ۸۸/۱٪ DIF+ و ۱۱/۹٪ DIF- و در گروه سوم یا بالای ۷۰ سال ۹۳/۲٪ DIF+ و ۶/۸٪ DIF- بودند. با تفکیک رده‌ی سنی بیماران ارتباط معنی‌داری بین سن بیماران و نتایج آزمون DIF به‌دست نیامد ($P > 0.05$).

بحث

بولوس پمفیگوئید جزو بیماری‌های اتوایمیون تاولی می‌باشد که معمولاً در افراد مسن بروز می‌کند و با تاول‌های سفت و بزرگ و ضایعات مخاطی شناخته

جدول ۱: ارتباط بین یافته‌های هیستولوژیکی و جنس بیماران مبتلا به بولوس پمفیگوئید با نتایج ایمونوفلورسانس مستقیم (DIF) برای رسوب خطی اتوآنتی‌بادی IgG علیه آنتی‌ژن‌های BMZ.

P	DIF-	DIF+	نمای بافتی (۴۱۶ بیمار)
۰/۱۷۶	۸ (۸)٪	۹۲ (۹۲)٪	تاول ساب‌اپی‌درمال (۳۱۸) ۷۶/۴٪
۱/۰۰	۱۰۵ (۱۲)٪	۸۹/۵ (۱۰۲)٪	ارتشاح اتوزینوفیل (۳۷۵) ۹۰٪
۰/۰۷۱	۲۰/۷ (۶)٪	۷۹/۳ (۲۳)٪	ادم درم (۴۶) ۱۱/۱٪
۰/۸۷	۹/۷ (۷)٪	۹۰/۳ (۶۵)٪	زن
	۱۰/۳ (۶)٪	۸۹/۷ (۵۲)٪	مرد

بولوس پمفیگوئید تأیید شده با پاتولوژی ۸۱٪ از بیماران در شروع بیماری تنها علامتشان خارش ژنرالیزه بود. در بین بیمارانی که امکان انجام DIF در این مرکز برای آن‌ها وجود داشته، ۹۰٪ از بیماران رسوب و ۱۰٪ عدم رسوب آنتی‌بادی در BMZ را نشان دادند که تشخیص بیماری آن‌ها براساس سایر کرایتریاهای BP انجام شده بود. وجود تاول‌های ساب‌اپی‌درمال در ۷۶/۴٪ از مبتلایان، ادم درم در ۸۸/۹٪ و وجود ائوزینوفیل در بافت در ۹۰٪ مبتلایان از یافته‌های مهم بیماران بود ولی این یافته‌ها هیچ‌گونه ارتباطی با رسوب و عدم رسوب آنتی‌بادی در BMZ را نشان ندادند. به دلیل فرکانس پایین بیماری و هم‌چنین مرگ‌ومیر قابل توجه این بیماران، مطالعات گسترده‌ای برای تعیین ارتباط تست‌های تشخیصی با علائم کلینیکی بیماری انجام نشده است و بیشتر مطالعات به توصیف بیماران پرداخته‌اند.

در مطالعه‌ی Barker و همکاران مشخص شد که خارش ژنرالیزه‌ی طولانی‌مدت بدون تاول با یافته‌های هیستولوژیک رسوب IgM و C3 مطابقت دارد.^{۲۳} با این حال استفاده از تکنیک‌های با قدرت تفکیک بالا نظیر Western-Immunoblot Analysis برای تعیین تیترهای پایین اتوآنتی‌بادی در بیماران بولوس پمفیگوئید با تنها نشانه‌ی خارش، به‌تنهایی نمی‌تواند تشخیص بیماری را تأیید کند.^{۲۰} Bakker و همکاران در سال ۲۰۱۳ در بررسی بیماران مبتلا به BP با علائم خارش یا ضایعات پوستی غیرتاولی به‌تنهایی به این نتیجه رسیدند که احتمال تشخیص اشتباه BP به‌عنوان Xerosis، واکنش دارویی، درماتیت، اختلال کلیوی یا کبدی یا گال در بیماران مسن بیشتر می‌گردد.^{۲۴}

تصور بر این است که در مرحله‌ی پرودرمال بیماری (Prodromal phase) نتایج DIF منفی می‌باشد؛ هرچند که بیوپسی از پوست تاول ساب‌اپی‌درمال و اینفیلتراسیون درمال ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌ها را

