



ARTIGO ORIGINAL

Avaliação do pênfigo foliáceo não endêmico em grande série de pacientes: estudo retrospectivo, unicêntrico na Turquia com foco em recidivas^{☆,☆☆}



Sıla Kılıç Sayar ^{a,*} e Rıfkiye Küçüköğlü ^b

^a Departamento de Dermatologia e Venereologia, Bahçeşehir University Faculty of Medicine, Istanbul, Turquia

^b Departamento de Dermatologia e Venereologia, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turquia

Recebido em 12 de agosto de 2020; aceito em 5 de dezembro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Pênfigo foliáceo;
Recidiva;
Terapia;
Ultravioleta;
Variação sazonal

Resumo

Fundamentos: O pênfigo foliáceo é extremamente raro em todo o mundo, exceto nas poucas regiões onde ocorre como variante endêmica. Vários fatores podem desencadear mecanismos imunológicos que induzem o pênfigo foliáceo ou pioram o curso da doença.

Objetivo: Determinar as características demográficas e clínicas dos pacientes com pênfigo foliáceo em uma grande série de um país não endêmico, investigar os fatores desencadeantes e os padrões sazonais.

Métodos: Os dados dos pacientes com diagnóstico de pênfigo foliáceo em nosso centro entre 1989-2018 foram analisados retrospectivamente.

Resultados: Sessenta e oito pacientes (média de idade, $45,7 \pm 14,5$ anos) foram incluídos no estudo. O número de ocorrências atingiu seu pico na primavera-verão ($p=0,008$). Um total de 117 recidivas ocorreram em 42 pacientes, e foram mais comuns na primavera-verão (não significativo). Fatores desencadeantes específicos foram detectados em 45 recidivas. Nas demais 72 recidivas, o pico foi observado na primavera-verão ($p=0,005$). Não houve diferenças significativas em termos de variáveis demográficas e clínicas investigadas entre pacientes com recidiva e sem recidiva.

Limitações do estudo: Desenho retrospectivo.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.12.009>

[☆] Como citar este artigo: Kılıç Sayar S, Küçüköğlü R. Evaluation of non-endemic pemphigus foliaceus in a large series of patients: single-center retrospective study from Turkey focuses on the relapses. An Bras Dermatol. 2021;96:422–8.

^{☆☆} Trabalho realizado na Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turquia.

* Autor para correspondência.

E-mail: s.kilic@windowslive.com (S. Kılıç Sayar).

Conclusões: Os fatores desencadeantes não puderam ser identificados em mais da metade das recidivas em nossa série. O subgrupo das recidivas (sem causas identificadas), bem como a época de início da doença, apresentou variação sazonal significativa com pico na primavera-verão; entretanto, a variável sazonal não justificou o grupo total de recidivas. Embora a variação sazonal possa ser causada por uma combinação de fatores, a radiação ultravioleta deve ser considerada um fator desencadeante dos picos primavera-verão, principalmente na Turquia.

© 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O pênfigo constitui um grupo de doenças cutâneas bolhosas autoimunes, caracterizadas por autoanticorpos direcionados contra as proteínas de superfície dos queratinócitos.^{1,2} O pênfigo vulgar (PV) e o pênfigo foliáceo (PF) são os dois subtipos principais de pênfigo e apresentam diferenças clínicas, histopatológicas e imunopatológicas.^{2,3} O PF é muito raro em todo o mundo, exceto nas poucas regiões onde apresenta uma forma endêmica.⁴⁻⁶ Ambas as variantes de PF são caracterizadas por bolhas superficiais e frágeis que são vistas na avaliação histopatológica como acantólise subcórnea.⁷ Esse padrão superficial às vezes causa uma impressão errada de que é uma doença menos grave com um curso facilmente controlável; entretanto, foi demonstrado que vários fatores pessoais e exógenos desencadeiam mecanismos imunológicos que causam múltiplas recidivas em pacientes suscetíveis com PF.^{8,9} A radiação ultravioleta (UV) é um dos fatores de risco frequentemente investigados, e foi relatado que ela induz ou exacerba algumas doenças bolhosas autoimunes, incluindo PF, PV, dermatose por IgA linear e penfigoide bolhoso.¹⁰⁻¹⁶

