

# Učestalost buloznog pemfigoida i pemfigus vulgaris u Splitsko-dalmatinskoj županiji

---

**Domjanović, Antonela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:232070>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-02-27**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Antonela Domjanović**

**UČESTALOST BULOZNOG PEMFIGOIDA I PEMFIGUS VULGARIS U SPLITSKO-  
DALMATINSKOJ ŽUPANIJ**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor: doc. dr. sc. Lucija Vanjaka Rogošić**

**Split, srpanj 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Antonela Domjanović**

**UČESTALOST BULOZNOG PEMFIGOIDA I PEMFIGUS VULGARIS U SPLITSKO-  
DALMATINSKOJ ŽUPANIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor: doc. dr. sc. Lucija Vanjaka Rogošić**

**Split, srpanj 2022.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Koža .....	2
1.1.1. Anatomija kože.....	2
1.1.2. Embriologija .....	2
1.1.3. Histologija .....	3
1.1.4. Funkcija .....	4
1.2. Bulozne dermatoze.....	5
1.2.1. Skupina pemfigusa .....	5
1.2.1.1. Pemphigus vulgaris.....	5
1.2.1.1.1. Definicija.....	5
1.2.1.1.2. Učestalost.....	5
1.2.1.1.3. Etiopatogeneza .....	6
1.2.1.1.4. Klinička slika.....	6
1.2.1.1.5. Dijagnoza .....	7
1.2.1.1.6. Diferencijalna dijagnoza .....	10
1.2.1.1.7. Liječenje.....	10
1.2.2. Skupina pemfigoida.....	13
1.2.2.1. Pemphigoid bullosus.....	13
1.2.2.1.1. Definicija.....	13
1.2.2.1.2. Epidemiologija .....	13
1.2.2.1.3. Etiopatogeneza .....	13
1.2.2.1.4. Klinička slika.....	14
1.2.2.1.5. Oblici buloznog pemfigoida.....	16

1.2.2.1.6. Dijagnoza .....	17
1.2.2.1.7. Diferencijalna dijagnoza .....	18
1.2.2.1.8. Liječenje .....	19
2. CILJ ISTRŽIVANJA.....	21
2.1. Cilj istraživanja .....	22
2.2 Hipoteza .....	22
3. MATERIJALI I METODE.....	23
3.1 Ustroj i protokol istraživanja.....	24
3.2 Subjekti istraživanja .....	24
3.3 Statistička analiza .....	24
4. REZULTATI .....	26
5. RASPRAVA.....	33
6. ZAKLJUČCI .....	39
7. LITERATURA .....	41
8. SAŽETAK .....	48
9. SUMMARY .....	50
10. ŽIVOTOPIS .....	<b>Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.</b>

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc. dr. sc. Luciji Vanjaki Rogošić, na strpljenju, susretljivosti i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Neizmjerno hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, podršci i razumijevanju tijekom cijelog života.*

## **POPIS KRATICA**

DIF – direktna imunofluorescencija

IIF – indirektna imunofluorescencija

PV – pemphigus vulgaris

BP – bulozni pemfigoid

TPMT – tiopurin-metiltransferaza

IVIG – intravenski imunoglobulini

BPAg1 – antigen buloznog pemfigoida 1

BPAg2 – antigen buloznog pemfigoida 2

SDŽ – Splitsko-dalmatinska županija

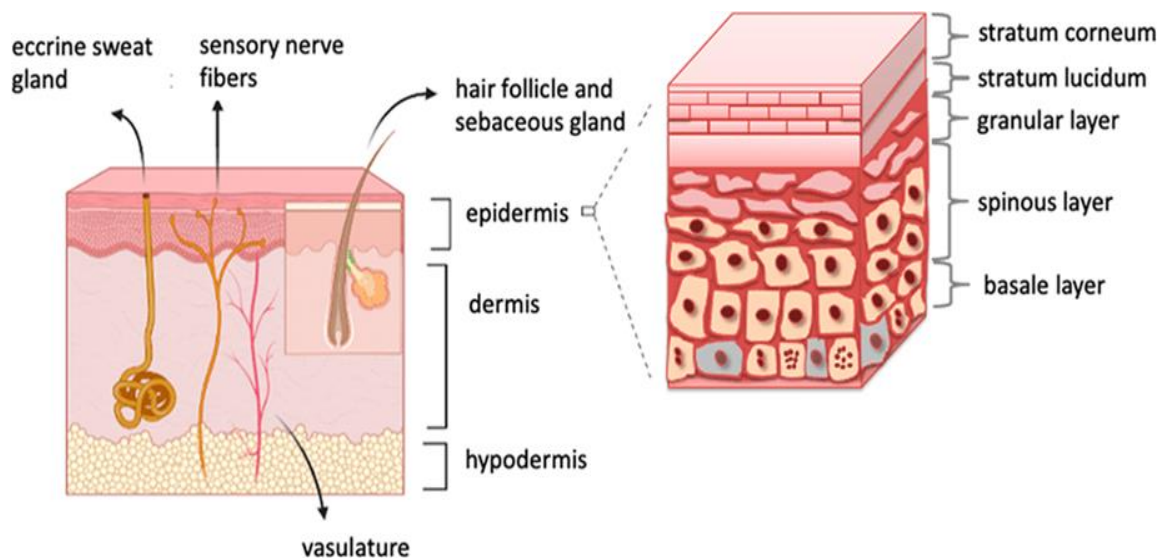
## **1. UVOD**



## 1.1. Koža

### 1.1.1. Anatomija kože

Koža (grč. - *dermis*; lat. - *cutis*) je najveći i najteži ljudski organ. Površina kože iznosi 1,5-1,8 m<sup>2</sup> u muškaraca ili 1,1 m<sup>2</sup> u žena, a masa čini 18% ukupne tjelesne mase čovjeka. Najtanja je na vjeđama (oko 0,2 mm), a najdeblja na tabanima (oko 4 mm) (1). Prekriva cijelu površinu tijela, a na mjestima gdje se nalaze tjelesni otvori nastavlja se u sluznicu (2). Koža je podijeljena na 3 sloja: *epidermis*, *dermis* i supkutano tkivo (*subcutis*) (Slika 1). Razvija se iz dvaju zametnih listića: ektoderma (*epidermis*, adneksi kože, živci i osjetna tjelešca) i mezoderma (korij, potkožno masno tkivo, krvne i limfne žile te živci) (3).



**Slika 1.** Shematski prikaz građe kože

(izvor: [https://www.researchgate.net/figure/Schematic-structure-of-the-skin-the-stratum-corneum-the-outmost-layer-the-viable\\_fig1\\_357443460](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-structure-of-the-skin-the-stratum-corneum-the-outmost-layer-the-viable_fig1_357443460))

### 1.1.2. Embriologija

Embrij je u početku prekriven jednoslojnim ektodermom koji se u drugom mjesecu intrauterinog života dijeli na periderm i bazalni sloj, a kasnije nastaje i intermedijarni sloj. Krajem četvrtog mjeseca intrauterinog života, epidermis poprima svoju konačnu strukturu (3). Tijekom

trećeg i četvrtog mjeseca intrauterinog života, u epidermis se izbočuju dermalne papile s krvnim kapilarama i završetcima osjetnih živaca. Dermis svoje izdanke pruža i u potkožno tkivo između kojih se u drugoj polovini intrauterinog života razvijaju masni jastučići tvoreći supkutano masno tkivo (1). U trećem trimestru sve se strukture razvijaju i sazrijevaju krajem trećeg trimestra (2).

### 1.1.3. Histologija

Epidermis je orožnjeni mnogoslojno pločasti epitel, a čini ga pet slojeva: temeljni sloj (*stratum basale*), nazubljeni sloj (*stratum spinosum*), zrnati sloj (*stratum granulosum*), svijetli sloj (*stratum lucidum*) i rožnati sloj (*stratum corneum*). Osim keratinocita, epidermis sadržava i nekeratinizirajuće dendritičke stanice: melanocite, Langerhansove i Merkelove stanice (2).

Temeljni sloj sastoji se od jednog reda cilindričnih stanica povezanih dezmosomima. U ovom sloju stanice se intenzivno dijele i prelaze u spinozni sloj te tako osiguravaju obnavljanje ostalih slojeva epidermisa (2).

Nazubljeni sloj građen je od 4 do 8 redova kubičnih višekutnih stanica koje su čvrsto povezane dezmosomima, a u citoplazmi sadrže tonofibrile (1,3).

Zrnati sloj sastoji se od 3 do 5 slojeva višekutnih stanica koje u svojoj citoplazmi sadrže keratohijalinska zrnca. Stanice sadrže i lamelarna tjelešca koja prazne svoj lipidni sadržaj u međustanične prostore zrnatog sloja i tako onemogućuju prodor stranih tvari (1).

Svijetli sloj je prozirna, homogena eozinofilna pruga koja dijeli zrnati i rožnati sloj, a nalazi se samo na dlanovima i tabanima (1,2).

Rožnati sloj je površinski sloj epidermisa koji je građen od 15 do 20 slojeva stanica bez jezgre čija je citoplazma ispunjena keratinom (1).

Epidermodermalna granica je višeslojna bazalna lamina koja se nalazi ispod bazalnog sloja epidermisa i čini granicu prema dermisu. Svjetlosnim mikroskopom i primjenom posebnih metoda bojenja vidljiva je kao tanka nit (50-100 nm), a elektronskomikroskopski odgovara bazalnoj membrani u kojoj razlikujemo *laminu lucidu* i *laminu densu* (2). Građena je od kolagena tipa IV, laminina, fibronektina, nidogena-1 i heparan-sulfata. Sidrenim vlakancima građenim od kolagena tipa VII i snopova mikrofibriila, sloj retikulniskih vlakana pričvršćen je za bazalnu laminu. Bazalna membrana poludezmosomima je vezana uz bazalni sloj epidermisa, a ukotvljenim vlakancima

(*anchoring fibrils*) uz dermis (1-2). Uloga joj je mehanička stabilnost, izmjena stanica, proizvoda staničnog metabolizma i citokina. Izdanci dermisa ulaze u izbočine epidermisa i tako tvore veću dodirnu površinu među slojevima i smanjuju mogućnost njihova odvajanja (1).

Dermis je vezivno tkivo koje podupire epidermis i povezuje ga s potkožnim tkivom. Površina mu je nepravilna zbog brojnih izdanaka u epidermis, a najdeblji je na leđima (4 mm). Sastoji se od dva sloja: gornji, papilarni (*stratum papillare*) i dublji, retikularni sloj (*stratum reticulare*) (4). Oba sloja sadrže kolagenska vlakna između kojih se nalaze fibroblasti koji proizvode kolagen i elastična vlakna te međustaničnu tvar (glikozaminoglikane i glikoproteine), makrofage i mastocite koji sadrže heparin i histamin.

Potkožno tkivo sastoji se od masnih stanica i vezivnih septa između kojih se nalaze veće ili manje količine masnih stanica s pripadajućim krvnim žilama te živcima (2).

#### **1.1.4. Funkcija**

Koža ima razne funkcije, ali jedna od temeljnih je zaštitna uloga cijelog organizma i unutarnjih organa od štetnih okolišnih utjecaja. Nadalje, koža nas štiti od dehidracije, ima termoregulacijsku, sekrecijsku, osjetnu i imunološku funkciju (2). Stvaranjem melanina, koža štiti DNA stanice od štetnog djelovanja UV-zračenja. Regulacija tjelesne temperature provodi se vazodilatacijom i vazokonstrikcijom krvnih žila dermisa. Koža utječe i na homeostazu elektrolita znojenjem, posebice natrija te služi za pohranu određene količine vode, vitamina D i krvi. Langerhansove stanice i limfociti imaju bitnu ulogu u imunosnoj funkciji kože. Dermatoglifi, odnosno crteži na površini prstiju, služe za analize i identifikaciju u sudskoj medicini i medicinskoj genetici (1).

## 1.2. Bulozne dermatoze

Bulozne dermatoze su bolesti kože koje se očituju vezikulama (mjehurić) ili bulama (mjehur), a ne nastaju kao posljedica egzogenih oštećenja, već zbog nasljednih poremećaja ili imunskih procesa koji se razvijaju tijekom života (5).

