

## EPIDEMIOLOGY AND COMORBIDITIES IN BULLOUS PEMPHIGOID IN THE PERIOD FROM JANUARY OF 2019 TO THE JANUARY OF 2021

### EPIDEMIOLOGIJA I KOMORBIDITETI KOD BULOZNOG PEMFIGOIDA U PERIODU OD JANUARA 2019. DO JANUARA 2021. GODINE

Miloš Radičević<sup>1</sup>, Snežana Minić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Klinički centar Srbije, Klinika za dermatovenerologiju, Beograd, Srbija

**Correspondence:** milosradicevic2@gmail.com

#### Abstract

**Introduction:** Bullous pemphigoid is an autoimmune bullous dermatosis that most commonly occurs in elderly patients. Due to its pathogenesis and treatment of the disease, it can also affect the development of comorbidities.

**Aim:** Determination of comorbidities and their frequency in patients with bullous pemphigoid, as well as their distribution by sex and the estimation of the duration of dermatosis from the onset of symptoms to data collection.

**Material and methods:** In the period from January 2019 to January 2021, a number of 80 patients was analyzed. Basic patient data (age, sex, time of illness) and data on accompanying comorbidities were obtained. Data were categorized based on the ICD-10 classification into groups of diseases, as well as individual diseases that occurred frequently in the population.

**Results:** Of the total number of respondents, 41.3% were male and 58.8% female. The average age of the respondents was 75.8 years, 76.45 years for men and 75.36 years for women. The period from the onset of symptoms to data collection was 3 months, while the average age of the disease in all subjects was 74.4 years. The most common comorbidities were hypertension 73.75%, psychiatric diseases 25%, type 2 diabetes mellitus 25%, other skin diseases 21.25%, urinary tract disorders 18.75%, ischemic heart disease 12.5%, type 1 diabetes mellitus 10%, kidney disease 8.75%, neurological disease 6.25%. Comorbidities were statistically more common in female patients: hypertension, ischemic heart disease, skin diseases and type 2 diabetes mellitus.

**Conclusion:** In our study, bullous pemphigoid is confirmed the disease is of the elderly, predominantly female. Female patients suffer from some comorbidities more often. The period from the onset of symptoms to the collection of data is about 3 months. It is also showed that there are a number of comorbidities in the studied pemphigoid population, however, a large number of studies are needed to determine their association.

#### Keywords:

bullous pemphigoid,  
comorbidities,  
older age

## Sažetak

**Uvod:** Bulozni pemfigoid je autoimunska bulozna dermatoza koja se najčešće javlja kod starijih pacijenata. Bulozni pemfigoid usled svoje patogeneze i terapije bolesti može da utiče i na razvoj komorbiditeta.

**Cilj:** Utvrđivanje komorbiditeta i njihove učestalosti kod obolelih od buloznog pemfigoida, kao i njihova raspodela prema polu i procena dužine trajanja dermatoze od pojave simptoma do uzimanja podataka.

**Materijal i metode:** U periodu od januara 2019. do januara 2021. godine analizirano je 80 pacijenata. Dobijeni su osnovni podaci pacijenata (godine, pol, vreme obolevanja) i podaci o pratećim komorbiditetima. Podaci su na osnovu *ICD-10* klasifikacije kategorisani u grupe bolesti, kao i pojedinačne bolesti koje su se često pojavljivale u populaciji.

**Rezultati:** Od ukupnog broja ispitanika, 41,3% je bilo muškog, a 58,8% ženskog pola. Prosečna starost ispitanika bila je 75,8 godina, kod muškaraca 76,45 godina, a kod žena 75,36 godina. Period od pojave simptoma do uzimanja podataka bio je prosečno 3 meseca, dok je prosečna starost obolevanja svih ispitanika 74,4 godine. Najučestaliji komorbiditeti bili su hipertenzija (73,75%), psihijatrijske bolesti (25%), tip 2 dijabetesa melitusa (25%), druge kožne bolesti (21,25%), poremećaj urinarnog trakta (18,75%), ishemijska bolest srca (12,5%), tip 1 dijabetesa melitusa (10%), bubrežne bolesti (8,75%), neurološke bolesti (6,25%). Kod pacijenata ženskog pola statistički su se češće javljali komorbiditeti: hipertenzija, ishemijska bolest srca, kožne bolesti i tip 2 dijabetesa melitusa.

**Zaključak:** U našoj studiji smo potvrdili da je bulozni pemfigoid bolest starijeg životnog doba, sa većom učestalošću kod osoba ženskog pola. Pacijenti ženskog pola obolevaju češće od nekih komorbiditeta. Period od javljanja simptoma do uzimanja podataka je oko 3 meseca. Takođe smo pokazali da kod ispitivane populacije obolele od pemfigoida postoje brojni komorbiditeti, ali je potreban veliki broj istraživanja da bi se utvrdila njihova povezanost.