Os padrões de agrupamento sazonal em muitas doenças dermatológicas e não dermatológicas, incluindo PV, foram relatados anteriormente.¹⁷⁻²¹ Como o PF não endêmico é muito raro, pesquisas demográficas ou outras pesquisas em séries específicas de PF de países não endêmicos são limitadas na literatura; no entanto, acreditamos que os fatores desencadeantes evitáveis e os padrões sazonais de recidivas precisam de atenção nesta doença. Neste estudo, objetivamos determinar as características demográficas e clínicas do PF em uma grande série de pacientes de um país não endêmico, bem como investigar os possíveis fatores pessoais e exógenos para recidivas e variações sazonais no curso da doença.

Métodos

Pacientes e ambiente

Neste estudo, revisamos retrospectivamente os prontuários de pacientes com diagnóstico de PF em um centro de referência terciário entre 1989 e 2018. Os pacientes cujo diagnóstico foi confirmado por avaliação histopatológica e pelo menos uma das técnicas de imunofluorescência (imunofluorescência direta/imunofluorescência indireta) foram incluídos no estudo. Os dados de avaliação dos pacientes incluíram: idade, sexo, tempo de atraso até o diagnóstico, distribuição das lesões, tabagismo, comorbidades, profissões, duração do período de seguimento, ocorrência de

recidiva e fatores desencadeantes detectados das recidivas. O termo “recidiva” foi adaptado a nosso estudo a partir de uma definição anterior como a ocorrência de novas lesões que não cicatrizaram espontaneamente em uma semana ou a extensão das lesões em um paciente clinicamente estável.²² Pacientes com história de pelo menos uma recidiva e aqueles sem recidiva foram comparados em termos de suas características demográficas e clínicas. As datas do início dos sintomas e recidivas foram registradas por anos, estações e meses. As estações são definidas como inverno (janeiro, fevereiro e março), primavera (abril, maio e junho), verão (julho, agosto e setembro) e outono (outubro, novembro e dezembro). Os números esperados em uma distribuição igual entre os grupos sazonais (primavera-verão/outono-inverno) foram calculados em pares e comparados com os números observados. As estações foram agrupadas de modo a comparar as épocas do ano com e sem altos níveis de radiação UV de acordo com o clima de nosso país.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o software IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Os dados contínuos foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP), mediana e variação. As diferenças intergrupos foram analisadas por meio de regressão logística binomial para variáveis contínuas e categóricas. Os *odds ratio* (OR) das variáveis foram medidos por análise de regressão logística. Utilizamos o teste de qui-quadrado para analisar se havia uma diferença nas recidivas (qualquer desvio significativo de uma distribuição igual) entre os grupos sazonais (primavera-verão/outono-inverno). Um valor de p bilateral inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo para todos os testes realizados.

Resultados

Um total de 68 pacientes com PF (35 do sexo masculino, 33 do sexo feminino) foram incluídos no estudo. A média de idade no diagnóstico foi de $45,7 \pm 14,5$ anos (mediana = 44; variação, 20-75 anos), sem diferença significativa entre homens ($47,8 \pm 14,3$ anos) e mulheres ($43,5 \pm 14,5$ anos). A duração média dos sintomas antes do diagnóstico foi de $1,7 \pm 2,7$ meses (mediana = 1; variação, 0,3-18 meses). A distribuição das lesões foi a seguinte: lesões faciais em 27 pacientes, lesões no tronco em 57 pacientes, lesões nos membros em 46 pacientes e lesões no couro cabeludo em 33 pacientes. Enquanto quatro pacientes tiveram lesões localizadas, outros apresentaram lesões em várias partes do corpo. Dezoito pacientes (26,5%) eram tabagistas e 22

