

PROFIL PENYAKIT BULA AUTOIMUN DI KLINIK RAWAT JALAN DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI RSUP SANGLAH DENPASAR PERIODE APRIL 2016-DESEMBER 2017

Norma Yunia Sofwan, Nyoman Suryawati, Corry Khatreen Olivia Pangaribuan

*Departemen Dermatologi dan Venereologi,
FKUniversitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali*

ABSTRAK

Penyakit bula autoimun (PBA) disebabkan oleh autoantibodi terhadap molekul adhesi di epidermis dan zona membran basal dermis-epidermis sehingga adhesi kulit hilang. Penyakit ini berpotensi mengancam jiwa, dan merupakan salah satu masalah global yang serius. Insidens umumnya berkisar 7-14 kasus per juta orang per tahun. Studi retrospektif ini bertujuan mengevaluasi kasus baru dan profil klinis pasien PBA di Klinik Dermatologi dan Venereologi (DV) Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar pada periode April 2016 hingga Desember 2017. Data diperoleh dari rekam medis pasien rawat jalan. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis pasien, disertai pemeriksaan histopatologi bila diperlukan. Dalam penelitian ini ditemukan 20 kasus baru, dengan mayoritas perempuan (65%) dan kebanyakan berusia 46-65 tahun (50%). Sebanyak 11 dari 20 pasien mengeluhkan manifestasi klinis untuk pertama kalinya. Hampir 90% pasien mengalami awitan 6 bulan sebelumnya. Pemfigus vulgaris merupakan jenis PBA yang paling umum. Sebanyak 50% pasien tidak memiliki komorbiditas ataupun mengalami komplikasi. Komplikasi yang paling sering (15%) adalah edema ekstremitas bawah. Stres emosional (40%) dianggap sebagai faktor risiko paling bermakna terhadap kejadian PBA.

Kata kunci: Penyakit bula autoimun, stres emosional

AUTOIMMUNE BULLOUS DISEASE PROFILE IN DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY OUTPATIENT CLINIC OF SANGLAH GENERAL HOSPITAL DENPASAR PERIOD APRIL 2016-DECEMBER 2017

ABSTRACT

Autoimmune bullous diseases (ABDs), caused by autoantibodies against adhesion molecules in the epidermis and dermal-epidermal basement membrane zone which cause loss of skin adhesion. This disease is potentially life-threatening, and a serious global problem. Prevalence varies between 7-14 cases per million people per year. This retrospective study aimed to evaluate the new case and clinical profile of ABDs patients in Dermatology and Venereology Clinic of Sanglah General Hospital Denpasar during April 2016 to December 2017. Data were obtained from medical records in our outpatient clinic. The diagnosis was made based on the clinical manifestations, with histopathological examination if needed. In this study, 20 cases of ABDs were found, mostly were women (65%), predominantly aged 46-65 years (50%). Eleven out of twenty patients were new patients, and 90% had onset 6 months earlier. Pemphigus vulgaris is the most common type of ABDs. Fifty percent of the patients had no comorbidity nor systemic complication. The most common complication (15%) was lower extremities edema. Emotional stress (40%) is the most significant risk factor on ABDs occurrence

Keywords: Autoimmune bullous diseases, emotional stress

Korespondensi:

Jl. Diponegoro, Denpasar, Bali
Telp: 0361-257517
E-mail: ukhty_norma@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penyakit bula autoimun (PBA) merupakan kondisi pada kulit dan membran mukosa yang jarang ditemukan, bersifat kronis, namun berpotensi mengancam jiwa.¹ Prevalensi PBA bervariasi berdasarkan wilayah geografis, berkisar antara 7 hingga 14 kasus per 1.000.000 orang per tahun, dan umumnya terjadi pada populasi lansia.² Di Indonesia, meskipun tidak ada data nasional, insidens di Denpasar dilaporkan sebesar 0,46 per 100.000 orang per tahun oleh Wardhana dkk. Namun, jumlah data yang dipublikasikan ini bersifat retrospektif dan terfokus pada pemfigus saja.³