Iako postoje mnoge podjele, bulozne dermatoze najčešće se dijele na nasljedne i stečene. Nasljedne bulozne dermatoze nastaju zbog abnormalne strukture bjelančevina, a u njih ubrajamo hereditarne bulozne epidermolize (*Epidermolysis bullosa hereditaria simplex*, *Epidermolysis bullosa hereditaria junctionalis* i *Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica*). U skupinu stečenih buloznih dermatozu ubrajaju se skupina pemfigusa i skupina subepidermalnih buloznih dermatozu (*skupina pemfigoida*, *stečena bulozna epidermioliza* i *herpetiformni dermatitis*) (6).

### 1.2.1. Skupina pemfigusa

Skupina pemfigusa (grč. *pemphix* - mjehur) obuhvaća autoimunosne bulozne dermatoze karakterizirane nastankom intraepidermalnih, akantolitičkih mjehura na koži i/ili erozija na sluznicama, kao rezultat stvaranja protutijela. Akantoliza, histološki karakterističan nalaz za ovu skupinu, označava oštećenje epidermisa uzrokovano gubitkom međustaničnih veza (dezmosoma), koje povezuju epidermalne stanice. Pucanjem tih veza dolazi do razdvajanja stanica epidermisa i nastaje intraepidermalni mjehur. Iako je akantoliza glavno obilježje ove skupine, ona nije patognomonična za pemfiguse (6).

#### 1.2.1.1. Pemphigus vulgaris

##### 1.2.1.1.1. Definicija

*Pemphigus vulgaris* (PV) je kronična, recidivirajuća, autoimuna bulozna dermatozu karakterizirana pojavom mjehura i/ili erozija na koži i/ili sluznicama (6).

##### 1.2.1.1.2. Učestalost

*Pemphigus vulgaris* je rijetka bolest od koje prema novijim istraživanjima češće obolijevaju žene nego muškarci i to u omjeru 1,5-4:1 (7,8). Javlja se najčešće između tridesete i šezdesete godine života, ali može se javiti i u djetinjstvu i u osoba starije životne dobi. Uočena je veća incidencija u Židova, te povezanost s HLA-A13 i HLA-DR4/DRw6 (9).

### **1.2.1.1.3. Etiopatogeneza**

Mjehuri nastaju kao posljedica autoimunskog zbivanja što se dokazuje postojanjem protutijela usmjerenih prema dezmosomima. Navedena protutijela dovode do destrukcije dezmosoma, gubitka međustaničnih veza u epidermisu, akantolize i nastanka intraepidermalnog mjehura (6). Antigen je glikoprotein dezmoglein 3 (intracelularni i transmembranski dio dezmosoma), a u manjeg dijela pacijenata pronadu se protutijela usmjerena protiv dezmogleina 1. Oba antigena pripadaju skupini adhezijskih molekula ovisnih o kalciju – kadherinima, koji se protežu od intracelularnog dijela dezmosoma u intercelularni prostor gdje se spajaju s dezmogleinima druge stanice. Dezmoglein 3 prisutan je na sluznicama i u bazalnim stanicama epidermisa, dok se dezmoglein 1 nalazi u stanicama epidermisa i u manjoj mjeri na sluznicama (6, 10).

Autoimunosni mehanizam stvaranja protutijela može se potaknuti i primjenom nekih lijekova (izoniazid, etambutol, rifampicin, fenilbutazon, penicilin, D-penicilinamin, indometacin) ili izlaganjem UV-zrakama.

Također, bolest se može pojaviti istodobno s nekim drugim autoimunskim bolestima poput miastenije gravis, timoma ili perniciozne anemije (5,10).

Iako se pokazalo se da PV ima genetsku komponentu, obiteljski slučajevi nisu česti, ali u članova obitelji pacijenta s PV-om utvrđena je veća prevalencija nekih drugih autoimunskih bolesti (11).

### **1.2.1.1.4. Klinička slika**

Bolest započinje iznenadnom pojavom mjehura najčešće na klinički nepromijenjenoj koži i/ili sluznicama. Iako nema predilekcijskih mjesta, u oko 50% bolesnika započinje na sluznici usne šupljine, najčešće na bukalnoj sluznici na kojoj se uočavaju erozije (5). Nakon toga, mjehuri se javljaju bilo gdje na tijelu, na klinički nepromijenjenoj koži. Mjehuri su različite veličine, mlohavi i ispunjeni bistrom ili hemoragičnom tekućinom (Slika 2). S obzirom na to da im je pokrov tanak (čini ga samo dio debljine epidermisa), on brzo puca te nakon toga ostaju vidljive erozije koje epiteliziraju bez ožiljka (od ruba prema središtu), osim u slučajevima kada dođe do infekcije (6).



**Slika 2.** Klinička slika PV-a

(Thomas Habif, MD, preuzeto i prilagođeno, izvor: <https://www.msmanuals.com/home/multimedia/image/pemphigus-vulgaris>)

Erupcije mjehura javljaju se u nepravilnim vremenskim razmacima tako da u isto vrijeme na koži nalazimo različite stadije navedenih promjena, a na mjestima već nastalih erozija mogu se javljati i novi mjehuri (9). Osim na sluznici usne šupljine i na koži, nešto rjeđe mjehuri mogu zahvatiti i grkljan, glotis, bronhe, jednjak, želudac, mokraćnu cijev, spojnicu oka, stidnicu, vrat maternice te sluznicu završnog crijeva (5,6).

Bolesnici se najčešće ne žale na svrbež, ali razvitkom erozija prijavljuju bol, pečenje i adinamiju. Posebno su bolne erozije na sluznici usne šupljine koje bolesnicima otežavaju hranjenje (6,9).

#### **1.2.1.1.5. Dijagnoza**

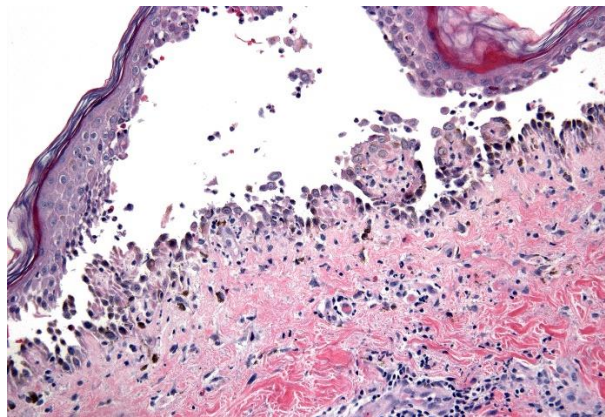
Dijagnoza PV-a postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike, citološkog obriska dna mjehura, histološkog nalaza, direktne imunofluorescencije (DIF), te indirektna imunofluorescencije (IIF) (6).

U bolesnika prilikom dermatološkog statusa ispituje se fenomen Nikolskog I, koji je pozitivan, ako se u slučaju pritiska i trljanja klinički nepromijenjene kože u blizini postojećeg

mjehura potakne ljuštenje epidermisa. Također, često je prisutan i pozitivan fenomen Nikolski II (indirektni Nikolski, pseudonikolski) koji se ispituje pritiskom na mjehur, čime se uzrokuje rubno širenje tog istog mjehura. Oba fenomena nastaju zbog fragilnosti kože, a u remisiji su najčešće negativni. Karakteristični su, ali ne i specifični. pa tako mogu biti pozitivni i u bolesnika s buloznim pemfigoidom, toksičnom epidermalnom nekrolizom te nekih oblika epidermolize (6,10).

Tzankov test je citološki test koji se izvodi tako da se podigne pokrov svježeg mjehura i skalpelom ili debljom iglom uzme materijal s dna erozije, koji se zatim nanese na predmetno stakalce, oboji May-Grünwald-Giemsa metodom te se zatim mikroskopski promatraju promjene. Mikroskopskom pretragom u slučaju pemfigusa uočavaju se akantolitične zaokružene stanice bez međustaničnih veza, pojedinačno ili u nakupinama, s hiperkromatskom jezgrom oko koje imaju blijedu prstenastu zonu i homogenu citoplazmu. Ovakav nalaz ima samo orijentacijsko značenje, te se sve rjeđe primjenjuje (5,6).

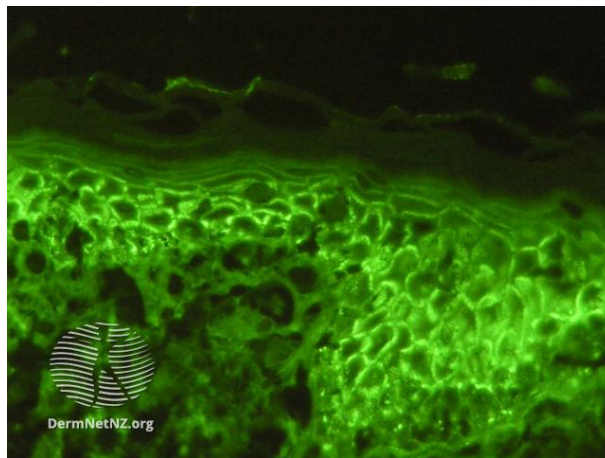
Za histološku analizu preporučuje se probatornom ekscizijom ukloniti manji svježi mjehur u cijelosti ili rub mjehura, a tkivo pohraniti u 4% formalinskoj otopini. Karakterističan je nalaz intraepidermalnog, akantolitičnog suprabazalnog mjehura (Slika 3). Mjehur se nalazi u epidermisu, dno mu čini bazalni sloj, krov nazubljeni sloj epidermisa, a u sadržaju mjehura vide se akantolitične stanice. U papilarnom dermisu prisutni su upalni infiltrat i edem (5,10).



**Slika 3.** Histološki nalaz – suprabazalna akantoliza

(izvor: <https://www.dermatologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/dermatology/pemphigus-vulgaris/>)

Direktna imunofluorescencija (DIF) predstavlja „zlatni standard“ za postavljanje dijagnoze PV-a, te je od velike važnosti, s obzirom da je u gotovo 100% bolesnika nalaz pozitivan. Za DIF pretragu preporučuje se uzeti probatornu eksciziju perilezijske kože (naizgled nepromijenjena koža do 1 cm od ruba mjehura). Tkivo kože ili sluznice odmah se po uzimanju kriostatski reže, zatim se obilježava različitim klasama imunoglobulina te komponentama komplemента obilježenim fluoresceinizotiocianatom (FITC). Nalaz je pozitivan kad se u međustaničnim prostorima epidermisa dokažu depoziti (Slika 4), najčešće IgG i C3, a rjeđe IgA, C4, C1q ili IgM protutijela (žutozelena fluorescencija u vidnom polju fluorescentnog mikroskopa) (10).



**Slika 4.** DIF - *Pemphigus vulgaris*

(George Zhang, Medical Student, University of Auckland, © DermNet New Zealand, izvor: <https://dermnetnz.org/topics/direct-immunofluorescence>)

Indirektna imunofluorescencija (IIF) je pretraga kojom se u 5 ml seruma bolesnika dokazuju pemfigusna protutijela (najčešće IgG), a u slučaju pozitivnog nalaza, određuje se i njihov titar čija visina često korelira s težinom kliničke slike, te može poslužiti za praćenje aktivnosti bolesti. Kao supstrat koriste se epitel sluznice zamorca, epitel jednjaka majmuna ili nepromijenjena ljudska koža. Nalaz je pozitivan u oko 90% bolesnika (6).

Danas postoje i komercijalno dostupni ELISA testovi za dokazivanje protutijela usmjerenih prema dezmgoleinu 1 i 3, a posebno su korisni u diferencijaciji bolesti *pemphigus vulgaris* i *pemphigus foliaceus* (10).



U hematološkim i biokemijskim nalazima može se uočiti sekundarna hipokromna anemija, leukocitoza, eozinofilija, hipoalbuminemija i povišene vrijednosti alfa, beta i gama-globulina (6).

#### **1.2.1.1.6. Diferencijalna dijagnoza**

Vrlo je važno razlikovati pemphigus vulgaris od ostalih bolesti kao što su *bulozni pemfigoid*, *dermatitis herpetiformis*, *bulozne toksične nekrolize*, *bulozne forme eritema multiforme*, *epidermolyis bullosa acquisita* i *porphyria cutanea tarda*. Kako bi diferencirali ove bolesti, bitna je anamneza, klinička slika, histološki i imunološki nalaz, kao i tijek bolesti. Promjene na sluznici usne šupljine potrebno je razlikovati od aftoznih promjena, erozivnog eritematoznog lupusa i lichen planusa (9).