Tabela 1 Características gerais dos pacientes com pênfigo foliáceo

Pacientes, n	68
Sexo masculino/feminino, n (%)	35 (51,5%)/33 (48,5%)
Média de idade ao diagnóstico (anos)	45,70 ± 14,47 (mediana = 44,5; variação, 20-75)
Média do atraso antes do diagnóstico (meses)	1,7 ± 2,7 (mediana = 1; variação, 0,3-18)
Distribuição das lesões (localizadas / generalizadas), n (%)	4 (5,9%)/64 (94,1%)
Tabagismo, n (%)	18 (26,5%)
Pacientes com comorbidades, n (%)	22 (32,4%)
Período médio de seguimento (anos)	5,1 ± 3,1 (mediana = 5; variação, 1-15)
Pacientes com recidivas, ^a n (%)	42 (73,7%)
Pacientes com múltiplas recidivas, ^a n (%)	29 (50,9%)
Pacientes sem recidivas, ^a n (%)	15 (26,3%)
Pacientes com eventos adversos associados à terapia, ^a n (%)	24 (42,1%)

^a Proporção para o número de pacientes com pelo menos um ano de seguimento (n = 57).

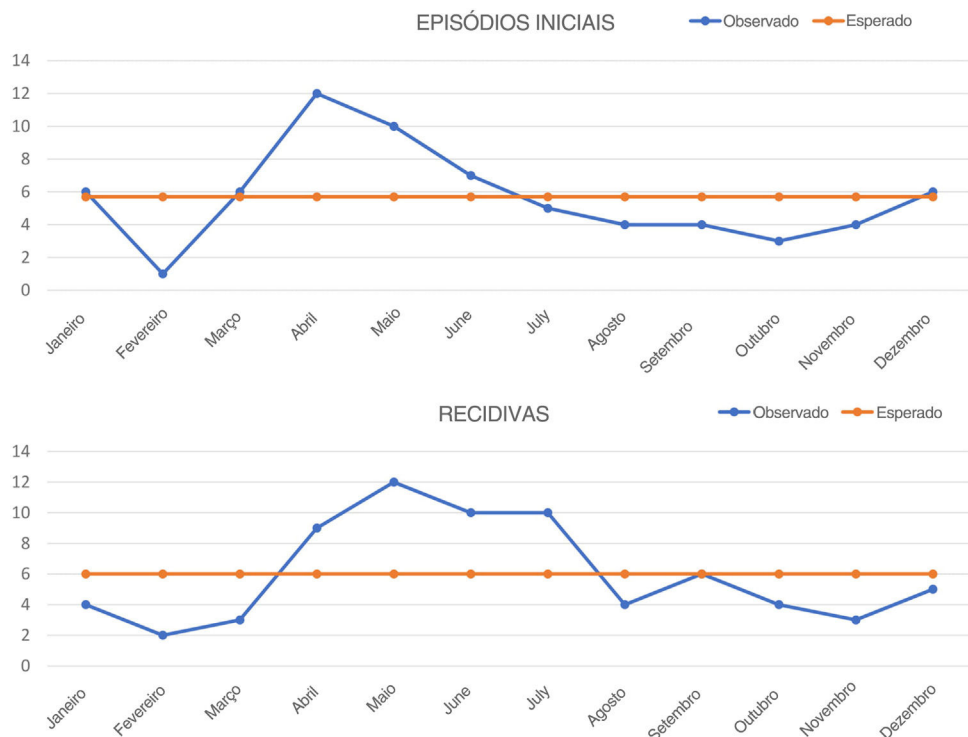


Figura 1 A, Distribuição mensal dos episódios iniciais ($\chi^2 = 20,67$, $p = 0,037$). B, Distribuição mensal do subgrupo das recidivas (sem causas identificadas; $\chi^2 = 13,96$, $p = 0,235$).