Kondisi PBA berkaitan dengan autoantibodi IgG atau IgA yang menyerang beberapa molekul adhesi di epidermis dan zona membran basal dermis-epidermis yang menyebabkan hilangnya adhesi kulit. Secara klinis proses tersebut akan menghasilkan pembentukan bula dan erosi yang luas.⁴ Ada berbagai macam penyakit bula, antara lain pemfigus vulgaris, pemfigus paraneoplastik, pemfigoid bulosa, pemfigoid sikatrik, dermatitis herpetiformis, dan dermatosis IgA linier.⁵ Meskipun telah ditetapkan bahwa autoantibodi terhadap protein adhesi kulit yang mendasari semua penyakit bula autoimun, namun masih belum jelas faktor yang menyebabkan kondisi tersebut. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa predisposisi genetik bersama dengan faktor lingkungan, termasuk pajanan sinar ultraviolet, terapi radiasi, obat-obatan (obat yang mengandung tiol misalnya penisilin, sefalosporin, dan kaptopril), infeksi virus, pajanan alergen, diet, dan stres emosional mungkin berperan dalam perkembangan penyakit ini.⁶

Obat immunosupresif sistemik biasanya merupakan regimen terapi utama pada pasien dengan PBA untuk mengurangi mortalitas. Terapi ini biasanya bergantung pada beberapa faktor penting yaitu jenis kelamin, usia, manifestasi klinis, faktor lingkungan, dan komplikasi. Terapi untuk penyakit ini juga merupakan tantangan, karena pasien harus tetap mengonsumsi obat dalam jangka waktu lama dengan efek samping yang membatasi penggunaannya.⁷

Saat ini, belum ada laporan mengenai PBA dari departemen kami, sehingga dilakukan penelitian ini untuk mengevaluasi secara retrospektif profil klinis pasien penyakit bula autoimun di Klinik DV Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar dari April 2016 hingga Desember 2017.

METODE

Penelitian ini bersifat observasional retrospektif. Data diperoleh dari rekam medis di Klinik DV RSUP Sanglah Denpasar, sebagai pusat pelayanan kesehatan tersier dari periode April 2016 hingga Desember 2017. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis pasien, dengan pemeriksaan histopatologi tambahan bila diperlukan. Data yang disajikan dalam penelitian ini berupa data demografis, manifestasi klinis, faktor risiko, dan komplikasi.

HASIL

Dalam penelitian ini, dilakukan evaluasi terhadap karakteristik populasi penelitian, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1. Dari 6.677 kunjungan pasien di Klinik DV RSUP Sanglah Denpasar, sejak April 2016 hingga Desember 2017, penyakit bula autoimun ditemukan pada 20 pasien dewasa, atau sekitar 0,3%. Median usia pasien adalah 53 tahun, dengan rentang 15 hingga 81 tahun. Sebanyak 9 dari 20 pasien (45%) mengalami kondisi berulang. Sebagian besar pasien (90%) menunjukkan awitan kasus yang terjadi dalam 6 bulan pertama sebelum berobat dan tidak ditemukan adanya kasus dengan awitan lebih dari 12 bulan. Beberapa faktor risiko mungkin berperan dalam perkembangan PBA, yang terbanyak adalah stres emosional (30%) dan tidak ditemukan pasien dengan faktor risiko berupa terapi radiasi dan infeksi virus. Beberapa kondisi komorbiditas juga mungkin menyebabkan PBA pada pasien penelitian ini, yaitu diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit jantung koroner, ditemukan masing-masing sebanyak 3 pasien (15%). Kondisi komorbid yang juga ditemukan pada penelitian ini yaitu tumor kelenjar getah bening sebanyak 1 pasien (5%).