#### **1.2.1.1.7. Liječenje**

*Pemphigus vulgaris* je bolest nepredvidiva tijekom i prognoza, a ako se ne liječi, stopa smrtnosti vrlo je visoka (10). Stoga, potrebno je što prije dijagnosticirati bolest kako bi se liječenje započelo na vrijeme. Cilj liječenja ove bolesti je cijeljenje buloznih promjena i smanjenje funkcionalnog oštećenja povezanog s bolešću, sprječavanje recidiva, poboljšanje kvalitete života pacijenata, ograničavanje nuspojava povezanih s dugotrajnim liječenjem imunosupresivima ili kortikosteroidima (12).

Prema novijim smjernicama liječenje treba započeti primjenom kortikosteroida (prednizolon) sistemski u kombinaciji s imunosupresivima (azatioprin/mikofenolat-mofetil) i anti-CD-20 monoklonskim protutijelima (rituksimab) (12,13).

Kortikosteroidi (prednizolon) se primjenjuje u dozi od 0.5-1.5 mg/kg/dan, ovisno o težini bolesti, a mogu se kombinirati s imunosupresivima, osobito kod povećanog rizika od nuspojava terapije kortikosteroidima te ako se očekuje da će liječenje trajati više od 4 mjeseca. Međutim, postoje ograničeni dokazi da dodatak imunosupresiva ima bolji učinak na liječenje nego liječenje isključivo kortikosteroidima. Također, ne postoje dokazi da kortikosteroidi primijenjeni u obliku pulsne terapije imaju veću korisnost od konvencionalnog liječenja. Iako je potrebno više dokaza, pulsna se terapija primjenjuje samo u refraktornim slučajevima pemfigusa. Liječenje je potrebno započeti najmanjom dozom u najkraćem mogućem vremenu kako bi se smanjio rizik od nuspojava (12). Oralno, prednizolon se daje u dozi od 1 mg/kg/dan, odnosno 0,5 - 1 mg/kg/dan kod blažih oblika bolesti. Intravenske pulsne doze primjenjuju se ako je potrebno > 1 mg/kg/dan oralnog prednizolona ili kao početno liječenje teškog oblika bolesti, nakon kojeg slijedi uzimanje

prednizolona oralno 1 mg/kg/dan. Doza se postepeno smanjuje nakon što se postigne i održi remisija, uz izostanak novih mjehurića i cijeljenje većine lezija kože i sluznica, a cilj je dozu prednizolona smanjiti na 10 mg/dan ili manje (13).

Liječenje imunosupresivnim adjuvansima, primjerice azatioprinom, provodi se u dozi od 1 do 3 mg/kg/dan, a započinje se s 50 mg/dan u prvom tjednu, kako bi otkrili idiosinkratične reakcije (iznenadne groznice, oralni ulkusi, povišeni rezultati testova jetrenih funkcija) i/ili reakcije na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima. Ako nisu uočeni navedeni simptomi, liječenje se nastavlja s povišenjem do željene doze. Aktivnost TPMT-a (tiopurin-metiltransferaza) određuje se u pojedinim zemljama, kod kojih postoji veća incidencija polimorfizama, te se ovisno o aktivnosti TPMT-a određuje doza azatioprina. U slučaju da bolesnik nema navedeni enzim, liječenje azatioprinom treba izbjegavati. Mofetil mikofenolat primjenjuje se u dozi 30 mg/kg - 45 mg/kg/dan. Ostali adjuvansi su intravenski imunoglobulini (IVIG), ciklofosfamid i imunoadsorpcija (12).

Za liječenje novootkrivenog umjerenog do teškog pemfigusa, kao i za pacijente koji ne postižu remisiju sistemskim kortikosteroidima i imunosupresivnim adjuvansima, u liječenju se koriste i anti-CD20 monoklonska protutijela (rituksimab). Navedena protutijela omogućuju brže smanjenje doza kortikosteroida i bolji učinak imunosupresiva. Rituksimab se primjenjuje u dvije intravenske doze u razmaku od 2 tjedna (2 x 1000 mg) ili u četiri doze s razmakom od tjedan dana (4 x 375 mg/m<sup>2</sup>). Liječenje se ponavlja u slučaju kliničkog relapsa ili najranije 6 mjeseci nakon liječenja, a za ponovno se liječenje ponekad koriste niže doze. Kombinira se s liječenjem sistemskim kortikosteroidima ako liječenje traje < 4 mjeseca ili s imunosupresivnim adjuvansima ako liječenje traje > 12 mjeseci (12,13).

Liječenje intravenskim imunoglobulinima (IVIG) kombinira se sa sistemskim kortikosteroidima i imunosupresivnim adjuvansima, a primjenjuje se doza od 2 g/kg tijekom 2 do 5 dana u mjesecu. Provodi se kroz nekoliko dana kako bi se izbjegle nuspojave poput glavobolje i mučnine. Rijetka nuspojava, aseptični meningitis, važna je nuspojava liječenja IVIG-om, a puno je češća u pacijenata koji imaju česte epizode migrene. Nadalje, primjena IVIG-a kontraindicirana je pacijentima s potpunim nedostatkom IgA. Intravenski bi se imunoglobulini trebali koristiti u liječenju refraktorne bolesti koja ne reagira na liječenje drugim imunosupresivnim adjuvansima, a s obzirom na brzo djelovanje može se koristiti i za postizanje remisije u bolesnika s teškim PV-

om. Također, trebali bi se uzeti u obzir kao dio akutnog liječenja teškog PV-a i u bolesnika s visokim rizikom od infekcije (12,14).

Imunoadsorpcija predstavlja prvi terapijski izbor u hitnim situacijama ili kao imunosupresivni adjuvans druge linije liječenja. Primjenjuje se u minimalno 2 ciklusa tijekom 3-4 uzastopna dana u razmaku od 4 tjedna. Kontraindikacije uključuju teške sistemske infekcije, teške kardiovaskularne bolesti, liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i opsežnu hemoragijsku dijatezu (14).

Ciklofosfamid (1- 2 mg/kg) se koristi u slučajevima ograničenih resursa ili u teškim slučajevima refraktornima na druge postupke liječenja. Koristi se kao lijek u krajnjoj nuždi zbog dugotrajnih posljedica (12-14).

S obzirom da ovi bolesnici koriste kortikosteroide kao doživotno liječenje, potrebno je posebnu pozornost obratiti na nuspojave kao što su: dijabetes, gastrointestinalne tegobe, hipertenzija, osteoporoza, aseptična nekroza glave femura i humerusa, pojava mrežnice, glaukoma, tromboembolije, bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija. Kako bi se navedene nuspojave prevenirale i na vrijeme otkrile, potrebno je kontrolirati krvnu sliku, glukozu u krvi i elektrolite (osobito kalij) jednom tjedno, kontrolirati krvni tlak i primjenjivati dijetalne mjere (smanjiti unos natrija, ugljikohidrata, veći unos bjelancevina, a često se primjenjuju i antacidi – H<sub>2</sub> antagonisti). Jednom godišnje potrebna je kontrola u oftalmologa i denzitometrija (5).

Uz sistemsku terapiju potrebno je provoditi i lokalnu terapiju. Cilj lokalne terapije je spriječiti superinfekciju i potaknuti epitelizaciju. Kod izoliranih lezija oralne sluznice, usana i kože može se razmotriti primjena intralezijskih injekcija kortikosteroida (triamcinolon acetonid), a super-potentni kortikosteroidi (klobetasol propionat ili triamcinolon acetonid gel) koriste se kao lokalno adjuvantno liječenje izravno na oralne erozije u kombinaciji sa sistemskom terapijom. Bolesnicima s opsežnim lezijama preporučuje se korištenje kupki koje sadrže antiseptike (klorheksidin). Erozije je potrebno prekriti zavojima ili lokalnim emolijensima i oblozima. Po potrebi mogu se koristiti i analgetici (paracetamol, metamizol, opiodi) ili gelovi koji sadrže anestetike za nanošenje na sluznice. Od općih preporuka izdvaja se pravilna oralna higijena, nutricionističke preporuke, primjena vitamina D i kalcija na početku liječenja glukokortikoidima, bisfosfonata u rizičnim skupinama bolesnika te psihološku pomoć (14).

## **1.2.2. Skupina pemfigoida**

Značajke ove skupine su nalaz subepidermalnog mjehura, kroničan tijek bolesti i protutijela usmjerena protiv različitih strukturnih komponenti bazalne membrane. Mjehuri su hemoragični ili ispunjeni bistrom tekućinom i napeti. S obzirom da nema akantolize, Tzankov test je negativan. U ovu skupinu ubrajaju se *bulozni pemfigoid*, *cikatricijalni (ožiljkasti) pemfigoid*, *gestacijski pemfigoid*, te *linearna IgA dermatoz*a (5,10).

### **1.2.2.1. Pemphigoid bullosus**

#### **1.2.2.1.1. Definicija**

*Pemphigoid bullosus* je relativno česta kronična bulozna dermatoz obilježena pojavom napetih mjehura na eritematoznoj ili klinički nepromijenjenoj koži. Najčešće se pojavljuje u osoba starije životne dobi i uglavnom ima dobru prognozu (5).

#### **1.2.2.1.2. Epidemiologija**

Najčešća je autoimunosna bulozna dermatoz u Europi i Sjevernoj Americi, s incidencijom od oko 40 bolesnika na 1 000 000 stanovnika godišnje (10). Posljednjih se desetljeća incidencija PB-a povećala kao rezultat starenja stanovništva s više komorbiditeta, izloženosti lijekovima koji potencijalno mogu izazvati ovu bolest te kao rezultat bolje dijagnostike. Stoga, incidencija kod populacije starije od 80 godina iznosi 150-300 novih bolesnika na milijun stanovnika ove dobi (15). Bolest je češća u starijoj dobi, najčešće od 60. do 80. godine života s prosječnom dobi pojavnosti bolesti u 76. godini, a omjer oboljelih muškaraca i žena iznosi 1,8:1. Pojavnost ove bolesti iznimno je rijetka u dječjoj dobi, te ne pokazuje rasne pojavnostne specifičnosti (5,10).

#### **1.2.2.1.3. Etiopatogeneza**

Ova autoimunosna bolest nastaje kao posljedica stvaranja autoantitijela usmjerenih prema ciljnim antigenima u zoni bazalne membrane, čemu u prilog ide dokaz cirkulirajućih protutijela IgG klase. Antigeni buloznog pemfigoida sastavni su dijelovi hemidezmosoma, antigen buloznog pemfigoida 1 (BPAg1) dio je intracelularnog hemidezmosomskog plaka, dok je antigen buloznog pemfigoida 2 (BPAg2) transmembranski glikoprotein (6,10).

BPAg1 je bjelančevina od 230 kDa koja se nalazi u citoplazmatskom plaku hemidezmosoma i dio je keratinskih intermedijarnih filamenata citoskeleta keratinocita temeljnog

sloja epidermisa. BPAG2 je kolagen tipa XVII os 180 kDa i čini transmembranski dio hemidezmosoma te se nalazi u lamini lucidi.

Prilikom vezanja IgG autoantitijela za navedene antigene, dolazi do aktivacije komplementa i upalne reakcije u kojoj sudjeluju neutrofil i eozinofili, što dovodi do pojave subepidermalnog mjehura u lamini lucidi (5).

Novija istraživanja pokazuju povezanost neuroloških bolesti i buloznog pemfigoida. Pacijenti s buloznim pemfigoidom 5 puta su skloniji razvoju bilo kojeg neurološkog poremećaja, posebice multiple skleroze, demencije, Parkinsonove bolesti, epilepsije i moždanog udara. Iako ova teorija nije u potpunosti razjašnjena, postoje eksperimentalna istraživanja u kojima je utvrđeno da se BPAG1 i BPAG2 ekspimiraju u koži i u središnjem živčanom sustavu. Stoga se vjeruje da moždani inzult može potaknuti izlaganje navedenim antigenima što će dovesti do sinteze autoprotutijela koja mogu reagirati s kožnim antigenima i potaknuti početak buloznog pemfigoida (15).

Postoje i brojna oprečna mišljenja o povezanosti buloznog pemfigoida i zloćudnih tumora, međutim, dokazano je da bolest mogu inducirati neki lijekovi (penicilin, fursemid, diazepam), UV zračenje, PUVA terapija i X-zrake. Također, ponekad je bulozni pemfigoid povezan s drugim bolestima autoimunosne etiologije (5,6).

#### **1.2.2.1.4. Klinička slika**

*Pemphigoid bullosus* najčešće se očituje u dvije faze, prva je ne-bulozna, a nakon nje slijedi bulozna faza (16).