نشان می‌دهد. به‌هرحال بیماران وقتی تشخیص داده می‌شوند که تاول‌های ساب‌اپی‌درمال هم به‌صورت بالینی و هم در هیستولوژی قابل‌مشاهده باشند و هم‌زمان نتایج DIF مثبت داشته باشند. با این‌حال برخی از بیماران بدون تاول با نتایج DIF مثبت، BP آتیپیکال به‌جای BP prodrome دارند.^{۲۵}

در مطالعه‌ی ما نیز در بین بیمارانی که امکان انجام DIF برای آن‌ها وجود داشته است، مواردی بودند که علی‌رغم وجود تظاهرات هیستولوژی DIF منفی داشتند که نشان می‌دهد در تشخیص اولیه بیماری نمی‌توان تنها براساس نتایج DIF به تأیید بیماری استناد کرد. به‌طورکلی تشخیص اولیه BP گاهی بسیار مشکل می‌باشد و قابل افتراق از Hyper-eosinophilic Syndrome (HES) نیست، مخصوصاً در مواردی که DIF منفی گزارش گردد. بنابراین در مواردی که بیماران مسن با تشخیص اولیه‌ی HES تحت بررسی قرار می‌گیرند باید فاز اولیه BP را نیز در نظر داشت و بیماران را از این نظر پیگیری نمود.

هم‌چنین مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مقادیر IgE سرم با شدت و فعالیت بیماری در بیماران BP با خارش ژنرالیزه طولانی‌مدت ارتباط مستقیم دارد.^{۲۶} به‌نظر می‌رسد بررسی IgE در بیماران ایرانی نیز می‌تواند رهیافت تازه‌ای در تشخیص بیماری به وجود آورد. هم‌اکنون میزان مرگ‌ومیر این بیماری در سال اول ابتلا ۱۲ تا ۴۰٪ گزارش شده است و شدت ضایعات پوستی در BP باکیفیت زندگی این بیماران رابطه دارد.^{۲۷} بنابراین با انجام مطالعات گسترده برای تست‌های موردنیاز تشخیص زودهنگام بیماری و فاکتورهای مؤثر در بروز BP، می‌توان با تشخیص زودهنگام بیماری از بروز عوارض بیشتر بیماری در بیماران مشکوک به بولوس پمفیگوئید با ضایعات غیرتاولی پیش‌گیری کرد.

References

1. Olasz EB, Yancey KB. Bullous pemphigoid and related subepidermal autoimmune blistering diseases. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 141-66.
2. Otten JV, Hashimoto T, Hertl M, et al. Molecular diagnosis in autoimmune skin blistering conditions. *Curr Mol Med* 2014; 14: 69-95.
3. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 477-81.
4. Cliff S, Holden CA. Pemphigoid nodularis: a report of three cases and review of the literature. *Br J Dermatol* 1997; 136: 398-401.
5. Trueb RM, Didierjean L, Fellas A, et al. Childhood bullous pemphigoid: report of a case with characterization of the targeted antigens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(2 Pt 2): 338-44.
6. Korman NJ, Woods SG. Erythrodermic bullous pemphigoid is a clinical variant of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1995; 133: 967-71.
7. Alonso-Llamazares J, Dietrich SM, Gibson LE. Bullous pemphigoid presenting as exfoliative erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(5 Pt 2): 827-30.
8. Mueller S, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. A 230-kD basic protein is the major bullous pemphigoid antigen. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 33-8.
9. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernandez P, Mascaro-Galy JM. Bullous pemphigoid: clinical practice guidelines. *Actas DermoSifiliogr* 2014; 105: 328-46.
10. Stanley JR, Hawley-Nelson P, Yuspa SH, et al. Characterization of bullous pemphigoid antigen: a unique basement membrane protein of stratified squamous epithelia. *Cell* 1981; 24: 897-903.
11. Diaz LA, Rattie H, 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.
12. Van Beek N, Dohse A, Riechert F, et al. Serum autoantibodies against the dermal-epidermal junction in patients with chronic pruritic disorders, elderly individuals and blood donors prospectively recruited. *Br J Dermatol* 2014; 170: 943-7.
13. Laffitte E, Favre B, Fontao L, et al. Plectin, an unusual target antigen in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2001; 144: 136-8.
14. Kiss M, Perenyi A, Marczinovits I, et al. Autoantibodies to human alpha6 integrin in patients with bullous pemphigoid. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 104-10.
15. Sitaru C. Bullous pemphigoid: a prototypical antibody-mediated organ-specific autoimmune disease. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 822-4.
16. Sitaru C, Zillikens D. Mechanisms of blister induction by autoantibodies. *Exp Dermatol* 2005; 14: 861-75.
17. Feliciani C, Caldarola G, Kneisel A, et al. IgG autoantibody reactivity against bullous pemphigoid (BP) 180 and BP230 in elderly patients with pruritic dermatoses. *Br J Dermatol* 2009; 161: 306-12.
18. Di Zenzo G, Laffitte E, Zambruno G, Borradori L (eds). Bullous pemphigoid: clinical features, diagnostic markers, and immunopathogenic mechanisms. In: *Autoimmune Diseases of the Skin*. Springer, 2011. p. 65-95.
19. Yoshida M, Hamada T, Amagai M, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J*