(32,4%) tinham pelo menos uma comorbidade (diabetes *mellitus* em nove pacientes, hipertensão em oito pacientes, hipotireoidismo em três e depressão em dois pacientes). Quando as profissões dos pacientes foram agrupadas, os trabalhadores (n = 10), os professores (n = 7) e as donas de casa (n = 24) lideraram. As características gerais dos pacientes estão resumidas na [tabela 1](#). O número de pacientes com diagnóstico de PV nos anos do estudo foi de 408 (dados não publicados), e a proporção PV/PF foi igual a 6. A quantidade de episódios iniciais da doença (de acordo com as lesões iniciais) foi maior em abril (n = 12) e menor em fevereiro (n = 1) ([fig. 1A](#)). O número total de episódios iniciais foi maior na primavera-verão (n = 45) em relação ao outono-inverno (n = 23) ($\chi^2 = 7,118$, $p = 0,008$) ([tabela 2](#)).

O período médio de seguimento foi calculado como $5,1 \pm 3,1$ anos (mediana = 5; variação, 1-15 anos) em 57 pacientes com pelo menos um ano de seguimento. Nesses pacientes, corticosteroides sistêmicos foram utilizados como agente terapêutico inicial e pelo menos um agente de terapia adjuvante (azatioprina, ácido micofenólico, dapsone, rituximabe e imunoglobulina intravenosa) foi iniciado em 35 deles durante o seguimento. Vinte e quatro pacientes experimentaram pelo menos um efeito adverso, incluindo diabetes *mellitus* (n = 10), hipertensão (n = 7), osteoporose (n = 9), catarata (n = 7), insuficiência renal aguda (n = 1), pneumonia (n = 1), abscesso (n = 2), anemia (n = 1), pancitopenia (n = 1) e metemoglobinemia (n = 1) durante o tratamento.

Tabela 2 Distribuição sazonal do início do pênfigo foliáceo e recidivas

Início do pênfigo foliáceo (n = 68)			
	Observado	Esperado (68/2)	p-valor
Primavera-Verão	45	34	p = 0,008
Outono-Inverno	23	34	
Todas as recidivas (n=117)			
	Observado	Esperado (117/2)	p-valor
Primavera-Verão	66	58,5	p = 0,166
Outono-Inverno	51	58,5	
Subgrupo de recidivas (sem causas identificadas) (n = 72)			
	Observados	Esperados (72/2)	p-valor
Primavera-Verão	48	36	p = 0,005
Outono-Inverno	24	36	

Quarenta e dois pacientes (24 homens, 18 mulheres) apresentaram recidiva pelo menos uma vez durante o seguimento e 29 deles tiveram recidivas múltiplas (duas vezes em 11 pacientes; três vezes ou mais em 18 pacientes). No total, 117 recidivas ocorreram em nossa série. A dose média sistêmica de corticosteroide utilizada no momento das recidivas foi calculada como $8,65 \pm 10,55$ mg (variação, 4-30 mg). A dose diária mais comum no momento das recidivas foi de 4 mg (n = 23). Em 21 das recidivas, os pacientes não estavam recebendo nenhum corticosteroide sistêmico. Apenas cinco pacientes apresentaram recidiva enquanto recebiam um agente de terapia adjuvante. Não foram observadas diferenças significativas quanto ao sexo dos pacientes, tabagismo, distribuição das lesões e existência de comorbidades entre pacientes com recidiva e sem recidiva (tabela 3). Embora a média de idade no diagnóstico e atraso antes do diagnóstico tenha sido maior no grupo com recidiva (média de idade, $46,1 \pm 14,4$ vs. $44,1 \pm 14,6$ anos; atraso antes do diagnóstico, $2 \pm 3,5$ vs. $1,4 \pm 1,1$ meses), as diferenças não foram estatisticamente significativas (tabela 3). A taxa de uso de agentes de terapia adjuvante foi maior em pacientes com recidiva em comparação com os pacientes sem recidiva, com significância estatística (OR = 4,462; IC95% 1,269-15,684; p = 0,020) (tabela 3). O número de recidivas foi maior em maio (n = 17) e menor em fevereiro (n = 6). O número total de recidivas foi maior na primavera-verão (n = 66) em relação ao outono-inverno (n = 51; não significativo; tabela 2). Os fatores desencadeantes das 45 recidivas puderam ser identificados da seguinte maneira: infecções do trato respiratório (n = 18), uso indevido de medicamentos do tratamento (n = 11), estresse (cirurgia, lesão acidental ou trauma psicológico; n = 9), jejum (n = 3) e outras infecções (n = 4). O número total de recidivas observadas sem causas identificadas foi de 72, sendo o maior número em maio (n = 12) e o menor em fevereiro (n = 2) (fig. 1B). O número total dessas recidivas foi maior na primavera-verão (n = 48) em comparação ao outono-inverno (n = 24), com significância estatística ($\chi^2 = 8$, p = 0,005) (tabela 2).