### Ključne reči:

bulozni pemfigoid,  
komorbiditeti,  
starije životno doba

## Uvod

Bulozni pemfigoid (*Pemphigoid bullosus*, BP) najčešća je autoimunska bulozna dermatoza koja se uobičajeno javlja kod starijih pacijenata, najčešće oko 70. godine, sa incidencijom koja raste sa starošću (1). Iako je varijabilnost kliničke slika široka, najkarakterističnije se ispoljava napetim bulama na eritematoznoj površini i intenzivnim pruritusom (2). Oboljenje nastaje kao posledica stvaranja antitela na hemidezmomalne proteine kože, konkretno na tip XVII kolagena (BP180) i distonina (BP230), odnosno antigene *BPAG2* i *BPAG1* (3). Usled vezivanja antitela za proteine hemidezmozoma koji se nalaze na epidermodermalnoj granici, a koji su bitni za strukturnu adheziju bazalnih keratinocita za dermalni ekstracelularni matriks, dolazi do njihove destrukcije i stvaranja subepidermalnih bula mehanizmom klivaže.

Načini patogeneze mogu da budu putem aktivacije komplementa, degranulacije mastocita, akumulacije eozinofila i neutrofila i dejstvom njihovih proteolitčkih enzima ili drugih mogućih patogenetskih procesa (4). Bitno je napomenuti da je BP bolest sa čestom asocijacijom sa malignitetima, usled čega predstavlja i paraneoplastičnu bolest izazvanu najverovatnije mehanizmom ukrštene reaktivnosti (5).

Starenje predstavlja bitan faktor rizika za razvoj hroničnih bolesti, naročito kardiovaskularnih, karcinoma, dijabetesa, neuroloških, psihijatrijskih i drugih (6). Incidencija BP se naglo povećava sa godinama, naročito od 6. do 8. decenije, češće kod žena (7). Mehanizam

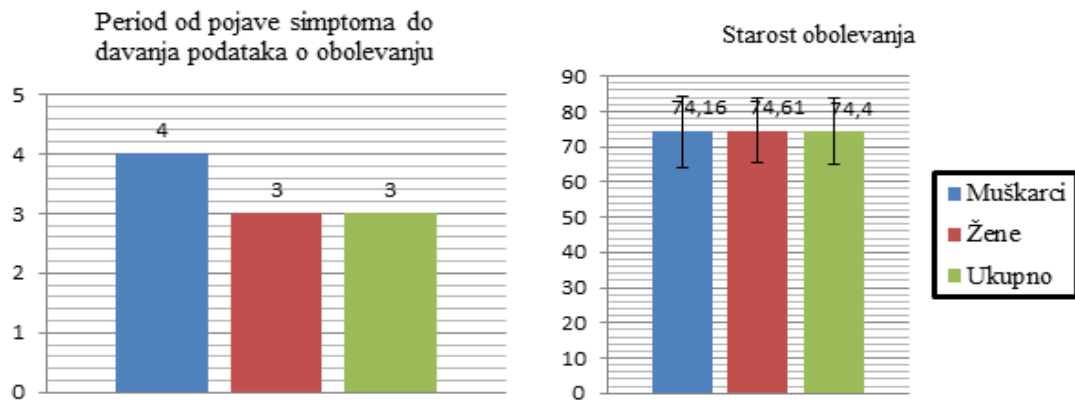
patogeneze bolesti, kao i terapijski modaliteti koji se primenjuju u lečenju pemfigoida, mogu uticati na razvoj drugih hroničnih bolesti (8–10). S druge strane, terapija velikog broja hroničnih bolesti može da bude razlog nastajanja oblika pemfigoida izazvanog lekovima ili njegovog pogoršanja (11). U dosadašnjim radovima najčešći komorbiditeti koji su pratili BP bile su bolesti srca, hipertenzija, dijabetes melitus, neurološke i psihijatrijske bolesti (7, 9, 10).

U cilju ispitivanja učestalosti komorbiditeta kod buloznog pemfigoida, a usled manjka podataka na ovu temu u Srbiji, uradili smo retrospektivnu studiju pacijenata u periodu od januara 2019. do januara 2021. godine, sa sagledavanjem epidemioloških podataka i podataka o komorbiditetima pacijenata, tako da je cilj ove studije dobijanje boljeg uvida u starosnu dob početka oboljenja i učestalost pridruženih bolesti kod pacijenata sa BP, ispitivanje učestalosti komorbiditeta u odnosu na pol i prosečno vreme trajanja dermatoze od pojave simptoma do trenutka uzimanja podataka.