Ne-bulozna faza vrlo se lako može zamijeniti s drugim dermatološkim bolestima kao što su atopijski dermatitis, kontaktni dermatitis, dermatitis herpetiformis i urtikarija. Bolest najčešće započinje pojavom eritematoznih i urtikarijskih lezija koje su praćene svrbežom, a pojavljuju se predilekcijskim mjestima: vratu, natkoljenicama, trbuhu, preponama, bedrima i aksilama (Slika 5.). U bolesnika u ovoj fazi bolesti, titar autoprotutijela obično je nizak, odnosno nedovoljan da potakne stvaranje mjehura. Ne-bulozna faza može trajati nekoliko dana, tjedana, mjeseci ili godinama prije progresije u buloznu fazu (5,16).



**Slika 5.** Prodromalna faza buloznog pemfigoida

(preuzeto i prilagođeno, izvor: <https://www.mdpi.com/2296-3529/9/1/10/htm>) (17)

U buloznoj fazi javljaju se napete vezikulobulozne lezije na eritematoznoj ili urtikarijskoj podlozi. Mjehuri su napeti (napetiji nego kod PV-a), različite veličine, ispunjeni bistrom ili hemoragičnom tekućinom (Slika 6.). Teže pucaju, a kad puknu, na tim mjestima nastaju erozije koje epiteliziraju bez ožiljka, ali može doći do postupalne hiperpigmentacije. Obično se javljaju simetrično i najčešće na fleksornim područjima. Predilekcijska mjesta za pojavu mjehura su vrat, trbuh, te intertriginozna područja. Promjene sluznice uočavaju se rjeđe nego kod pemfigusa, otprilike u 10 – 30% bolesnika, a uglavnom se mogu vidjeti erozije sluznice usne šupljine, na spojnici oka. Ostale sluznice (sluznice genitoanalne regije, ždrijela, dušnika) zahvaćene su iznimno rijetko (5,9,16).



**Slika 6.** Klinička slika buloznog pemfigoida

(izvor: <https://www.pcids.org.uk/clinical-guidance/bullous-pemphigoid1>)

Simptomi koje bolesnici najčešće prijavljuju su svrbež i bolnost erozija. Svrbež ponekada može biti jedini simptom bolesti i do nekoliko mjeseci prije pojave mjehura. Opće stanje bolesnika je najčešće dobro, međutim, progresijom bolesti, pacijentima se može smanjiti apetit i mogu gubiti na kilaži (5,9).

Iako ova bolest nije česta u pedijatrijskoj populaciji, važno je napomenuti da se u ovoj dobnoj skupini mjehuri razvijaju u genitalnom području u čak 40% slučajeva, dok u odraslih samo u 9% nalazimo promjene navedene regije (16).

#### **1.2.2.1.5. Oblici buloznog pemfigoida**

Urtikarijski bulozni pemfigoid predstavlja dugotrajnu pojavu urtikarijskih infiltrata i mjehura sličnih mjehurima multiformnog eritema, a tek kasnije se vidi karakteristična slika pemfigoida. Može se reći da je riječ o duljem ranom stadiju buloznog pemfigoida (5).

Vezikulozni bulozni pemfigoid je oblik buloznog pemfigoida koji se očituje multiplim pruritičnim vezikulama i histološkim promjenama sličnim onima kod herpetiformnog dermatitisa. Imunofluorescentne pretrage ukazuju na bulozni pemfigoid, a terapija herpetiformnog dermatitisa kod ovog oblika bolesti nije učinkovita (5,18).

Dishidroziiformni bulozni pemfigoid je bulozni pemfigoid dlanova i tabana, klinički nalik na dishidrozu. Srednje visoke doze kortikosteroida terapijski su izbor (5).

Seboroični bulozni pemfigoid češće se javlja u starijih žena, a klinički je sličan *pemphigus erythematosus*. Učinkovito liječenje provodi se niskim dozama kortikosteroida (5,19).

Vegetativni bulozni pemfigoid očituje se pojavom vegetacija u preponama i pazušnim jamama (5).

Lokalizirani bulozni pemfigoid čini 16 – 29% svih oblika BP-a (20). Najčešće se uočava na potkoljenicama i vlasištu, a očituje se malobrojnim promjenama kože. Promjene mogu podsjećati na bulozni oblik reakcije na ubod insekta ili cikatricijalni pemfigoid. Moguća je progresija u generalizirani oblik, a za liječenje se koristi kortikosteroidna terapija (5).

Bulozni pemfigoid sličan nodularnom prurigo očituje se hipertrofičnom lokalnom reakcijom koja podsjeća na nodularni prurigo (5).

### 1.2.2.1.6. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, direktne i indirektna fluorescencije. Prilikom kliničkog pregleda utvrđuju se fenomen Nikolskog I (rjeđe pozitivan) i II (uglavnom pozitivan) (5,6).

Za histološku analizu ekscidira se cijeli manji mjehur, a uobičajene histopatološke značajke razlikuju se kod buloznih i ne-buloznih promjena. Ne-bulozne lezije histopatološki imaju prisutnu eozinofilnu spongiozu s mješovitim dermalnim upalnim infiltratom, dok su bulozne lezije karakterizirane subepidermalnom separacijom s eozinofilima, neutrofilima i fibrinom u sadržaju mjehurića i dermalnim upalnim infiltratom (Slika 7) (15). Eozinofilni je infiltrat nespecifičan i može se vidjeti u raznim dermatološkim stanjima poput ugriza člankonožaca, kod kontaktnog dermatitisa ili alergijskih reakcija na neke lijekove (16). U istraživanju Hodgesa i sur. uočeno je da samo 54% uzoraka pacijenata, kojima je prethodno na imunofluorescenciji potvrđena dijagnoza BP-a, ima vidljivu subepidermalnu separaciju. Upravo zbog toga, važno je biti svjestan spektra histopatoloških nalaza, koji se javljaju u ovoj bolesti (21). Stoga, usporedba kliničke slike i anamneze s histološkim nalazom uvelike pomaže u dijagnozi BP-a.



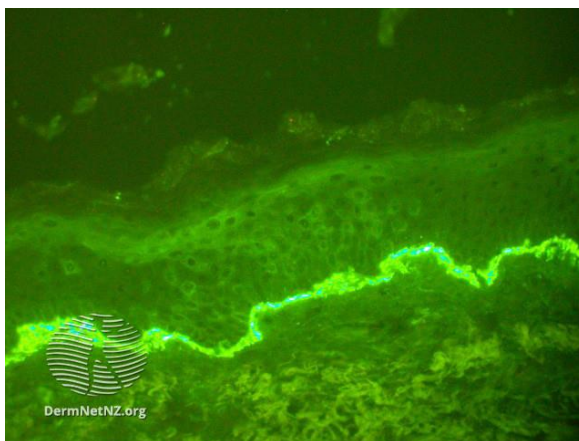
**Slika 7.** Histološki prikaz subepidermalnog mjehura

(© DermNet New Zealand, izvor: <https://dermnetnz.org/topics/bullous-pemphigoid-pathology>)

S obzirom da u buloznom pemfigoidu nema akantolize, Tzankov je test negativan (9).



Direktna imunofluorescencija (DIF) smatra se zlatnim standardom za dijagnozu BP-a. Uzorak pokazuje linearno i homogeno taloženje imunoglobulina, uglavnom IgG i proteina komplementa C3 duž epidermodermalne granice, u području lamine lucide (Slika 8) (9,16). Taloženje isključivo C3, bez taloženja IgG, može se vidjeti u ranoj fazi BP-a (12). Za DIF se uzima uzorak perilezijske kože u blizini mjehurića, međutim, nedavne studije ukazuju da su kliničari češće dobivali pozitivan rezultat imunofluorescencije ako je biopsija učinjena na lezijskoj nebuloznoj koži nego na perilezijskoj ili normalnoj koži (22).



**Slika 8.** DIF- linearno taloženje duž bazalne membrane

(© DermNet New Zealand, izvor: <https://dermnetnz.org/topics/bullous-pemphigoid-pathology>)

Cirkulirajuća protutijela IgG klase usmjerena prema BPAg 1 i BPAg 2 pronalaze se u 70-80% bolesnika s BP-om, a detektiraju se metodom indirektno imunofluorescencije (5,9).

Kvantifikacija serumskih anti-BP180 i anti-BP230 antitijela pomoću ELISA metode može se koristiti u dijagnostici BP-a. Međutim, zbog svoje visoke pozitivne prediktivne vrijednosti i niske negativne prediktivne vrijednosti, ne bi se trebala koristiti kao jedini test u dijagnostici (16). Ranije se smatralo da titar protutijela nije važan za praćenje bolesti, ali ipak je dokazana velika korelacija s težinom bolesti (5,23).

#### **1.2.2.1.7. Diferencijalna dijagnoza**

Diferencijalna dijagnoza za BP je opsežna. S obzirom na to da se pacijent može javiti na pregled u različitim fazama bolesti, BP se često ne dijagnosticira ili se pogrešno dijagnosticira sve dok se ne pojave mjehurići (12).

Rana ne-bulozna faza može oponašati stanja kao što su *alergijski kontaktni dermatitis*, *atopijski dermatitis*, *prurigo nodularis*, *reakcije na lijekove*, *urtikariju* i *urtikarijalni vaskulitis* (12).

Bulozni stadij BP-a može se pogrešno dijagnosticirati kao neka druga subepidermalna bulozna dermatoza, primjerice *linearna IgA bulozna dermatoza*, *dermatitis herpetiformis*, *bulozni eritematorni lupus*, *epidermolysis bullosa acquisita* i *pemphigus vulgaris* (5,12).

#### 1.2.2.1.8. Liječenje

Cilj liječenja je zaustavljanje razvoja novih lezija, cijeljenje kože i kontrola svrbeža uz minimalne nuspojave. Bulozni pemfigoid uglavnom pogađa starije osobe, te je zbog toga potrebno prilagoditi terapiju komorbiditetima bolesnika i sposobnosti samozbrinjavanja kako bi se izbjegle potencijalne komplikacije, povećan morbiditet i mortalitet. Postoje neki slučajevi BP-a koji su samoograničavajući, ali i oni kod kojih lezije mogu biti prisutne mjesecima i godinama (15,16).

Liječenje lokaliziranog ili blagog oblika BP-a uključuje uporabu visoko potentnih topikalnih kortikosteroida (0,05 klobetazol propionat krema, dva puta dnevno) kao prvu liniju liječenja, druga linija uključuje uporabu tetraciklina (doksiciklin 200 mg/dan) uz nikotinamid (500 mg/dan), a treća linija sistemske kortikosteroide (prednizolon 0,5-1 mg/kg/dan) (12). Kod lezija se primjenjuju antiseptičke kupke, epitelizirajuća sredstva ili premazivanje otopinom *Gentiana violet* od 0,1-0,5% (5). U istraživanju Williamsa i sur. Otkriveno je da pacijenti liječeni doksiciklinom imaju manje teških i smrtonosnih događaja što upućuje na razmišljanje o tome da bi ta terapija mogla biti prikladniji izbor za pacijente s lokaliziranom bolešću, posebice u onih koji imaju razne komorbiditete ili kontraindikacije za oralnu terapiju steroidima (24).

Umjeren do teški oblik BP-a potrebno je liječiti sistemskim kortikosteroidima (0,5-1 mg/dan), a kao druga linija mogu se koristiti doksiciklin (200 mg/dan), dapson (50-100 mg/dan), azatioprin (0,5-2,5 mg/kg/dan) ili mikofenolat mofetil (1-2 g/dan) (25).

U slučaju teškog oblika, mogu se koristiti rituksimab (375 mg/m<sup>2</sup>/tjedno tijekom 4 tjedna), dupilumab (600 mg kao početna doza, zatim 300 mg svaki drugi tjedan), omalizumab (300 mg svaka četiri tjedna), IVIG (1-2 g/kg tijekom 3 dana mjesečno) (16).

Nakon što je postignuta kontrola bolesti, terapija održavanja uključuje smanjivanje doze prednizolona (5-10 mg/1-2 tjedna), kad se doza smanji na 0,3 mg/kg nastavlja se smanjivanje doze

prednizolona (1-3 mg/1-2 mjeseca). Cilj je održati remisiju bez uporabe kortikosteroida ili s niskom dozom prednizolona (0,2 mg/kg/dan ili manje) i/ili minimalnom adjuvantnom terapijom (25).