Discussão

A série apresentada de pacientes com PF não endêmico é a maior da Turquia e uma das maiores do mundo (tabela 4). As características demográficas, incluindo a média de idade no momento do diagnóstico ($45,7 \pm 14,5$ anos), a proporção entre os sexos masculino e feminino (1,1) e entre os subtipos de PV e PF (6) foram geralmente consistentes com a literatura atual (tabela 4).^{19,20,22-36} Descobrimos em nossa série que o início do PF foi mais comum na primavera-verão em comparação ao outono-inverno, com significância estatística; entretanto, os dados de quaisquer fatores desencadeantes detectados nos episódios iniciais não estavam disponíveis em nossos registros. Embora o inverno tenha sido relatado como a época com o maior número de episódios iniciais da doença em um grupo de 223 pacientes com pênfigo (incluindo 20 pacientes com PF) em um estudo, foi relatado que a primavera-verão produziu o maior número em um grupo de 74 pacientes com pênfigo (incluindo 15 pacientes com PF) em outro estudo.^{19,20} Em um terceiro estudo, o início foi mais comum na primavera-verão em 222 pacientes com PV, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.²¹

Embora o PF seja conhecido como uma doença mais branda em comparação ao PV, a recidiva não é um risco a ser ignorado. Quarenta e dois pacientes (74%) de nossa série apresentaram recidiva pelo menos uma vez e 29 pacientes (51%) tiveram recidiva mais de uma vez. Cada recidiva exigiu aumento da dose de corticosteroide sistêmico e/ou nova intervenção com agente adjuvante. Não foram observadas diferenças significativas em termos de sexo dos pacientes, idade no diagnóstico, tabagismo, tempo de atraso antes do diagnóstico, distribuição das lesões e presença de comorbidades em pacientes com recidiva e sem recidiva. Embora a taxa de uso dos agentes de terapia adjuvante tenha sido maior no grupo com recidiva, com significância estatística (OR = 4,462; IC95% 1,269-15,684; p = 0,020), nenhum comentário adicional sobre a relação entre terapias adjuvantes

Tabela 3 Análise de regressão logística binomial de variáveis entre pacientes com recidivas e sem recidivas

Variável	Pacientes com recidivas (n = 42)	Pacientes sem recidivas (n=15)	p-valor	OR	IC 95%
Idade, a (contínuos)	46,1 ± 14,4	44,1 ± 14,6	0,641	0,990	0,949-1,033
Sexo (masculino/feminino)	24/18	5/10	0,120	2,667	0,775-9,172
Atraso de tempo até o diagnóstico, m (contínuo)	2,0 ± 3,5	1,4 ± 1,1	0,483	0,905	0,685-1,196
Tabagismo (sim/não)	13/29	2/13	0,197	2,914	0,573-14,814
Distribuição das lesões (generalizadas / localizadas)	41/1	13/2	0,146	6,308	0,528-75,337
Comorbidades (sim/não)	11/31	7/8	0,149	0,406	0,119-1,381
Uso de agentes de terapia adjuvante (sim/não)	29/13	5/10	0,020	4,462	1,269-15,684

a, anos; m, meses; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança.