## Materijal i metode

### Studijska populacija

Sprovedena je retrospektivna analiza podataka iz medicinske dokumentacije ambulantno i hospitalno lečenih pacijenata na Klinici za dermatovenerologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, a za izvore podataka su korišćeni *Heliant* i *Infomedis*. Dobijeni su



**Grafikon 3.** Period od pojave simptoma do davanja podataka o obolevanju i prosečna starost obolevanja

osnovni podaci pacijenata (godine, pol, vreme obolevanja), kao i podaci o pratećim komorbiditetima. Naše istraživanje je obuhvatilo populaciju od 80 pacijenata koja je ispunjavala klinički, histološki i imunohistološki kriterijum buloznog pemfigoida u periodu od januara 2019. do januara 2021. godine. Dobijeni podaci o komorbiditetima su kategorisani na osnovu *ICD-10* klasifikacije u grupe bolesti (psihijatrijske, druge kožne bolesti, poremećaji urinarnog trakta, respiratorne, bubrežne, neurološke), kao i pojedinačne bolesti (hipertenzija, tip 2 dijabetesa melitusa, ishemijska bolest srca, tip 1 dijabetesa melitusa) koje su se često pojavljivale u studiji.

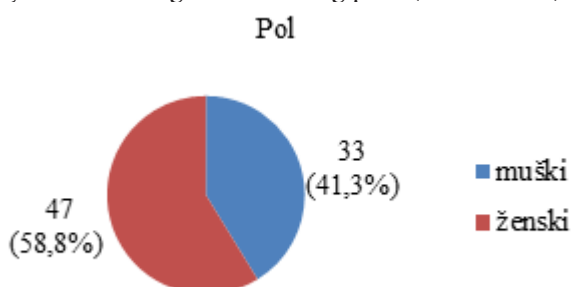
#### Statistička analiza

Podaci su uneti u bazu podataka i obrađeni korišćenjem programa *IBM SPSS 25*. U radu su korišćene metode deskriptivne i analitičke statistike. Od metoda deskriptivne statistike korišćene su: mere centralne tendencije, mere varijabiliteta i relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike korišćene su metode za procenu značajnosti razlike: Hi kvadrat test, T-test za nezavisne uzorke i Man-Vitnijev (*Mann-Whitney*) test. Vrednost  $p < 0,05$  smatrana je statistički značajnom.

## Rezultati

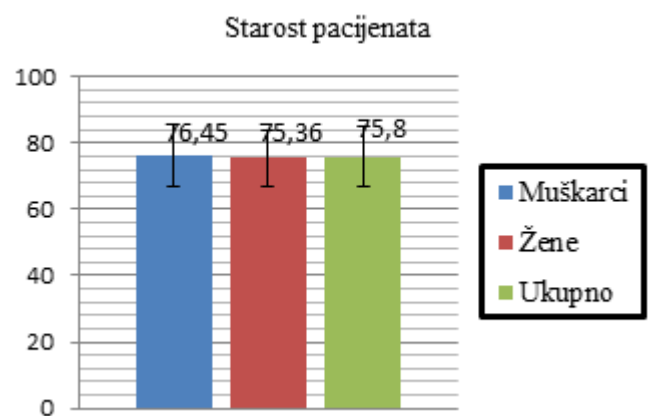
### Demografski podaci

Od ukupno 80 ispitanika uključenih u istraživanje, 33 je bilo muškog, a 47 ženskog pola (**Grafikon 1**).



**Grafikon 1.** Polna raspodela pacijenata

Prosečna starost svih ispitanika u istraživanju iznosila je  $75,8 \pm 8,9$  godina. Najmlađi ispitanik imao je 47, a najstariji 91 godinu. Prosečna starost muškaraca je iznosila  $76,45 \pm 9,34$ , a žena  $75,36 \pm 8,58$ , što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,591$ ) (**Grafikon 2**).