Dari semua populasi penelitian, hanya 5 pasien (25%) yang mengalami riwayat penyakit kulit, sedangkan yang lainnya belum pernah mengalami gangguan kulit. Berdasarkan manifestasi klinis yang terdapat pada pasien, sebanyak 40% terdapat keterlibatan membran mukosa. Sebagian besar pasien, yaitu 16 dari 20 pasien (80%), tidak ditemukan komplikasi. Alopesia ditemukan pada dua pasien, berupa alopesia difus. Distrofi kuku dan perubahan warna kuku (diskromia) juga ditemukan pada pasien dengan pemfigus vulgaris. Komplikasi yang paling sering muncul yaitu edema ekstremitas pada tungkai.

Tabel 1. Profil klinis pasien penyakit bula autoimun (PBA) di Klinik Dermatologi dan Venereologi RSUP Sanglah Denpasar pada April 2016 hingga Desember 2017 (n=20 orang)

Karakteristik	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
Usia median,dalam tahun (rentang)	53 (15-81)	
Jenis Kelamin		
Laki-laki	8	40
Perempuan	12	60
Kondisi patologis		
Pertama Kali	11	55
Kambuh	9	45
Awitan		
< 6 bulan	18	90
6 bulan – 12 bulan	2	10
Riwayat PBA sebelumnya		
Tidak	15	75
Ya	5	25
Faktor Risiko		
Pajanan ultraviolet	4	20
Obat-obatan mengandung tiol	5	25
Pajananalergen	3	15
Konsumsi makanan	2	10
Stres emosional	6	30
Kondisi Komorbid		
Diabetes mellitus	3	15
Hipertensi	3	15
Penyakit jantung coroner	3	15
Tumor kelenjar getah bening	1	5
Tidak ada	10	50
Keterlibatan Membran Mukosa		
Tidak	12	60
Ya	8	40
Komplikasi		
Alopesia	2	10
Limfadenopati	1	5
Edema ekstremitas	3	15
Deformitas kuku	2	10
Tidak ada	12	60

Tabel 2 menunjukkan distribusi berbagai PBA yang ditemukan dengan pemfigus vulgaris merupakan jenis yang paling banyak dalam populasi penelitian ini.

Tabel 2. Distribusi jenis penyakit bula autoimun pada pasien yang mengunjungi Klinik Dermatologi dan Venereologi RSUP Sanglah Denpasar dari April 2016 hingga Desember 2017 (n=20 orang)

Jenis Penyakit	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
Bula Autoimun		
Pemfigus vulgaris	11	55
Pemfigoid bulosa	7	35
Pemfigus foliaceus	1	5
Dermatitis herpetiformis	1	5

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa 20 dari 6.677 pasien (0,3%) yang mengunjungi Klinik DV RSUP Sanglah Denpasar antara April 2016 dan Desember 2017 dengan manifestasi klinis penyakit bula autoimun (PBA). Di Indonesia belum terdapat data prevalensi maupun insidens PBA secara keseluruhan dan hanya terdapat data insidensi penderita pemfigus di provinsi Bali yaitu sebesar 0,46/100.000 orang per tahun yang meliputi pemfigus vulgaris, pemfigus vegetans, dan pemfigus foliaceus.⁶ Jika dibandingkan dengan data internasional, insidens pemfigus bervariasi, misalnya di Switzerland (0,6/100.000), Finlandia (0,76/100.000), Yunani (8,0/100.000), dan di Iran (10,0/100.000).⁷ Untuk dermatitis herpetiformis, insidens yang tinggi ditemukan di Utah (Amerika Serikat),

Finlandia, dan Swedia yaitu sekitar 10/100.000 per tahun. Prevalensi dermatitis hepertiformis berturut-turut di Utah, Finlandia, dan Swedia sebesar 112/100.000, 753/100.000, dan 233/100.000.⁷ Hasil tersebut tidak dapat dibandingkan dengan hasil proporsi PBA pada penelitian ini karena pada penelitian ini memberikan gambaran PBA secara keseluruhan yang meliputi pemfigus dan dermatitis hepertiformis sedangkan pada penelitian-penelitian sebelumnya membahas prevalensi dan insidens pemfigus dan dermatitis hepertiformis secara terpisah. Namun antara penelitian ini dan penelitian sebelumnya terdapat hasil sama yaitu melaporkan pemfigus vulgaris sebagai jenis yang paling umum ditemukan pada pasien PBA.⁶⁻⁸