Tabela 4 Estudos demográficos de pênfigo em países não endêmicos

Autor/Ano	País	Período do estudo (anos)	PV (n)	PF (n)	Proporção PV/PF	Proporção sexo masculino/feminino ^a	Média de idade ^a
Estudo atual, 2020	Turquia	29	408	68	6	1,1	46
Micali, ²³ 1998	Itália	15	63	14 ^b	4,5	NA	54
Tsankov, ¹⁹ 2000	Bulgária	16	57	13	4,4	NA	NA
Tallab, ²⁴ 2001	Arábia Saudita	10	18	1 ^b	18	NA	NA
Nanda, ²⁵ 2004	Kuwait	12	48	11	4,4	0,4	37
Chams-Davatchi, ²⁶ 2005	Irã	20	1111	89	12,5	NA	NA
Golusin, ²⁷ 2005	Sérvia	13	37	6	6,2	NA	NA
Uzun, ²⁸ 2006	Turquia	7	123	13	9,5	1,2	52
Salmanpour, ²⁰ 2006	Irã	10	194	20	9,7	1,2	NA
V'lkova-Laskoska, ²⁹ 2007	Macedônia	15	103	21	4,9	NA	NA
Kumar, ³⁰ 2008	Índia	1	10	2	5	1	46
Marazza, ³¹ 2009	Suíça	2	4	3	1,3	NA	NA
Baicán, ³² 2010	Romênia	7	55	9	6,1	NA	NA
Kulthanan, ³³ 2010	Tailândia	18	98	19	5,2	0,5	57
Bozdağ, ³⁴ 2012	Turquia	12	81	6	13,5	NA	NA
Kridin, ³⁵ 2016	Israel	6	159	20	8	1,9	NA
Milinkovic, ³⁶ 2016	Sérvia	20	384	86	4,5	NA	NA

PV, pênfigo vulgar; PF, pênfigo foliáceo; NA, não aplicável.

^a PF,

^b PF/ Pênfigo eritematoso.

e recidivas pode ser feito devido à falta de dados sobre a gravidade da doença em nosso estudo.

Quando a distribuição sazonal de todas as recidivas (n = 117) foi analisada, observou-se que o número de recidivas atingiu seu pico na primavera-verão, mas sem significância estatística. A radiação UV da exposição à luz solar já mostrou induzir ou agravar várias doenças bolhosas autoimunes, como PV, PF, dermatose por IgA linear e penfigoide bolhoso em estudos anteriores.^{10,16} Foi relatado que a exposição controlada à UVB pode causar acantólise na pele intacta de pacientes com PV e PF, enquanto esse efeito foi negativo

na pele dos pacientes controle.¹⁴ Esses dados levantam a hipótese de que uma variação sazonal mediada por radiação UV pode existir no curso de doenças bolhosas.²¹ Entretanto, a radiação UV não é um fator fácil de detectar em recidivas e não é uma causa anotada em nossos registros. Houve fatores desencadeantes comuns em nossos pacientes, como infecções, uso indevido de medicamentos e jejum. As infecções, particularmente as do trato respiratório, são fatores desencadeantes fáceis de detectar através da anamnese, exame físico e exames laboratoriais e são mais comuns no outono-inverno; entretanto, foram detectadas em menos

Tabela 5 Estudos sobre as variações sazonais do pêfnigo

Referência	Pacientes	Estação de pico do episódio inicial (significância estatística)	Estação de pico das recidivas (significância estatística)
Estudo atual	68 PF	Primavera-Verão (Significante)	Primavera-Verão (Significante)
Tsankov et al. ¹⁹	57 PV 15 PF 2 PH	Primavera-Verão (NA)	NA
Salmonpour et al. ²⁰	194 PV 20 PF 9 PH	Inverno (NA)	NA
Robati et al. ²¹	222 PV	Verão (Não significante)	Primavera (Não significante)

PF, pêfnigo foliáceo; PV, pêfnigo vulgar; PH, pêfnigo herpetiforme; NA, não aplicável.