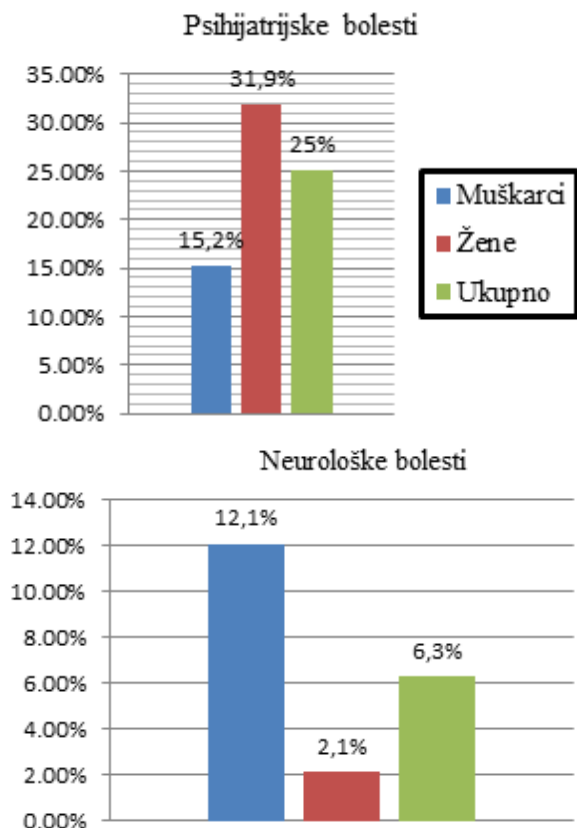


**Grafikon 2.** Godine starosti pacijenata

Period od pojave simptoma do davanja podataka o obolevanju bio je prosečno 3 meseca. Minimum je iznosio 0 meseci, dok je maksimum bio 185 meseci. Broj meseci kod muškaraca je iznosio 4 (0-185), a kod žena 3 (0-100), što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,545$ ). Prosečna starost obolevanja svih ispitanika u istraživanju bila je  $74,4 \pm 9,4$  godina. Najmlađi ispitanik imao je 41, a najstariji 91 godinu. Starost obolevanja kod muškaraca bila je  $74,16 \pm 9,91$ , a kod žena  $74,61 \pm 9,17$ , što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,840$ ) (**Grafikon 3**).

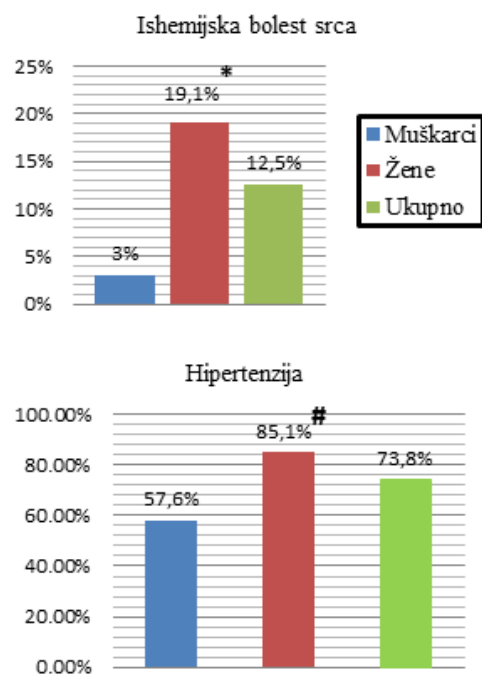
### Podaci o komorbiditetima

Sa neurološkom bolešću bilo je 5 (6,25%) pacijenata, muškog pola 4 (12,1%), a ženskog pola 1 (2,1%), što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,154$ ). U našoj populaciji je bilo 20 (25%) ispitanika koji su imali psihijatrijske bolesti, od kojih muškog pola 5 (15,2%), a ženskog 15 (31,9%), što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,088$ ) (**Grafikon 4**).



**Grafikon 4.** Učestalost neuroloških i psihijatrijskih bolesti

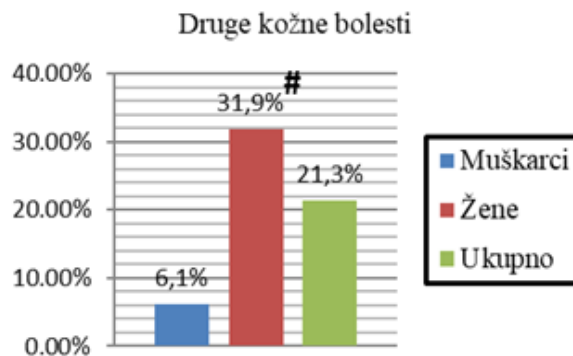
Pacijenata sa hipertenzijom bilo je 59 (73,75%), od kojih muškog pola 19 (57,6%), a ženskog 40 (85,1%), što predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,006$ ). Ispitanika koji su imali ishemijsku bolest srca bilo je 10 (12,5%), muškog pola 1 (3,0%), a ženskog 9 (19,1%), što predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,032$ ) (**Grafikon 5**).



# - u odnosu na učestalost hipertenzije kod muškaraca ( $p = 0,006$ )  
 \* - u odnosu na učestalost ishemijske bolesti srca kod muškaraca ( $p = 0,032$ )