Berdasarkan studi retrospektif di Jerman pada tahun 2016,⁹ kejadian PBA lebih umum didapatkan pada orang tua, yaitu berusia lebih tua dari 80 tahun. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Klinik DV RSUP Sanglah Denpasar dengan jumlah pasien terbanyak pada dekade diatas 70 tahun yaitu sebanyak 5 orang.¹⁰ Dari aspek lain, beberapa laporan menunjukkan bahwa prevalensi penyakit ini menunjukkan rasio laki-laki dan perempuan adalah 1:1. Ada pula penelitian yang menyebutkan bahwa proporsi perempuan pada penyakit ini lebih banyak dibandingkan laki-laki, hal tersebut sesuai dengan penelitian ini yang mendapati rasio laki-laki terhadap perempuan adalah 2:3.^{3, 5, 11}

Mengenai rekurensi penyakit dalam populasi penelitian ini, ditemukan 9 kasus (45%) telah mengalami gejala fisik yang sama sebelumnya, sementara yang lainnya mengalami penyakit untuk pertama kalinya dalam seumur hidup. Namun, sebagian besar kasus mengalami awitan pertama dalam 6 bulan sebelum berobat dan hanya 2 kasus (10%) dengan awitan pertama yang terjadi 6-12 bulan sebelum berobat. Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Wardana dkk. yang menyebutkan awitan pertama kasus terjadi kurang dari 6 bulan sebelum berobat pada 24,2%, awitan pertama 6-12 bulan sebelum berobat 51,51%, dan awitan pertama lebih dari 12 bulan sebelum berobat pada 24,2% kasus.³

Patel F dkk.⁴ menyimpulkan bahwa beberapa faktor risiko dapat berkontribusi terhadap PBA. Stres emosional ditemukan sebagai faktor paling umum yang dapat menyebabkan kambuhnya penyakit. Etiologi PBA bersifat multifaktor, selain pengaruh genetik, lingkungan dan paparan polusi, lingkungan yang infeksius dan beban stress dapat menyebabkan PBA.¹² Namun, 50% awitan penyakit ini telah dikaitkan dengan faktor pemicu yang tidak diketahui. Stres emosional merupakan salah satu pemicu dalam kekambuhan PBA karena berefek pada fungsi kekebalan tubuh. Literatur terbaru mengenai peran stres psikologis dalam patogenesis PBA menduga bahwa hormon neuroendokrin yang dipicu stres menyebabkan disregulasi imun, yang akhirnya mengakibatkan penyakit autoimun dengan mengubah atau meningkatkan produksi sitokin.¹³ Dalam penelitian ini, sebanyak 40% pasien

ditemukan mengalami stres emosional sebelum awitan penyakit.

Berdasarkan anamnesis yang telah dilakukan, sebanyak 5 dari populasi pasien (25%) mengalami riwayat penyakit bula autoimun sebelumnya. Dari hasil ini, dapat diduga bahwa orang yang mengalami PBA sebelumnya, rentan untuk terjadi kekambuhan. Berdasarkan manifestasi klinis yang terdapat pada pasien, sebanyak 40% melibatkan membran mukosa. Keterlibatan membran mukosa disebabkan oleh ikatan antara autoantibodi dengan antigen yang terjadi di bagian tersebut sehingga adhesi intra-sel rusak. Antibodi IgG dalam sirkulasi darah yang berikatan dengan desmoglein di lapisan epidermis dapat menginaktivasi desmosom, proses tersebut juga dapat mengganggu proses inkorporasi desmoglein ke desmosom yang menyebabkan deplesi pada desmosom dan menginduksi proses akantolisis. Keterlibatan membran mukosa sering kali merupakan manifestasi pemfigus vulgaris.¹⁴