da metade das recidivas em nosso estudo. Para determinar o papel da radiação UV como um gatilho oculto, foram analisadas 72 recidivas para as quais não foi possível detectar um fator desencadeante, que apresentaram uma variação sazonal significativa, sendo mais comuns na primavera-verão. O único outro estudo encontrado na literatura que investigou a variação sazonal nas recidivas de pêfnigo foi realizado em um grupo de pacientes com PV (tabela 5).¹⁴ Ao contrário do estudo apresentado, a primeira e a segunda recidivas experimentadas pelos pacientes foram estudadas em grupos diferentes. Embora o verão tenha se classificado em primeiro lugar na recidiva inicial e na subsequente, a diferença não foi estatisticamente significativa. Com base em nossa experiência da prática diária, a influência da radiação UV pode ser mais forte em pacientes com PF do que em pacientes com PV; entretanto, nenhum estudo comparativo foi encontrado na literatura para os subtipos de pêfnigo. Para apoiar essa ideia, estudos em grandes séries de pacientes com PF e PV são necessários.

A principal limitação do estudo foi seu desenho retrospectivo.

Conclusão

O PF não endêmico é uma doença muito rara, com curso clínico que pode apresentar com recidivas e o manejo das recidivas nem sempre é fácil, em decorrência de fatores desencadeantes ocultos. Nossos registros mostraram que os fatores desencadeantes não puderam ser identificados em mais da metade das recidivas em nossa série. O subgrupo de recidivas que ocorreram com desencadeantes ocultos, bem como o aparecimento inicial da doença, mostrou uma variação sazonal significativa com um pico na primavera-verão; entretanto, a variável sazonal não justificou o conjunto total de recidivas em nossa série. Embora a variação sazonal apresentada possa ter sido causada por uma combinação de fatores, acreditamos que a radiação ultravioleta deve ser considerada um importante fator desencadeante do pico nas estações primavera-verão, principalmente na Turquia. Embora a taxa de mortalidade do pêfnigo é baixa por causa do tratamento com corticosteroides sistêmicos e outros agentes terapêuticos das últimas

décadas, é fundamental compreender os fatores preventivos das recidivas devido ao número notável de morbidades associadas à terapia.³⁷ É aconselhável que os médicos enfatizem a importância da proteção contra os raios ultravioleta para os pacientes em regiões geográficas como na Turquia, onde as estações da primavera-verão são caracterizadas por intensa radiação UV. Além disso, esse fator deve ser levado em consideração nos planos de tratamento durante a transição para a primavera-verão.

Declaração ética

Este estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque. A aprovação foi concedida pelo Comitê de Ética da İstanbul University (20.10.2016/363903).

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuições dos autores

Sıla Kılıç Sayar: Conceitualização; análise dos dados; análise formal; investigação; metodologia; software; supervisão; visualização; elaboração e redação; redação e edição.

Rıfkiye Küçüköğlü: Conceitualização; análise dos dados; análise formal; investigação; metodologia; software; supervisão; visualização; elaboração e redação; redação e edição.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol*. 2011;29:432-6.
- Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9:844-56.