**Grafikon 5.** Učestalost hipertenzije i ishemijske bolesti srca

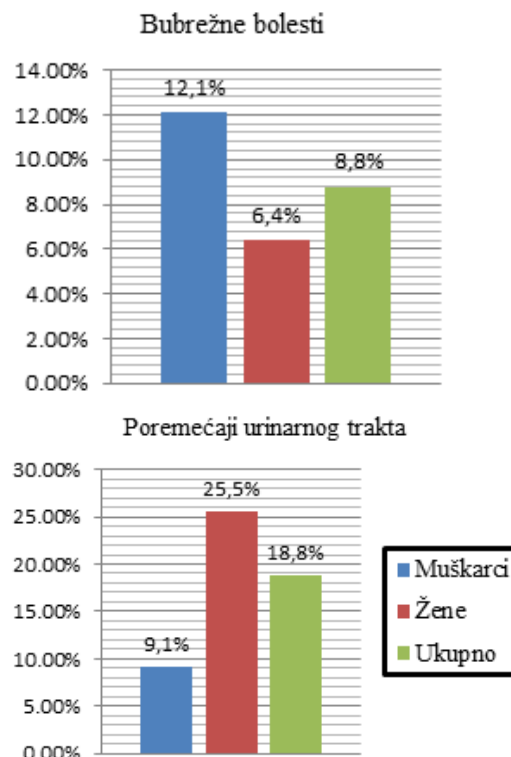
Ispitanika koji su imali i neku drugu kožnu bolest bilo je 17 (21,25%), muškog pola 2 (6,1%), a ženskog 15 (31,9%), što predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,005$ ) (**Grafikon 6**).



# - u odnosu na učestalost kožnih bolesti kod muškaraca ( $p = 0,005$ )

**Grafikon 6.** Pacijenti sa kožnim bolestima

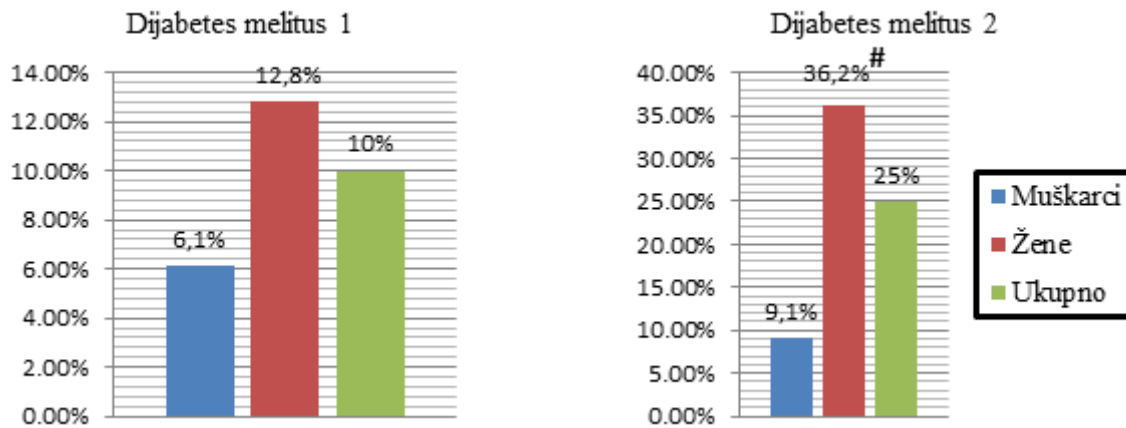
Sa bubrežnim bolestima bilo je 7 (8,75%) ispitanika, od kojih 4 muškog pola (12,1%), a 3 ženskog (6,4%), što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,439$ ). Pacijenata koji su imali poremećaj urinarnog trakta bilo je 15 (18,75%), od toga 3 muškog (9,1%) i 12 ženskog pola (25,5%), što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,064$ ) (**Grafikon 7**).



**Grafikon 7.** Pacijenti sa bubrežnim bolestima i poremećajima urinarnog trakta

Od 8 (10%) ispitanika sa tipom 1 dijabetesa melitusa, 2 su bila muškog (6,1%), a 6 ženskog pola (12,8%), što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,325$ ). Od 20 (25%) ispitanika koji su imali tip 2 dijabetesa melitusa 3 su bila muškog (9,1%) i 17 ženskog pola (36,2%), što predstavlja statistički značajnu razliku ( $p = 0,006$ ) (**Grafikon 8**).





# - u odnosu na učestalost tipa 2 dijabetesa melitusa kod muškaraca (p = 0,006)

Grafikon 8. Pacijenti sa tipom 1 dijabetesa melitusa

## Diskusija

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da je u našoj ispitivanoj populaciji oboleloj od BP došlo do razvoja nekih komorbiditeta, kao i da postoje razlike u učestalosti pojave između muškaraca i žena obolelih od BP.

U našoj studiji došli smo do rezultata da postoji češće obolevanje od BP kod žena u odnosu na muškarce, što se poklapa sa rezultatima ranijih radova drugih autora (7, 10, 14–16), kao i sa hipotezom da žene češće obolevaju od autoimunskih bolesti (17).