Relaps BP-a definiran je kao pojava 3 ili više novih lezija mjesečno ili barem jedne čiji je promjer > 10 cm, koje se ne mogu izliječiti unutar tjedan dana, proširenje postojećih lezija ili svakodnevni svrbež u bolesnika u kojih je prethodno postignuta kontrola bolesti. U slučaju relapsa, potrebno je povećati dozu steroida 1,5-2 puta ili započeti liječenje koje je korišteno kao na samom početku provođenja terapije. Ako je bolesnik prethodno liječen isključivo kortikosteroidima, potrebno je razmotriti istodobnu primjenu imunosupresiva ili IVIG terapije. Ako je istodobna terapija već primijenjena, razmatra se drugi oblik istodobne terapije (25).

Zbog rijetke pojave BP-a u dječjoj dobi, nema mnogo istraživanja o učinkovitosti pojedinih terapijskih mogućnosti. Najčešće se primjenjuje liječenje prednizolonom (1-2 mg/kg/dan), lokalni steroidi, eritromicin kao monoterapija ili s nikotinamidom, kao i sulfapiridin i dapson te u određenim slučajevima i IVI, rituksimab i omalizumab (26).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## 2.1. Cilj istraživanja

Glavni je cilj ovog istraživanja utvrditi učestalost pojavnosti bolesti *pemphigus vulgaris* i *pemphigoid bullosus* u Splitsko-dalmatinskoj županiji (SDŽ) u desetogodišnjem periodu (2012-2021). Sporedni ciljevi su:

1. Usporediti učestalost pojave PV-a i BP-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji s već dostupnom literaturom
2. Ispitati postoje li razlike u ispitivanim skupinama s obzirom na dob, spol
3. Odrediti pojavnost bolesti u svakoj pojedinoj godini od 2012. do 2021. godine
4. Usporediti pojavnost navedenih bolesti prije i za vrijeme COVID-19 pandemije
5. Utvrditi postoji li povezanost godišnjih doba s pojavnošću bolesti PV i BP

## 2.2 Hipoteza

Postavljene su sljedeće hipoteze:

1. Incidencija BP-a veća je od incidencije PV-a
2. Prosječna dob oboljelih od PV-a u vrijeme postavljanja dijagnoze, manja je od prosječne dobi oboljelih od BP-a
3. Žene će češće obolijevati od navedenih bolesti
4. Učestalost bolesti PV i BP u Splitsko-dalmatinskoj županiji odgovara učestalosti na svjetskoj razini
5. 2020. godine incidencija će biti značajno manja zbog COVID-19 pandemije
6. 2021. očekivan je porast broja oboljelih zbog blažih epidemijskih restrikcija
7. Godišnja doba nemaju utjecaj na pojavnost PV-a i BP-a

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1 Ustroj i protokol istraživanja**

Ovo istraživanje je presječna retrospektivna studija. Prema ustroju je kvalitativno, a prema intervenciji i obradi podataka deskriptivnog tipa.

U svrhu prikupljanja podataka, u Laboratoriju za dermatološku patohistologiju Klinike za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split, pregledani su pisani protokoli iz razdoblja od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2021. godine. Kao ulazni podaci korišteni su: godina rođenja ispitanika, njihov spol, datum obrade uzorka i dijagnoza dobivena na temelju mikroskopskog pregleda. Uzorci za dijagnostiku (uzorak kože, svježe vezikule ili rub mjehura) fiksiraju se u 10% formaldehidu, zatim uklapaju u parafin, režu u rezove debljine 4  $\mu\text{m}$  te zatim boje hemalaun-eozinom. Nakon toga nalaz se očitava pod svjetlosnim mikroskopom.

Temeljem prikupljenih podataka iz navedenih protokola, od 17 895 obrađenih uzoraka u laboratoriju, u istraživanje je uključeno 217 ispitanika. Dobiveni su podaci uneseni u Excel tablicu te su korišteni za daljnju statističku analizu.

### **3.2 Subjekti istraživanja**

U istraživanje je uključeno 217 ispitanika, muškaraca i žena starijih od 18 godina kojima je u periodu od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2021. godine patohistološki utvrđena dijagnoza PV-a ili BP-a u Laboratoriju za dermatološku patohistologiju Klinike za kožne i spolne bolesti KBC-a Split. Od ukupnog broja uključenih ispitanika, 35 ispitanika imalo je dijagnozu PV-a, a 182 dijagnozu BP-a.

Iz istraživanja su isključeni ispitanici čija je opisna dijagnoza ukazivala na artefakt, bez obzira na to što su imali mikroskopske dijagnostičke nalaze koji bi upućivali na dijagnozu PV-a ili BP-a.

### **3.3 Statistička analiza**

Prikupljeni podaci uneseni su u Microsoft Office Excel program za Windows (2019), a za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software verzija 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

Numerički su podaci opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Kategorijske varijable prikazane su cijelim brojevima i postotcima.

Tijekom statističke obrade, u cilju testiranja postavljenih hipoteza, korišteni su  $\chi^2$ -test i Mann-Whitney U test. Razlike numeričkih varijabli između dvije skupine testirane su Mann-Whitney U testom, a razlike kategorijskih varijabli  $\chi^2$ -testom.

Rezultati statističke analize prikazani su u tablicama i grafičkim prikazima. Svi dobiveni rezultati interpretirani su na razini značajnosti  $P < 0,05$ .



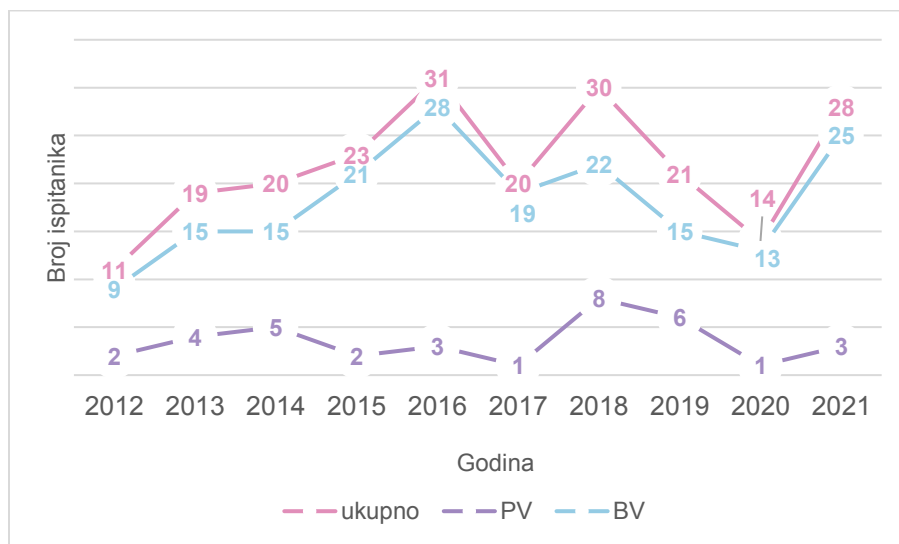
## **4. REZULTATI**

U desetogodišnjem razdoblju od 2012. do 2021. godine, od PV-a ili BP-a oboljelo je 217 ispitanika medijana životne dobi 75 godina (Q1-Q3: 65-82 godine; min-max:19-100 god.). Od ukupnog broja ispitanika, 115 (53%) je žena medijana životne dobi 78 godina (Q1-Q3: 66-84; min-max: 26-100 god.) i 102 (47%) muškarca medijana životne dobi 73 godine (Q1-Q3: 64-79; min-max: 19-95 god.). Medijan životne dobi žena je za 5 godina veći nego muškaraca ( $Z=2,7$ ;  $P=0,007$ ).

Na Slici 1 prikazan je broj ispitanika ukupno u ispitivanom desetogodišnjem razdoblju i prema dijagnozama u svakoj pojedinoj godini istraživanja od 2012. do 2021. godine.

Najveći broj od 217 ispitanika, dijagnosticiran je 2016. godine i iznosio je 31 (14,3%). Sličan broj ispitanika zabilježen je 2018. godine, a iznosio je 30 (13,8%) te u 2021. godini u kojoj je zabilježeno 28 (12,9%) ispitanika. Najmanji broj ispitanika zabilježen je 2012. godine i iznosio je 11 (5,1%).

Uočavamo pad broja ispitanika 2020. godine kada je ukupan broj ispitanika iznosio 14 (6,5%) (Slika 9, Tablica 1). Zbog COVID-19 pandemije, u razdoblju od 13. ožujka do 1. lipnja 2020. godine, Laboratorij za dermatološku patohistologiju na Odjelu za kožne i spolne bolesti KBC-a Split nije obrađivao uzorke.



**Slika 9.** Prikaz broja ispitanika (oboljelih) ukupno i prema dijagnozama/godina istraživanja od 2012. do 2021. godine

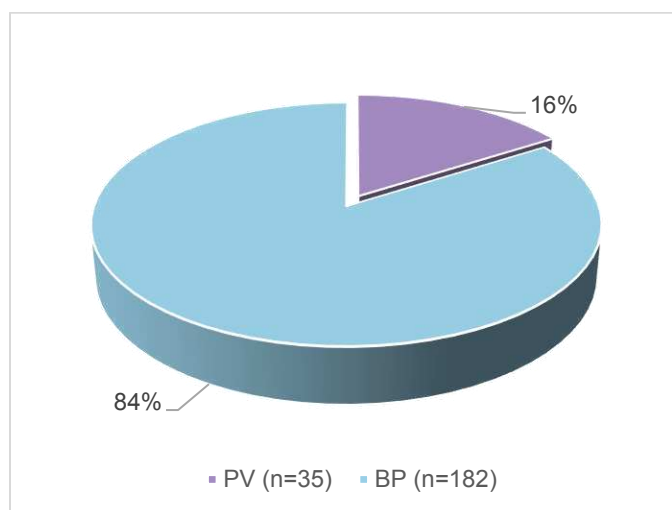
KRATICE: PV – *Pemphigus vulgaris*, BP – bulozni pemfigoid

**Tablica 1.** Prikaz broja ispitanika i njihov udio u ukupnom broju ispitanika (%) prema godini istraživanja ukupno te posebno za bolesti PV i BP

Godina	Ukupno (n=217)	Dijagnoza	
		PV (n=35)	BP (n=182)
2012.	11 (5,1)	2 (5,7)	9 (4,9)
2013.	19 (8,8)	4 (11,4)	15 (8,2)
2014.	20 (9,2)	5 (14,3)	15 (8,2)
2015.	23 (10,6)	2 (5,7)	21 (11,5)
2016.	31 (14,3)	3 (8,6)	28 (15,4)
2017.	20 (9,2)	1 (2,9)	19 (10,4)
2018..	30 (13,8)	8 (22,9)	22 (12,1)
2019.	21 (9,7)	6 (17,1)	15 (8,2)
2020.	14 (6,5)	1 (2,9)	13 (7,1)
2021.	28 (12,9)	3 (8,6)	25 (13,7)

KRATICE: PV – *Pemphigus vulgaris*, BP – bulozni pemfigoid

Od ukupnog broja ispitanika (n=217), 35 (16%) ispitanika bolovalo je od PV-a, a 182 (84%) od BP-a (Slika 10).



**Slika 10.** Udio (%) ispitanika prema dijagnozama u ukupnom broju ispitanika (n=217) od 2012. do 2021. godine

KRATICE: PV – *Pemphigus vulgaris*, BP – bulozni pemfigoid

Iz Tablice 2 očitavaju se podaci o razlikama između dviju promatranih bolesti s obzirom na dob, spol i dobne skupine bolesnika.

Raspodjela ispitanika prema spolu nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na dijagnozu ( $\chi^2=1,27$ ;  $P=0,260$ ) što znači da su oba spola podjednako zastupljena u obje bolesti.

Medijan dobi pri dijagnozi navedenih bolesti, za 6 godina je veći u ispitanika s dijagnozom BP nego u ispitanika s dijagnozom PV ( $Z=2,3$ ;  $P=0,020$ ) te se zaključuje se PV ranije manifestira nego BP.

Razdioba ispitanika prema dobnim skupinama statistički se značajno razlikovala između dijagnoze PV i BP ( $\chi^2=19,3$ ;  $P<0,001$ ). Rezultati upućuju na to da je za 4,7 puta veći udio ispitanika dobne skupine 40-59 godina u ispitanika s dijagnosticiranom bolesti PV u odnosu na BP, a za 1,4 puta je više ispitanika dobnih skupina 60-79 i  $\geq 80$  godina u ispitanika s dijagnozom BP nego ispitanika dijagnoze PV. Dakle, BP je značajno češći u starijoj dobi, a PV u srednjoj dobi.