Frekuensi komorbiditas dapat berkorelasi dengan perkembangan PBA. Pada penelitian ini, ditemukan 3 pasien (15%) mengalami diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit jantung koroner. Komorbiditas yang terjadi umumnya merupakan komplikasi PBA tidak langsung, yang timbul akibat efek jangka panjang pengobatan kortikosteroid pada PBA. Efikasi terapi kortikosteroid dievaluasi dengan melihat tidak adanya bula baru dan tidak ada lagi erupsi dari bula yang ada. Jika efek terapi sudah didapatkan, dosis kortikosteroid dapat dikurangi secara bertahap untuk menurunkan resiko komorbiditas.¹⁵ Efek diabetes mellitus akibat penggunaan kortikosteroid terjadi karena kortikosteroid dapat meningkatkan produksi gula endogen melalui peningkatan resistensi insulin di hati sehingga terjadi kegagalan supresi produksi glukosa hati, meningkatkan glukoneogenesis di hepar sebagai akibat peningkatan *counterregulatory* hormon berupa glukagon dan epinefrin, meningkatkan resistensi insulin, serta menghambat produksi dan sekresi insulin dari sel beta pankreas yang pada akhirnya dapat menurunkan massa sel beta karena disfungsi sel beta.¹⁶ Kortikosteroid dapat menyebabkan hipertensi melalui efek mineralokortikoid yaitu dengan meningkatkan retensi natrium dan air di ginjal, dan ekspansi volume plasma yang pada akhirnya meningkatkan tekanan darah.¹⁷ Manifestasi pada jantung akibat penggunaan steroid dalam dosis tinggi ataupun jangka waktu yang lama dapat menyebabkan dislipidemia, sehingga menstimulasi hipertropi pada kardiomyosit, mengganggu fungsi arteri koroner, menurunkan sensitivitas beta-adrenoreseptor pada jantung, berpotensi meningkatkan stress oksidatif, dan menginduksi apoptosis miosit.¹⁶ Namun, 50% populasi pada penelitian ini tidak mengalami komorbiditas. Dalam penelitian ini, sebagian besar pasien (80%) tidak mengeluhkan komplikasi.

Alopesia merupakan salah satu komplikasi penyakit bula autoimun yang sebenarnya cukup jarang.^{18, 19} Ekspresi protein desmosome yaitu desmoglein 1 dan 3, *desmocollin*,

dan plakoglobin pada folikel rambut fase anagen yang normal merupakan protein yang sama dengan yang ditemukan pada epidermis interfolikel di sekitarnya.^{18,19} Alopesia yang ditemukan adalah alopesia difusa. Anagen effluvium merupakan kondisi yang khas ditemukan pada pemfigus vulgaris. Namun istilah “*anagen shedding*” dirasa lebih tepat karena tidak menggambarkan pemberhentian fase anagen akibat kerusakan pada batang rambut, seperti halnya pada pemberian kemoterapi.^{18,19}

Deformitas kuku yang ditemukan berupa distrofi kuku dan diskromia. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa deformitas kuku dapat bermanifestasi luas di antaranya, paronikia kronik, *Beau's lines*, onikolisis, perdarahan subungual, perubahan warna pada bantalan kuku, *pitting nail*, dan onikodistrofi.²⁰ Namun, pada serial kasus tersebut deformitas kuku yang paling banyak ditemukan paronikia.²⁰

Sebanyak tiga pasien (15%) mengeluhkan edema ekstremitas bawah dan satu pasien (5%) mengalami pembesaran kelenjar getah bening. Edema ekstremitas bawah ditemukan pada pasien yang sudah berulang kali kambuh yang telah mendapatkan regimen terapi kortikosteroid lebih dari 3 minggu dan dapat merupakan komplikasi terapi kortikosteroid sistemik dosis tinggi dalam jangka panjang.^{9,17} Sementara itu, pembesaran kelenjar getah bening terlihat pada pasien dengan riwayat tumor kelenjar getah bening. Kaitan tumor kelenjar getah bening dengan pemfigoid bulosa masih menjadi perdebatan.² Pemfigoid bulosa dan keganasan seringkali terbatas pada populasi geriatri, sehingga keduanya dianggap sebagai koinsidental saja.²¹ Kebanyakan penelitian tidak menemukan peningkatan risiko keganasan pada pemfigoid bulosa.² Akan tetapi, terdapat temuan yang menunjukkan keganasan hematologi berkaitan dengan pemfigoid bulosa. Meskipun setengah dari keganasan hematologi ini mendahului diagnosis pemfigoid bulosa, sehingga kecil kemungkinan bahwa penyakit autoimun ini mencetuskan kondisi keganasan.²²