Dermatol Sci 2006;41:21-30.

20. Rieckhoff-Cantoni L, Bernard P, Didierjean L, et al. Frequency of bullous pemphigoid-like antibodies as detected by western immunoblot analysis in pruritic dermatoses. Arch Dermatol 1992; 128:791-4.
21. Alonso-Llamazares J, Rogers RS, 3rd, Oursler JR, Calobrisi SD. Bullous pemphigoid presenting as generalized pruritus: observations in six patients. Int J Dermatol 1998; 37: 508-14.
22. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. Int J Dermatol 2005;44:470-6.
23. Barker DJ. Generalized pruritus as the presenting feature of bullous pemphigoid. Br J Dermatol 1983;109:237-9.
24. Bakker CV, Terra JB, Pas HH, Jonkman MF. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly: a common presentation. JAMA Dermatology 2013;149:950-3.
25. Nakatani T, Inaoki M, Takehara K. Bullous pemphigoid with a prolonged prodrome. J Dermatol 2008; 3.6-433:5.
26. Ikeda T, Okamoto K, Furukawa F. Case of atypical bullous pemphigoid with generalized pruritus and eczema as the prodrome for 10 years. J Dermatol 2012; 39: 720-1.
27. 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.

Frequency of primary generalized pruritus in bullous pemphigoid patients referring to Tehran Razi Hospital between 1996 to 2011

Nafiseh Esmaeili, MD^{1,2}
Sedigheh Talebi²
Kambiz Kamyab, MD³
Abbas Karimi, PhD¹

1. Autoimmune Bullous Diseases Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Dermatology Department, Razi Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Pathology Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Background and Aim: Bullous pemphigoid (BP) is an acquired autoimmune disease with subepidermal blisters commonly seen in the elderly over 60 years. Although the disease is usually manifested with tense blisters, but in some cases generalized pruritus is the only symptom of disease, which is less studied.

Methods: In a retrospective study, the medical records of 416 BP patients confirmed in pathology laboratory were evaluated for clinical findings, direct immunofluorescence (DIF) testing for BMZ-binding IgG antibodies and histological findings.

Results: Of the 416 confirmed BP patients, 213 were male and 203 were female. The mean age of patients was 64.36 years. Thirty four patients at the onset of the disease had generalized pruritus, which in the course of the disease, 29 patients also showed other symptoms of the disease. In 5 patients generalized pruritus was seen as the only symptom. Concerning to the results of DIF, 117 (90%) patients showed autoantibody deposit, and in 13 (10%) patients the test was negative. There was no significant relationship between DIF results and histological findings ($p > 0.05$).

Conclusion: According to the findings of this study, generalized pruritus is uncommon as the first symptom of the disease. There was not any association between generalized pruritus and histological observations including dermal edema, presence of eosinophils in tissue, subepidermal blister as well as DIF results. Further studies on the early detection of the disease are required to decrease complications of the disease.

Keywords: bullous pemphigoid, generalized pruritus, direct immunofluorescence

Received: Nov 19, 2014 Accepted: Dec 18, 2014

Dermatology and Cosmetic 2014; 5 (4): 200-207

Corresponding Author:
Abbas Karimi, PhD

Razi Hospital, Islamic Unity Street,
Tehran, Iran.
Email: abbas.karimi.p@gmail.com

Conflict of interest: None to declare