**Tablica 2.** Prikaz broja (%) ispitanika prema spolu, dobnim skupinama i medijan (Q1-Q3; min-max) životne dobi ispitanika u odnosu na dijagnozu

	Ukupno(n=217)	Dijagnoza		P
		PV (n=35)	BP (n=182)	
<b>Spol</b>				0,260 *
Žene	115 (53)	15 (43)	100 (55)	
muškarci	102 (47)	20 (57)	82 (45)	
<b>Dob (godina)</b>	75 (65-82;19-100)	70 (53-80;19-95)	76 (67-82;26-100)	0,020 †
<b>Dobne skupine (godina)</b>				<0,001 *
$\leq 39$	9(4,1)	2 (5,7)	7 (3,9)	
40-59	23 (10,6)	11 (31,4)	12 (6,7)	
60-79	108 (49,8)	13 (37,1)	95 (53,1)	
$\geq 80$	74 (34,1)	9 (25,7)	65 (36,3)	

KRATICE: PV – *Pemphigus vulgaris*, BP – bulozni pemfigoid

\*  $\chi^2$  test

† Mann-Whitney U test

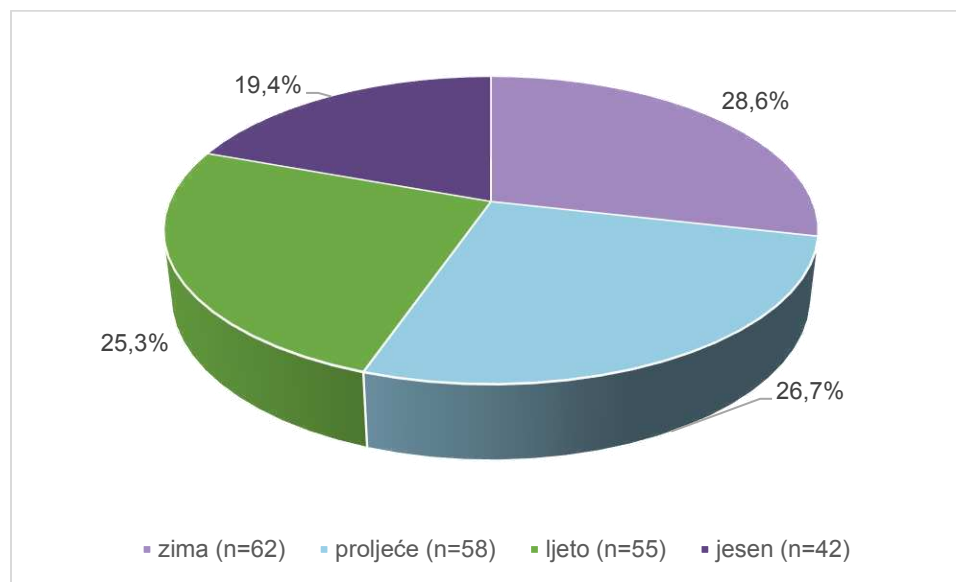
U Tablici 3 prikazana je razdioba ispitanika prema godišnjem dobu u kojem im je dijagnosticiran PV ili BP. Ako se promatra ukupan broj ispitanika, očekuju se 54 novodijagnosticirana ispitanika u svakom godišnjem dobu. Iz dobivenih rezultata uočava se da nema značajne razlike između godišnjih doba u kojima su ispitanici dobili dijagnozu bilo PV-a ili BP-a ( $\chi^2=4,2$ ;  $P=0,244$ ) (Slika 11). Također, nema statistički značajne razlike razdiobe ispitanika prema godišnjem dobu u odnosu na pojedinu dijagnozu ( $\chi^2=2,5$ ;  $P=0,469$ ).

**Tablica 3.** Broj (%) ispitanika prema godišnjem dobu ukupno i u odnosu na pojedinu dijagnozu

Godišnje doba	Ukupno (n=217)	Dijagnoza		<i>P</i> *
		PV (n=35)	BP (n=182)	
Zima	62 (28,6)	10 (28,6)	52 (28,6)	0,469
Proljeće	58 (26,7)	8 (22,9)	50 (27,5)	
Ljeto	55 (25,3)	7 (20)	48 (26,4)	
Jesen	42 (19,4)	10 (28,6)	32 (17,6)	

KRATICE: PV – *Pemphigus vulgaris*, BP – bulozni pemfigoid

\*  $\chi^2$  test



**Slika 11.** Udio (%) ispitanika kojima je dijagnosticiran BP ili PV u pojedinom godišnjem dobu u odnosu na ukupan broj (n=217) dijagnosticiranih od 2012. do 2021. godine

KRATICE: PV – *Pemphigus vulgaris*, BP – bulozni pemfigoid

## STOPE

1. Opća stopa oboljelih od PV-a i BP-a/100 000 stanovnika Splitsko-dalmatinske županije životne dobi >20 godina za desetogodišnje razdoblje od 2012. do 2020. godine iznosi 61,6 (95% CI: 53,7-70,3). Iz navedenog proizlazi da je prosječna godišnja stopa oboljelih/100 000 stanovnika navedene županije 6,2 (95% CI: 5,4-7,0).

2. Opća stopa oboljelih/100 000 stanovnika Splitsko-dalmatinske županije za desetogodišnje razdoblje od 2012-2020 god. iznosi za:

- dijagnozu PV 9,93 (6,9-13,8)
- dijagnozu BP 53 (45,7-61)

Navedeni rezultati pokazuju da je stopa dijagnoze BP-a za 5,3 puta veća nego stopa dijagnoze PV-a ( $P<0,001$ ).

3. Specifična stopa oboljelih po spolu/100 000 osoba istog spola Splitsko-dalmatinske županije za desetogodišnje razdoblje od 2012. do 2020 god. iznosi za:

- muškarce 60 (42-73)
- žene 63 (52-75)

Uočava se da se stopa muškaraca i žena nisu statistički značajno razlikovale ( $P=0,771$ ).

4. Stopa oboljelih po specifičnim dobnim skupinama na 100 000 osoba iste dobne skupine u Splitsko-dalmatinskoj županije iščitava se iz Tablice 4.

Razvidno je da se specifične stope za dobnu skupinu 19-39 godina ( $P=0,095$ ) i dobnu skupinu 40-59 godina ( $P=0,945$ ) ne razlikuju u odnosu na dijagnozu. Međutim, u dobnim skupinama 60-79 godina ( $P<0,001$ ) i  $\geq 80$  godina ( $P<0,001$ ) stopa BP-a za oko 7 puta je veća nego stopa PV-a.

Očekivana vrijednost stope u četiri dobne skupine iznosi 142. Analizom dobivenih stopa s očekivanim dobivamo statistički značajnu razliku ( $P<0,001$ ). Stopa u dobnj skupini 60-79 godina za 7 puta je veća nego u dobnj skupini 40-59 godina i za 16,5 puta je veća nego u dobnj skupini 19-39 godina. Stopa u dobnj skupini  $\geq 80$  god. za 56 puta je veća nego u skupini 19-39 godina, za 23 puta je veća nego u skupini 40-59 godina i za 3,4 puta je veća nego u skupini 60-79 godina.

**Tablica 4.** Specifična stopa oboljelih/100 000 osoba za desetogodišnje razdoblje od 2012. do 2021. godine

<b>Dobne skupine</b>	<b>Ukupno</b>	<b>Dijagnoza</b>		<b>P</b>
		<b>PV</b>	<b>BP</b>	
19-39 god.	7,5(3,4-14,2)	1,7 (0,2-6)	5,8 (2,3-12)	0,095
40-59 god.	18 (11,4-28)	8,6 (4,3-15,4)	9,4 (5-16)	0,945
60-79 god.	124 (102-149)	15 (7,9-25,6)	109 (88-133)	<0,001
≥80 god.	420 (330-528)	51(23,4-97)	369 (285-471)	<0,001

KRATICE: PV – *Pemphigus vulgaris*, BP – bulozni pemfigoid

## **5. RASPRAVA**



Provedeno istraživanje pokazalo je učestalost bolesti PV i BP u Splitsko-dalmatinskoj županiji u desetogodišnjem razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2021. godine. Opća stopa oboljelih od PV-a i BP-a u navedenom razdoblju iznosi 61,6 / 100 000 stanovnika SDŽ. Dakle, u jednoj godini promatranog desetogodišnjeg razdoblja, stopa oboljelih od PV-a ili BP-a zajedno iznosi 6,2 / 100 000 stanovnika SDŽ. Ako promatramo učestalost svake bolesti zasebno od 2012. do 2021. godine u SDŽ, opća stopa oboljelih od PV-a je 9,93 / 100 000, a opća stopa oboljelih od BP-a iznosi 53 / 100 000. Iz toga proizlazi da se PV u svakoj pojedinoj godini promatranog razdoblja dijagnosticirao u 0,9 / 100 000, a BP u 5,3 / 100 000 stanovnika SDŽ. Uočava se značajna razlika između pojavnosti PV-a i BP-a, točnije, BP dijagnosticirao se 5,3 puta više nego PV. Usporedbom specifičnih stopa, dokazano je da se PV i BP javljaju podjednako u muškaraca i žena. Od 2012. do 2021. godine, PV dijagnosticiran je u 60 / 100 000 muškaraca, a BP u 63 / 100 000 žena Splitsko-dalmatinske županije. Odnosno, 6 / 100 000 muškaraca godišnje i 6,3 / 100 000 žena godišnje. Dokazano je i da se PV i BP javljaju podjednako često u dobnim skupinama do 59 godina, dok se u dobnim skupinama > 60 godina BP 7 puta češće dijagnosticirao nego PV. Iz dobivenih vrijednosti stopa po pojedinim dobnim skupinama, vidljivo je da je ukupan broj ispitanika s dijagnosticiranim PV-om i BP-om u dobnj skupini > 80 godina 56 puta veći nego u dobnj skupini 19 - 39 godina, 23 puta veći nego u skupini 40 - 59 godina i za 3,4 puta veći nego u skupini 60 – 79 godina. Uspoređujući dobne skupine za svaku bolest zasebno, uočava se da je BP značajno češći u starijoj dobi, a PV u srednjoj dobi. 4,7 puta je više oboljelih od PV-a u dobnj skupini 40 – 59 godina nego oboljelih od BP, dok je za 1,4 puta više oboljelih od BP nego od PV u dobnim skupinama > 60 godina.

Dob u kojoj se BP i PV najčešće javljaju je 75 godina, a za žene (78 godina) je za 5 godina veća nego u muškaraca (73 godine). Razlog se može pokušati pronaći u činjenici da prema procjeni broja stanovnika Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije temeljem popisa iz 2011. godine, u SDŽ u dobnj skupini > 65 godina ima 22% žena i 16,92% muškaraca od ukupnog broja stanovništva SDŽ (27). Medijan za BP za 6 godina je veći nego medijan za PV što ukazuje na znatnu razliku u dobi u kojoj se pojavljuju ove bolesti te da se PV pojavljuje ranije nego BP.

Iako ovo istraživanje nije dokazalo značajnu razliku između pojavnosti PV-a i BP-a u odnosu na spol, u rezultatima izraženim u postotcima uočljiva je blaga prednost žena ukupno

(53%) i kod BP (55%). Veći udio žena u stanovništvu SDŽ ili njihova povećana sklonost obolijevanju od autoimunih bolesti mogli bi se istaknuti kao mogući razlozi (28).

Ovo istraživanje, kao i dostupna literatura, pokazalo je da je BP znatno češći od PV-a što dokazuju podatci da je od BP u razdoblju od 2012. do 2021. godine u SDŽ oboljelo 182 (84%), a od PV-a 35 (16%) ispitanika (29).