Utvdili smo da je starost svih ispitanika u istraživanju iznosila prosečno 75,8 godina, bez značajnih razlika u godinama među polovima. Istraživanjem smo pokazali i da je prosečna starost obolevanja 74,4 godine, bez značajne razlike u polovima, dok je period od pojave simptoma do davanja podataka o obolevanju u proseku 3 meseca. U istraživanju sličnom našem (18), prosečna starost pacijenata je 76,2 godina, a starost pacijenata u vreme dijagnoze prosečno je 69,9 godina, dok je u drugom istraživanju (15) prosečna starost pacijenata u vreme dijagnoze 79,2 godine bez razlike u polovima, dok je studija Kridina i saradnika (14) pokazala da postoji značajna razlika u vremenu obolevanja, u zavisnosti od etniciteta, što može objasniti razliku u starosti obolevanja između našeg istraživanja i istraživanja rađenih u drugim državama (14, 15, 18). U većini analiziranih radova veća starost pacijenata upućuje na bolje preživljavanje. Svi ostali radovi, kao i naš, potvrđuju da je BP bolest pretežno starije populacije.

U našem istraživanju je bilo 25% pacijenata koji su imali neku od psihijatrijskih dijagnoza, bez značajne razlike između polova. U literaturi postoje radovi koji su pokazali povezanost između buloznog pemfigoida i psihijatrijskih bolesti (19–21), dok je u istraživanju vršenom na Turskoj populaciji od 58 pacijenata (7) nađen samo jedan pacijent sa psihijatrijskom dijagnozom (1,72%).

Sa neurološkom boleću je bilo 6,25% ispitanika, bez značajne razlike između polova. Radovi iz literature pokazuju nekonzistentnu povezanost neuroloških bolesti

sa pemfigoidom. U Francuskoj (22) je nađeno da u grupi obolelih 36% ima neurološke bolesti, u Portugalu (23) 55,8% i u Nemačkoj (10) 52,8%, dok je u Turskoj (7) nađeno tek 1% neuroloških bolesti. Teorijska povezanost između neuroloških oboljenja i BP se zasniva na prisutnosti izoformi BP180 i BP230 proteina i u neuralnom tkivu usled ektodermalog porekla i, samim tim, nastajanja antigenske mimikrije, stvaranja antitela i neuroinflamacije. U dosadašnjim studijama je vršeno merenje anti-BP180 i anti-BP230 antitela kod obolelih od pemfigoida (10) i nađeno je povećanje BP180 autoantitela. Takođe, u sličnoj studiji, merena je koncentracija antitela i kod grupe sa neurološkim bolestima (demencijama) i sa BP, i primećena je povećana koncentracija antitela u delu obe grupe bolesnika (24). Usled ovih otkrića dolazi do pretpostavke da zbog postojeće neurološke bolesti može doći do stvaranja antitela na neuralne BP180 i BP230 i, nakon nekog vremena, nastajanja buloznog pemfigoida i obrnuto, usled stvaranja antitela na antigene kože do razvijanja neurološke bolesti (20). Postojanjem neuroinflamacije mogao bi se objasniti i razvoj psihijatrijskih komorbiditeta (20). Drugi faktor koji može da bude odgovoran za korelaciju između neuroloških i psihijatrijskih bolesti i BP jesu lekovi koji se koriste za lečenje ove dve grupe bolesti, naročito psiholeptici i antiparkinsonici (25).

U našem istraživanju je bilo 73,75% pacijenata koji su imali hipertenziju, a statistički je više bilo pacijenata ženskog pola. U drugim studijama takođe je navedena visoka učestalost hipertenzije u populaciji pacijenata obolelih od BP: 45% (7), 58,4% (23), 67% (18), 44% (12). U nekim studijama je (12, 23), međutim, naglašeno da, iako postoji veliki procenat pacijenata sa hipertenzijom i pemfigoidom, u opštoj populaciji je značajno veći procenat obolelih od hipertenzije. Kako do sada, prema našim saznanjima, u grupi pacijenata buloznog pemfigoida nije rađeno istraživanje o razlici učestalosti obolevanja muškaraca naspram obolevanja žena od hipertenzije, došli smo do interesantnih otkrića koja mogu delimično biti objašnjena trendom porasta hipertenzije kod žena sa godinama starosti, naročito nakon 50. godine života, tako

da je to verovatno razlog veće učestalosti kod žena i u našem istraživanju (26).

Sa ishemijskom bolešću srca bilo je 12,5% ispitanika, statistički više žena. Slično istraživanje sprovedeno u Turskoj, pokazalo je da 26% pacijenata boluje od ishemijske bolesti srca (7). Međutim, neke studije koje ispituju povezanost ishemijske bolesti srca i BP došle su do rezultata da nije postojalo statistički značajno povećanje u odnosu na kontrolnu grupu, i pored toga što postoji teorijska povezanost u smislu hiperkoagulabilnosti u inflamatornim stanjima, kakvo je i BP (27, 28). Veći broj žena u odnosu na muškarce sa ishemijskom bolešću srca u našoj ispitivanoj populaciji najverovatnije je posledica porasta broja žena obolelih od ishemijske bolesti srca u starijoj populaciji (29), kakva je i u našem radu.