3. Zarea I, Mokni M, Hsairi M, Boubaker S, Sellami M, Zitouni M, et al. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: similar prognosis? *Int J Dermatol.* 2007;46:923–6.
4. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nouira R, Jomaa B, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol.* 1995;104:302–5.
5. Culton DA, Qian Y, Li N, Rubenstein D, Aoiki V, Filho GH, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus. *J Autoimmun.* 2008;31:311–24.
6. Abreu-Velez AM, Hashimoto T, Bollag WB, Arroyave ST, Abrèu-Velez CE, Londoño ML, et al. A unique form of endemic pemphigus in northern Colombia. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:599–608.
7. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011;29:405–12.
8. Tavakolpour S. Pemphigus triggering factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res.* 2018;310:95–106.
9. Kyriakis KP, Vareltzidis AG, Tosca AD. Environmental factors influencing the biologic behavior of patterns of pemphigus vulgaris: epidemiologic approach. *Int J Dermatol.* 1995;34:181–5.
10. Muramatsu T, Iida T, Ko T, Shirai T. Pemphigus vulgaris exacerbated by exposure to sunlight. *J Dermatol.* 1996;23:559–63.
11. Kano Y, Shimosegawa M, Mizukawa Y, Shiohara T. Pemphigus foliaceus induced by exposure to sunlight. Report of a case and analysis of photo challenge-induced lesions. *Dermatology.* 2000;201:132–8.
12. Jacobs SE. Pemphigus erythematosus and ultraviolet light: a case report. *Arch Dermatol.* 1965;91:139–41.
13. Igawa K, Matsunaga T, Nishioka K. Involvement of UV irradiation in pemphigus foliaceus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:216–7.
14. Reis VM, Toledo RP, Lopez A, Diaz LA, Martins JE. UVB-induced acantholysis in endemic pemphigus foliaceus (fogoselvagem) and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:571–6.
15. Kennedy M, Kim KH, Harten B, Brown J, Planck S, Meshul C, et al. Ultraviolet irradiation induces the production of multiple cytokines by human corneal cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:2483–91.
16. Fryer EJ, Leibold M. Pemphigus vulgaris after initiation of psoralen and UVA therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:651–3.
17. Araki M, Shinzaki S, Yamada T, Arimitsu S, Komori M, Shibukawa N, et al. Age at onset is associated with the seasonal pattern of onset and exacerbation in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2017;52:1149–57.
18. Harding K, Tilling K, MacIver C, Willis M, Joseph F, Ingram G, et al. Seasonal variation in multiple sclerosis relapse. *J Neurol.* 2017;264:1059–67.
19. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjieva J, Kuzeva V. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980-1995). *Int J Dermatol.* 2000;39:104–8.
20. 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;45:103–5.
21. Robati RM, Saeedi M, Alirezayee P. Pemphigus vulgaris and season: are they really related or not? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1235–6.
22. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:1043–6.
23. Micali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol.* 1998;37:197–200.
24. Tallab T, Joharji H, Bahamdan K, Karkashan E, Mourad M, Ibrahim K. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol.* 2001;40:570–2.
25. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol.* 2004;43:876–81.
26. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol.* 2005;44:470–6.
27. Golušin Z, Poljački M, Jovanović M, Duran V, Stojanović S, Rajić N. Some epidemiological features of pemphigus chronicus in South Vojvodina: a 12-year retrospective study. *Int J Dermatol.* 2005;44:792–3.
28. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol.* 2006;45:523–8.
29. V'lcckova-Laskoska MT, Laskoski DS, Kamberova S, Caca-Biljanovska N, Volckova N. Epidemiology of pemphigus in Macedonia: a 15-year retrospective study (1990-2004). *Int J Dermatol.* 2007;46:253–8.
30. Kumar KA. Incidence of pemphigus in Thrissur district, south India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74:349–51.
31. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: A 2-year prospective study. *Br J Dermatol.* 2009;161:861–8.
32. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, et al. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in northwestern Romania. *Int J Dermatol.* 2010;49:768–74.
33. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Sirikudta W, Pinkaew S. Clinical features and course of pemphigus in Thai patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011;29:161–8.
34. Bozdağ K, Bilgin I. Epidemiology of pemphigus in the western region of Turkey: retrospective analysis of 87 patients. *Cutan Ocul Toxicol.* 2012;31:280–5.
35. Kridin K, Zelber-Sagi S, Khamaisi M, Cohen AD, Bergman R. Remarkable differences in the epidemiology of pemphigus among two ethnic populations in the same geographic region. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:925–30.
36. Milinković MV, Janković S, Medenica L, Nikolić M, Reljić V, Popadić S, et al. Incidence of autoimmune bullous diseases in Serbia: a 20-year retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14:995–1005.
37. Wormser D, Chen DM, Brunetta PG, Sun D, Broder MS, Chang E, et al. Cumulative oral corticosteroid use increases risk of glucocorticoid-related adverse events in patients with newly diagnosed pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:379–81.