Najveći broj ispitanika dijagnosticiran je u 2016. (31), 2018. (30) i u 2021. godini (28 ispitanika). S druge strane, najmanji broj ispitanika uočen je 2012. (11) i 2020. (14) godine. 2020. godine od 13. ožujka do 1. lipnja, Laboratorij za dermatološku patohistologiju na Odjelu za kožne i spolne bolesti KBC-a Split zbog COVID-19 pandemije nije zaprimao ni obrađivao uzorke. Upravo zbog toga, postavljena je i potvrđena hipoteza da se 2020. godine dijagnosticiralo manje PV-a i BP-a. Također, pretpostavljen je i naknadni porast dijagnosticiranih u 2021. godini zbog očekivanog i dokazanog pada broja ispitanika u 2020. godini. Međutim, broj ispitanika ne razlikuje se značajno od broja ispitanika 2016. i 2018. godine. Pad broja dijagnosticiranih ispitanika 2020. godine mogao bi se objasniti raznim čimbenicima poput obustave rada laboratorija, smanjene zdravstvene dostupnosti, zanemarivanje blažih oblika zbog straha od izlaganja zarazi i mnogi ostali čimbenici. S druge strane, za vrijeme COVID-19 pandemije bila je povećana izloženost stresu, a stres je jedan od glavnih čimbenika relapsa BP-a i PV-a (30). O utjecaju COVID-19 infekcije na indukciju ovih bolesti još se istražuje (31). Međutim, ipak ovo istraživanje nije pokazalo porast, već pad broja ispitanika.

Ovisnost bolesti PV i BP o godišnjim dobima nije dokazana u ovom istraživanju iako bi se zbog geografskog položaja Splitsko-dalmatinske županije mogao očekivati porast broja ispitanika u proljeće i ljeto zbog egzacerbacija uzrokovanih izlaganjem Sunčevoj svjetlosti (32).

Incidencija PV-a, prema raznim studijama, ovisna je o geografskoj raspodjeli i etničkoj pripadnosti. Iznosi od 0,6 (Finska) pa sve do 16,1 / 1 000 000 (Jeruzalem) (33-36). Brojne studije pokazuju da su žene predominantno zahvaćene ovom bolešću i to u omjeru M:Ž= 1:1,2-2,3 (36-39). PV može se manifestirati u bilo kojoj dobi, ali prosječna dob je 40-60 godina (40). Prema istraživanju Langana i sur., medijan dobi u kojoj se PV dijagnosticira u Ujedinjenom Kraljevstvu iznosi 71 godinu. Ujedno, ovo je istraživanje utvrdilo i da se u razdoblju od 1996. do 2006. godine svake godine broj oboljelih u prosjeku povećavao za 11% (35).

Incidencija BP-a na svjetskoj razini, prema istraživanjima provedenim do 2012. godine, varira od 0,2 (sjeverozapad Rumunjske) pa sve do 4,3 / 100 000 stanovnika (Ujedinjeno Kraljevstvo) (35, 41-46). Incidencija BP-a raste što dokazuje studija Kridina i sur. u kojoj je promatran porast incidencije BP-a u Francuskoj, Njemačkoj, Ujedinjenom Kraljevstvu i Izraelu. Primjerice, u Izraelu je incidencija narasla 1,9 puta kroz desetogodišnji period od 2005. do 2015. godine (41). U Ujedinjenom se Kraljevstvu incidencija BP-a povećavala za 17% godišnje u periodu od 1996. do 2005. godine (35). Kao moguća objašnjenja ove pojave, razmatran je učinak lijekova, porast udjela starije populacije u ovim zemljama, bolje dijagnostičke metode, neurološke bolesti i veća svijest liječnika o ovoj bolesti (41). Većina autora, za bulozni je pemfigoid dokazala predominantnu zahvaćenost žena s omjerom M:Ž= 1:1,04-5,1, dok su poneki autori utvrdili predominantnu zahvaćenost muškaraca, posebice u starijim dobnim skupinama (35,41,43,47-48). Medijan dobi u kojoj se BP dijagnosticira iznosi 80 godina, a prosječna dob za vrijeme postavljanja dijagnoze  $82.6 \pm 8.8$  (35,45). Učestalost BP eksponencijalno raste s porastom dobi ispitanika. Ako promatramo incidenciju isključivo u skupini do 59 godina, incidencija je 1-2/ 1 000 000, dok se u populaciji starijoj od 85 godina, ona kreće i do 472 / 1 000 000 (44,46,49).

Studija Kyriakisa i sur. ukazuje na veći broj dijagnosticiranih pacijenata s PV-om i BP-om u Grčkoj ljeti, a manji u zimskom razdoblju. Ova pojava objašnjena je kao moguća posljedica veće izloženosti UV-zračenju ljeti (50). S druge strane, istraživanje provedeno u Iranu nije dokazalo povezanost godišnjih doba s brojem pacijenata kojima je dijagnosticiran PV. Zaključak ove studije stavlja naglasak na mogućnost utjecaja rasnih i genetskih varijacija na ovu pojavu, umjesto na štetne faktore okoliša (51).

Na području Republike Hrvatske, nedostatne su studije o epidemiološkim karakteristikama PV-a i BP-a, međutim, u istraživanju Marinović i sur. uspoređivane su incidencije skupina pemfigusa i pemfigoida. Temeljem podataka prikupljenih od 2005. do 2010. godine, utvrđena je incidencija pemfigusa od 3,7 / 1 000 000 stanovnika, udio žena (66%) bio je znatno veći nego udio muškaraca (34%). Za skupinu pemfigoida incidencija je 4,4 / 1 000 000 stanovnika, a razlika u zahvaćenosti muškaraca (48%) i žena (52%) bila je manja nego za skupinu pemfigusa. Za područje Dalmacije, incidencija pemfigusa bila je 3,1 / 1 000 000, a incidencija pemfigoida 4,4 / 1 000 000 (52). Istraživanje Ljubojević i sur., temeljem podataka dobivenih na Klinici za dermatologiju u Zagrebu, utvrdilo je da je u razdoblju od 1980. do 1998. godine PV češće zahvaćao žene nego

muškarce i to u omjeru Ž:M=2:1. Također, uočena je pojava smanjenja incidencije od 1991. do 1995. godine što je objašnjeno ratnim stanjem u Hrvatskoj, a u razdoblju od 1996. do 1998. došlo je do skoro dvostrukog povećanja incidencije. Za vrijeme ratnog stanja, češće su dijagnosticirane žene, a nakon rata muškarci. Zaključno, postavljena su pitanja o utjecaj stresa na pojavnost PV-a (53).

Za vrijeme COVID-19 pandemije zabilježeni su i slučajevi novonastalog PV-a i BP-a za čiji se nastanak vjeruje da su potaknuti prethodnom infekcijom virusom SARS-CoV-2 ili cijepljenjem. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se pojasnio točan mehanizam njihova nastanka, kao i da li je ova pandemija utjecala na povećanu incidenciju PV- i BP-a u odnosu na prethodne godine (54-56). Pretpostavljeni mehanizam nastanka je vezanje proteina šiljka (*spike protein*) na ACE-2 receptor koji se nalazi na stanicama kože te posljedična aktivacija komplementa koja dovodi do regrutacije upalnih stanica (57). Studija provedena u Maroku, uspoređujući incidenciju bolesti iz skupine pemfigusa od 1990. do 2020. godine, utvrdila je najveću incidenciju 2020. godine. Ovo povećanje incidencije, prema autorima, moglo bi biti povezano s većom izloženosti stresu i odgađanjem liječničkih pregleda zbog straha od infekcije koronavirusom (58).

Uspoređujući rezultate ove studije o učestalosti bolesti PV i BP na području SDŽ u periodu od 2012. do 2021. godine s dostupnom literaturom, uočava se da je incidencija PV-a unutar raspona na svjetskoj razini (33-36). Iako su ostale studije dokazale predominantnu zahvaćenost žena ovom bolesti, u ovom istraživanju bilo je više muških (57%) nego ženskih (43%) ispitanika kojima je dijagnosticiran PV (36-39). Prema istraživanjima, dob bolesnika u kojima se PV dijagnosticira najčešće je 40-60 godina (40). Istraživanje Langana i sur. utvrdilo je medijan od 71 godinu, medijan PV u SDŽ prema našem istraživanju iznosi 70 godina što se poklapa s navedenim istraživanjem (35).

Usporedbom rezultata dobivenih za BP, uočava se veća incidencija BP u SDŽ, nego u ostalim dijelovima svijeta (35,41-46). Kao i u većini ostalih istraživanja, u SDŽ su češće oboljevale žene (55%) nego muškarci (45%) (35,41,43,47). Medijan dobi u kojoj se dijagnosticira BP u SDŽ iznosi 76 godina, što se uklapa s rezultatima prethodnih studija koje su utvrdile medijan od 80 godina i prosječnu dob bolesnika od  $82.6 \pm 8.8$  godina (35,45). Također, dokazali smo da je BP češći u starijim dobnim skupinama, što se uklapa s rezultatima dostupne literature (44,46,49).

Iako nema dovoljno literature o učestalosti PV i BP ovisno o godišnjim dobima, studija Kyriakisa i sur. dokazala je veću učestalost ljeti, a manju zimi (50). Naše istraživanje ne ukazuje na statistički značajnu razliku koja bi ukazivala na utjecaj godišnjeg doba na incidenciju PV i BP.

2020. godine, za vrijeme COVID-19 pandemije, u SDŽ utvrđen je manji broj dijagnosticiranih u odnosu na prethodne godine što je potvrdilo hipotezu postavljenu u ovom radu. Jedinu relevantnu studiju proveli su El Hadidi i sur., međutim, oni su zamijetili znatno veću incidenciju 2020. godine u odnosu na prethodne godine (58). Očekivani porast broja ispitanika u 2021. godini nije značajan, s obzirom da je 2016. i 2018. godine bilo skoro podjednako ispitanika. Nadalje, nedostatni su podaci o tome da li je 2021. godine neki od slučajeva bio povezan s COVID-19 infekcijom ili cijepljenjem protiv COVID -19.

Glavni nedostatak ovog istraživanja bilo je uključivanje ispitanika s histološki opisanom slikom BP-a, koja nije potvrđena DIF-om koji je zlatni standard dijagnostike BP-a. Upravo bi to mogao biti razlog veće incidencije BP-a u odnosu na druge dijelove svijeta.

Zaključno, s obzirom da ne postoji mnogo istraživanja o epidemiologiji bolesti PV i BP od 2012. do 2022. godine, potrebno je provesti još dodatnih istraživanja kako bi se utvrdilo postoji li i dalje trend porasta incidencije kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj. Na taj način usporedivi bi bili rezultati ove studije s navedenima te bi se mogle provesti studije o razlozima mogućih razlika u incidenciji. Poznato je da populacija, posebice u Hrvatskoj, sve više stari, a BP je karakterističan baš za tu populaciju s brojnim komorbiditetima koji otežavaju terapijski postupak i kvalitetu života. Stoga, utvrđivanjem incidencije obratila bi se pozornost na rano prepoznavanje ovih bolesti te bi se tako osiguralo i bolje liječenje.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Učestalost PV-a u SDŽ (0,9 / 100 000 stanovnika) slična je kao i učestalost u svijetu, dok je učestalost BP-a (5,3 / 100 000) veća u SDŽ nego u dostupnoj literaturi.
2. Iako je postotak dijagnosticiranih muškaraca nešto veći kod PV, dok je kod BP zabilježen veći postotak žena, ipak ne postoji značajna razlika te su oba spola podjednako zastupljena u obje bolesti.
3. BP značajno je češći nego PV u dobnim skupinama iznad 60 godina, dok u dobnim skupinama do 60 godina ne postoji statistički značajna razlika.
4. Najmanji broj ispitanika dijagnosticiran je 2012. i 2020. godine, a najveći 2016., 2018. i 2021. godine.
5. Nema statistički značajne razlike između godišnjih doba s obzirom na pojavnost PV-a i BP-a.

## **7. LITERATURA**



1. Šitum M, Dumančić T. Temeljni podatci o razvoju, građi i funkciji kože, usnica i sluznice usne šupljine. U: Šitum M i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 9-16.
2. Lipozenčić J. Uloga kože, razvitak kože, pregled građe i funkcija kože. U: Lipozenčić J i sur. Dermatovenerologija. Treće izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 5-9.
3. Marinović B. Razvoj kože i poremećaji njezinog embrionalnog razvoja. U: Basta-Juzbašić A i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 3-9
4. Junqueira LC, Carneiro J, Jurić-Lekić G. Koža. U: Junqueira LC, Carneiro J, Bradamante Ž, Kostović-Knežević LJ. Osnove histologije. Deseto izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 369-81.
5. Lugović Mihić L, Šitum M. Vezikulobulozne, bulozne i pustulozne dermatoze. U: Šitum M i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 168-90.
6. Marinović B. Vezikulobulozne, bulozne i pustulozne dermatoze. U: Lipozenčić J i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 238-63.
7. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSES. Pemphigus vulgaris. A Bras Dermatol. 2019 Jul 29;94(3):264-78.
8. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. Front Immunol. 2019 Jun 25;10:1418.
9. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. Vesicular and bullous diseases. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK, Dermatology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1991. str. 467-502.
10. Marinović B. Stečene vezikulozne i pustulozne dermatoze. U: Basta-Juzbašić A i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 229-53.
11. Ingold CJ, Khan MAB. Pemphigus Vulgaris. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
12. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA i sur. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2020 Mar;82(3):575-85.

13. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF i sur. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Nov;177(5):1170-1201.
14. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S i sur. 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 Sep;34(9):1900-13.
15. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol*. 2019 Mar-Apr;94(2):1.
16. Pratasava V, Sahni VN, Suresh A, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparathi K. Bullous Pemphigoid and Other Pemphigoid Dermatoses. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 4;57(10):1061.
17. Niebel D, Wilsmann-Theis D, Bieber T, Berneburg M, Wenzel J, Braegelmann C. Bullous Pemphigoid in Patients Receiving Immune-Checkpoint Inhibitors and Psoriatic Patients-Focus on Clinical and Histopathological Variation. *Dermatopathology (Basel)*. 2022 Mar 18;9(1):60-81.
18. Gruber GG, Owen LG, Callen JP. Vesicular pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1980 Dec;3(6):619-22.
19. Errichetti E, Stinco G, Pegolo E, di Meo N, Trevisan G, Patrone P. Seborrheic pemphigoid. *Case Rep Dermatol Med*. 2014;2014:768217.
20. Mehta V, Balachandran C. Localized flexural bullous pemphigoid. *Indian J Dermatol*. 2008;53(3):157-8.
21. Hodge BD, Roach J, Reserva JL, Patel T, Googe A, Schulmeier J, Brodell RT. The spectrum of histopathologic findings in pemphigoid: Avoiding diagnostic pitfalls. *J Cutan Pathol*. 2018 Nov;45(11):831-8.
22. Sladden C, Kirchhof MG, Crawford RI. Biopsy location for direct immunofluorescence in patients with suspected bullous pemphigoid impacts probability of a positive test result. *J Cutan Med Surg*. 2014 Nov;18(6):392-6.

23. Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2000 Feb;136(2):174-8.
24. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E i sur. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Apr 22;389(10079):1630-8.
25. Ujiie H, Iwata H, Yamagami J, Nakama T, Aoyama Y, Ikeda S i sur. Committee for Guidelines for the Management of Pemphigoid Diseases (Including Epidermolysis Bullosa Acquisita). Japanese guidelines for the management of pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita). *J Dermatol*. 2019 Dec;46(12):1102-35.
26. Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS, Kirtschig G. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol*. 2012 Dec;167(6):1200-14.
27. Marasović Šušnjara I. Stanovništvo Splitsko-dalmatinske županije, 2018. godina  
[https://nzjz-split.hr/wp-content/uploads/2021/05/2018\\_stanovnistvo.pdf](https://nzjz-split.hr/wp-content/uploads/2021/05/2018_stanovnistvo.pdf)
28. Angum F, Khan T, Kaler J, Siddiqui L, Hussain A. The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: A Narrative Review. *Cureus*. 2020 May 13;12(5):e8094.
29. Joly P. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. *BMJ*. 2008 Jul 9;337(7662):a209.
30. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res*. 2018 Mar;310(2):95-106.
31. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, i sur. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:55-64.
32. Muramatsu T, Iida T, Ko T, Shirai T. Pemphigus vulgaris exacerbated by exposure to sunlight. *J Dermatol*. 1996 Aug;23(8):559-63.

33. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol.* 1982;62(6):491-6.
34. 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 Oral Med Oral Pathol.* 1974 Sep;38(3):382-7.
35. 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 Jul 9;337(7662):a180.
36. Lee YB, Lee JH, Lee SY, Kim JW, Yu DS, Han KD, Park YG. Incidence and death rate of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Korea: A nationwide, population-based study (2006-2015). *J Dermatol.* 2018 Dec;45(12):1396-402.
37. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadis DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol.* 2007 Apr;46(4):356-61.
38. Askin O, Ozkoca D, Kutlubay Z, Mat MC. A retrospective analysis of pemphigus vulgaris patients: Demographics, diagnosis, co-morbid diseases and treatment modalities used. *North Clin Istanb.* 2020 Nov 20;7(6):597-602.
39. Naseer SY, Gill L, Shah J, Sinha AA. Gender-based variability in disease presentation in pemphigus vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2014 Oct;13(10):1225-30.
40. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSES. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol.* 2019 Jul 29;94(3):264-78.
41. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne).* 2018 Aug 20;5:220.
42. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, i sur. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol.* 2010 Jul;49(7):768-74.

43. Thorslund K, Seifert O, Nilzén K, Grönhagen C. Incidence of bullous pemphigoid in Sweden 2005-2012: a nationwide population-based cohort study of 3761 patients. *Arch Dermatol Res.* 2017 Nov;309(9):721-7.
44. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, i sur. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol.* (2009) 161:861–8.
45. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, Courville P, Bravard P, Rémond B, Doffoel-Hantz V, Bénichou J. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol.* 2012 Aug;132(8):1998-2004.
46. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, Ormerod AD. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol.* 2005 Aug;153(2):424-7.
47. Salmanpour R, Shahkar H, Namazi MR, Rahman-Shenas MR. Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: a 10-year retrospective study (1991-2000). *Int J Dermatol.* 2006 Feb;45(2):103-5.
48. Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzany B. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Aug;41(2 Pt 1):266-8.
49. Kridin K, Bergman R. Ethnic variations in the epidemiology of bullous pemphigoid in Israel. *Int J Dermatol.* 2018 Jan;57(1):34-9.
50. Kyriakis KP, Vareltzidis AG, Tosca AD. Environmental factors influencing the biologic behavior of patterns of pemphigus vulgaris: epidemiologic approach. *Int J Dermatol.* 1995 Mar;34(3):181-5.
51. Robati RM, Saeedi M, Alirezayee P. Pemphigus vulgaris and season: are they really related or not? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Oct;25(10):1235-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03867.x. Epub 2010 Oct 3.

52. Marinovic B, Lipozencic J, Jukic IL. Autoimmune blistering diseases: incidence and treatment in Croatia. *Dermatol Clin*. 2011 Oct;29(4):677-9. doi: 10.1016/j.det.2011.07.003. Epub 2011 Aug 15.
53. Ljubojević S, Lipozencić J, Brenner S, Budimčić D. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002 Nov;16(6):599-603.
54. Olson N, Eckhardt D, Delano A. New-Onset Bullous Pemphigoid in a COVID-19 Patient. *Case Rep Dermatol Med*. 2021 Jun 7;2021:5575111
55. Zou H, Daveluy S. Pemphigus vulgaris after COVID-19 infection and vaccination. *J Am Acad Dermatol*. 2022 May 13:S0190-9622(22)00803-9.
56. Maronese CA, Caproni M, Moltrasio C, Genovese G, Vezzoli P, Sena P i sur. Bullous Pemphigoid Associated With COVID-19 Vaccines: An Italian Multicentre Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Feb 28;9:841506.
57. Fernández-Lázaro D, Garrosa M. Identification, Mechanism, and Treatment of Skin Lesions in COVID-19: A Review. *Viruses*. 2021 Sep 24;13(10):1916.
58. El Hadadi F, Mezni L, Senouci K, Benzekri L, Ismaili N, Meziane M. Epidemiology of pemphigus: a single center experience in Morocco. *Int J Dermatol*. 2022 Mar;5(1): 20-6.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Utvrditi učestalost pojavnosti bolesti PV i BP na području Splitsko-dalmatinske županije u desetogodišnjem periodu od 2012. do 2021. godine.

**Materijali i metode:** U retrospektivno istraživanje uključeno je 35 ispitanika kojima je patohistološki opisan PV i 182 ispitanika kojima je patohistološki opisan BP u periodu od 1. siječnja 2012. godine do 31. prosinca 2021. godine. Podatci su prikupljeni iz arhive Laboratorija za dermatološku patohistologiju Klinike za kožne i spolne bolesti KBC-a Split.

**Rezultati:** U razdoblju od 2012. do 2021. godine, zabilježena je incidencija PV od 0,9 / 100 000 stanovnika SDŽ godišnje. Incidencija BP bila je 5,3 / 100 000 stanovnika SDŽ godišnje. PV i BP podjednako su se dijagnosticirali u žena i u muškaraca. PV češće se dijagnosticirao u muškaraca (57%) s omjerom  $\check{Z}:M=1:1,3$ , a BP u žena (55%) s omjerom  $M:\check{Z}=1:1,2$ . Medijan dobi u kojoj su žene najčešće oboljevale od ovih bolesti iznosio je 75, a za muškarce 73 godine. Medijan dobi za PV iznosio je 70 (19-95) godina, a za BP 76 (26-100) godina. PV i BP podjednako su se često pojavljivali u dobnim skupinama do 59 godina, a u dobnim skupinama iznad 60 godina, BP se 7 puta češće dijagnosticirao nego PV. Najveći broj ispitanika dijagnosticiran je u 2016. (n=31), 2018. (n=30) i u 2021. godini (n=28 ispitanika), a najmanji je broj ispitanika zabilježen 2012. (n=11) i 2020. godine (n=14). Ovisnost bolesti PV i BP o godišnjim dobima nije dokazana iako bi se zbog geografskog položaja SDŽ mogao očekivati porast broja ispitanika u proljeće i ljeto ( $P=0,469$ ).

**Zaključak:** Ovo istraživanje utvrdilo je da je učestalost PV-a u skladu s učestalošću u svijetu, dok je učestalost BP-a veća u SDŽ nego u ostalim dijelovima svijeta. Nije uočena statistički značajna razlika u pojavnosti PV i BP ovisno o spolu i godišnjem dobu. Medijan dobi za BP poklapa se s medijanom u svijetu, dok je medijan dobi za PV viši u SDŽ. 2020. godine zabilježen je očekivani pad broja ispitanika, dok 2021. nije došlo do naknadnog porasta broja ispitanika. Zbog visoke incidencije BP, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdio razlog ove pojavnosti te bi istraživanje možda trebalo provesti na temelju podataka dobivenih DIF-om kako bi se dobio uvid u što realniju sliku učestalosti PV-a i BP-a u SDŽ.



## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in the Split-Dalmatia County

**Objectives:** The aim of this study was to determine the incidence of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid in the Split-Dalmatia County during the 10-year period from 2012 to 2021.

**Material and Methods:** The retrospective study included 35 patients with pathohistologically described PV and 182 patients with pathohistologically described BP in the period from January 1, 2012 to December 31, 2021 based on data collected from the medical records of the Histopathology Laboratory, Clinic of Dermatology and Venerology, University Hospital of Split.

**Results:** In the period from 2012 to 2021, the incidence of PV was 0.9/100,000 inhabitants of the Split-Dalmatia County per year. The incidence of BP was 5.3/100,000 inhabitants of the Split-Dalmatia County per year. PV and BP equally affected women and men. Men were more affected by PV (57%) with a female/male=1/1.3 ratio. On the other hand, women were more affected by BP (55%) with a female/male=1/1.2 ratio. The median age at which women were most often affected by these diseases was 75 and 73 for men. The median age for PV was 70 (range 19-95) years, and for BP 76 (range 26-100) years. PV and BP appeared equally often in age groups up to 59 years. However, in age groups over 60 years, BP was diagnosed 7 times more often than PV. The largest number of patients was diagnosed in 2016 (n=31), 2018 (n=30) and in 2021 (n=28), and the smallest number of patients was diagnosed in 2012 (n=11) and 2020 (n=14). The dependence of PV and BP diseases on the seasons has not been proven, although due to the geographical location of the Split-Dalmatia County an increase in the number of patients could be expected in spring and summer (P=0.469).

**Conclusion:** This study found that the incidence of PV is consistent with the incidence worldwide, while the incidence of BP is higher in the Split-Dalmatia County than in other parts of the world. No statistically significant difference was observed in the incidence of PV and BP depending on gender and season. The median age for BP matches the median age in the world, while the median age for PV is higher in the Split-Dalmatia County. In 2020, the expected decrease in the number was recorded, while in 2021 there was no subsequent increase in the number of patients. Due to the high incidence of BP, further research is needed to determine the reason for this occurrence. The research should perhaps be conducted based on medical records of DIF results in order to get more realistic picture of the incidence of PV and BP in the Split-Dalmatia County.