U istraživanju smo došli do podatka da je od 21,25% pacijenata sa BP koji su imali još neku bolest iz grupe dermatoloških oboljenja (psorijaza, infekcije kože, venske ulceracije, dermatitis, *lichen simplex chronicus* i drugi) statistički bilo više obolelih žena (31,9%). Drugi radovi prijavljuju samo veliki broj pacijenata sa dermatološkim komorbiditetima (psorijaza, bazocelularni karcinom, vitiligo i dr.) koji se javljaju uz BP (13, 18, 19, 30).

Ispitanika sa BP i oboljenjem iz grupe bubrežnih bolesti bilo je 8,75%, bez statističke značajnosti između polova. Drugi radovi takođe prijavljuju značajan broj bolesnika sa bubrežnim komorbiditetima (7, 18), samostalno, kao i u odnosu na opštu populaciju. U literaturi se pojavljuju i pojedinačno ispitani slučajevi nefroloških oboljenja povezanih sa BP (29, 30). Pretpostavlja se da povezanost nastaje usled istog autoimunog mehanizma, ali ni u jednom nama poznatom istraživanju nije ustanovljeno koja bolest nastaje ranije.

Pacijenata sa urinarnim oboljenjima u našem istraživanju bilo je 18,75%, bez statističke razlike između polova. I pored toga što u okviru dijagnostike BP nema promena na mukozni ili postoje minimalne promene, postoje radovi koji ističu da kod pacijenata sa BP dolazi do uretroskopskih znakova inflamacije (33). Ne postoje, međutim, radovi u literaturi, nama dostupni, koji se tiču mehanizama povezanosti, tako da definitivno određivanje kauzalnosti nije moguće.

U našim rezultatima broj ispitanika sa tipom 1 dijabetesa bio je 10%, dok je u studiji *Chuang* i saradnika (9) nađen veći broj pacijenata (20%). S obzirom na to da autoimuni mehanizmi postoje i u nastanku BP i tipa 1 dijabetesa, pretpostavljamo da postoje slični patogenetski mehanizmi koji su odgovorni za povezanost. Jedno od objašnjenja za postojanje veze između BP i tipa 1 i 2 dijabetesa kod istih pacijenata je da BP predstavlja jednu formu komplikacije. U studiji *Basionija (Bassiouny)* i saradnika (34) nađeni su dokazi da se glikolizirani kolagen ponaša imunogeno i može izazvati nastanak BP.

Sa tipom 2 dijabetesa je bilo 25% BP pacijenata, uz značajno veći broj žena (36,2%). U studiji *Pankakoski* i saradnika (12) došlo se do podatka da je u odnosu na opštu populaciju iste starosne dobi (*age matched*) dobijen značajno veći broj pacijenata sa tipom 2

dijabetesa. Studija *Lija (Lee)* i saradnika (35) pokazuje povezanost gliptina (DDP4 inhibitori) kao grupe lekova korišćenih u terapiji dijabetesa, koji se ponašaju kao okidač u BP.

---

## Zaključak

---

U našem istraživanju utvrdili smo da je BP bolest koja se češće javlja u starijem životnom dobu, sa većom učestalošću kod osoba ženskog pola. U istraživanju nismo koristili kontrolnu grupu, tako da dobijene rezultate ne možemo porediti sa opštom populacijom. Pokazali smo, takođe, da u našoj populaciji obolelih pacijenti ženskog pola obolevaju češće od hipertenzije, ishemijske bolesti srca, kožnih bolesti i tipa 2 dijabetesa melitusa u odnosu na pacijente muškog pola. Period od javljanja simptoma do uzimanja podataka je oko 3 meseca. Takođe smo pokazali da je kod naših ispitanika sa BP učestalost komorbiditeta slična učestalosti u radovima drugih autora u svetu, ali je potreban veliki broj istraživanja u klinički kontrolisanim studijama kako bi se utvrdilo da li postoji njihova patogenetska povezanost.

---

## Literatura

---

1. Kridin K, Ludwig RJ. The growing incidence of Bullous pemphigoid: Overview and potential explanations. *Frontiers in Medicine*. 2018; 5:220.
2. Della Torre R, Combescure C, Cortés B, Marazza G, Beltraminelli H, Naldi L, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: A prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol*. 2012; 167(5):1111-7.
3. Stanley JR. Cell adhesion molecules as targets of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid, bullous diseases due to defective epidermal cell adhesion. *Adv Immunol*. 1993; 53:291-325.
4. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: Etiology, pathogenesis, and inducing factors: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013; 31(4):391-9.
5. Balestri R, Magnano M, La Placa M, Patrizi A, Angileri L, Tengattini V, et al. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. *J Dermatol*. 2016; 43(2):125-33.
6. Atella V, Piano Mortari A, Kopinska J, Belotti F, Lapi F, Cricelli C, et al. Trends in age-related disease burden and healthcare utilization. *Aging Cell*. 2019; 18(1):1-8.
7. Aşkın Ö, Özkoca D, Kevser T, Uzunçakmak Ü, Mat C, Kutlubay Z. Epidemiology and Comorbidities of Bullous Pemphigoid: A Retrospective Study. *J Turk Acad Dermatol*. 2020; 14(2):53-6.
8. Spivey J, Nye AM. Bullous pemphigoid: Corticosteroid treatment and adverse effects in long-term care patients. *Consult Pharm*. 2013; 28(7):455-62.
9. Chuang TY, Soltani K, Clayman J, Cook J. Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 11(6):1099-102.
10. Gambichler T, Segert H, Höxtermann S, Schmitz L, Altmeyer P, Teegen B. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid: Clinical and experimental investigations. *J Eur Acad Dermatol. Venereol*. 2015; 29(9):1758-62.
11. Vassileva S. Drug-induced pemphigoid: Bullous and cicatricial. *Clin Dermatol*. 1998; 16(3):379-87.
12. Pankakoski A, Sintonen H, Ranki A, Kluger N. Comorbidities of bullous pemphigoid in a Finnish cohort. *Eur J Dermatology*. 2018; 28(2):157-61.
13. Kridin K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations. *Immunol. Research*. 2018; 66 (1):6-17.

14. Kridin K, Bergman R. Ethnic variations in the epidemiology of bullous pemphigoid in Israel. *Int J Dermatol.* 2018; 57(1):34–9.
15. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmot F, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol.* 2005; 153(2):424–7.
16. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol.* 2012; 132(8):1998–2004.
17. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J Autoimmun.* 2012; 38(2–3):109–19.
18. Lee S, Rastogi S, Hsu DY, Nardone B, Silverberg JI. Association of bullous pemphigoid and comorbid health conditions: a case-control study. *Arch Dermatol Res.* 2020; 313(15):327–32.
19. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: A nationwide population-based study. *Br J Dermatol.* 2011; 165(3):593–9.
20. Försti AK, Jokelainen J, Ansakorpi H, Seppänen A, Majamaa K, Timonen M, et al. Psychiatric and neurological disorders are associated with bullous pemphigoid - A nationwide Finnish Care Register study. *Sci Rep.* 2016; 6(1):1–6.
21. Rania M, Petersen LV, Benros ME, Liu Z, Diaz L, Bulik CM. Psychiatric comorbidity in individuals with bullous pemphigoid and all bullous disorders in the Danish national registers. *BMC Psychiatry.* 2020; 20(1):1–10.
22. Cordel N, Chosidow O, Hellot MF, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatol.* 2007; 215(3):187–91.
23. Teixeira VB, Cabral R, Brites MM, Vieira R, Figueiredo A. Bullous pemphigoid and comorbidities: A case-control study in Portuguese patients. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(2):274–8.
24. Julio TA, Vernal S, Massaro JD, Silva MC, Donadi EA, Moriguti JC, et al. Biological predictors shared by dementia and bullous pemphigoid patients point out a cross-antigenicity between BP180/BP230 brain and skin isoforms. *Immunol Res.* 2018; 66(5):567–76.
25. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: A prospective case-control study. *J Invest Dermatol.* 2011; 131(3):637–43.
26. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension. *Current Opinion in Nephrol. and Hypertension.* 2018; 27(3):176–81.
27. Lai CY, Lin MH, Tsai HH, Chang HC. Association between bullous pemphigoid and ischemic heart diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(3):938–40.
28. Cugno M, Borghi A, Garcovich S, Marzano AV. Coagulation and skin autoimmunity. *Frontiers in Immunology.* 2019; 10:1407.
29. Mendirichaga R, Jacobs AK. Sex Differences in Ischemic Heart Disease - The Paradox Persists. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7):754–6.
30. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *American J of Clin. Dermatol.* 2017; 18(4):513–28.
31. Ross EA, Ahmed AR. Bullous Pemphigoid-Associated Nephropathy: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Am J Kidney Dis.* 1989; 14(3):225–9.
32. Kamada N, Ino N, Hatamochi A, Shinkai H. A case of bullous pemphigoid in a patient on hemodialysis. *J Dermatol.* 1998; 25(4):246–9.
33. Tsiriopoulos I, Kiorpelidou D, Gaitanis G, Sofikitis N, Bassukas ID. Lower urinary tract involvement in patients with newly diagnosed autoimmune bullous dermatoses: An urethroscopic study. *Am J Med Sci.* 2010; 340(2):109–13.
34. Bassiouny AR, Rosenberg H, McDonald TL. Glucosylated collagen is antigenic. *Diabetes.* 1983; 32(12):1182–4.
35. Lee SG, Lee HJ, Yoon MS, Kim DH. Association of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Use with Risk of Bullous Pemphigoid in Patients with Diabetes. *JAMA Dermatology.* 2019; 155(2):172–7.