SIMPULAN

Dalam penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa proporsi PBA di Klinik DV RSUP Sanglah Denpasar sebesar 0,3%. Penyakit ini lebih banyak mengenai perempuan, dengan median usia pada seluruh pasien 53 tahun. Faktor risiko paling sering yang berkontribusi terhadap penyakit ini adalah faktor emosional. Sebagian besar pasien tidak mengalami komplikasi. Berdasarkan manifestasi klinis pada pasien, penulis mengamati bahwa jenis PBA yang paling umum adalah pemfigus vulgaris.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah

Denpasar dan Kepala Departemen Dermatologi dan Venereologi untuk akses dan bantuan yang diberikan selama penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Han A. A Practical approach to treating autoimmune bullous disorders with systemic medications. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009;2:19-28.
- Donna AC, Daniel M. Bullous pemphigoid. Dalam: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller AS, Leffell D, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* Edisi ke-8. New York: McGraw-Hill; 2012. h. 608.
- Wardhana M, Rusyati LM. Prevalence and quality of life of pemphigus patients at Sanglah General Hospital Bali-Indonesia. *Bali Med J.* 2013;2:42-5.
- Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9:844-57.
- Zhao CY, Murrell DF. Autoimmune blistering diseases in females: a review. *Int J Women's Dermatol.* 2011;1:4-12.
- Patel F, Wilken R, Patel FB, Sultani H, Bustos I, Duong C, dkk. Pathophysiology of autoimmune bullous diseases: nature versus nurture. *Indian J Dermatol.* 2017;62:262-7.
- Schmidt E, Luca B, Pascal J. Epidemiology of autoimmune bullous disease. Dalam: Murrell D, penyunting. *Blistering Disease.* Berlin: Springer; 2015. h. 251-63.
- Jowkar F, Sadati MS, Tavana S, Agah MA. Epidemiology of autoimmune bullous diseases and therapeutic modalities during 10 year period in Iran. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2014.;22:246-9.
- Kneisel A, M H. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: Diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9:927-47.
- Hübner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases in Germany. *J Invest Dermatol.* 2016;136:2495-8.
- Sobhan M, Farshchian M, Tamimi M. Spectrum of autoimmune vesiculobullous diseases in Iran: a 13-year retrospective study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:15-20.
- Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int J Celiac Dis.* 2015;3:151-5.
- Stojanovich L, Marisavljevic D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2008;7:209-13.
- Witte M, Detlef Z, Enno S. Diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Front Med.* 2018;5:1-14.
- Di Lernia V, Casanova DM, Goldust M, Ricci C. Pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid: update on diagnosis and treatment. *Dermatol Pract Concept.* 2020;10-3.
- Suh S, Mi KP. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: An Important but overlooked problem. *Endocrinol Metab.* 2017;32:180-9.
- Hattori T, Murase T, Iwase E, Takahashi K, Ohtake M, Tsuboi K. Glucocorticoid-induced hypertension and cardiac injury: Effect of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor antagonism. *Nagoya J Med Sci.* 2013;75:81-92.
- Miteva M, Murrell DF, Tosti A. Hair loss in autoimmune cutaneous bullous disorders. *Dermatol Clin.* 2011;29:503-9.
- Xie D, Bilgic-Temel A, Abu Alrub N, Murrell DF. Alopecia in autoimmune blistering diseases: A systematic review of pathogenesis and clinical features of disease. *Skin Appendage Disord.* 2019;5:263-75.

20. Cahali JB, Kakuda EYS, Santi CG, Maruta CW. Nail manifestations in pemphigus vulgaris. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2002;57:229-34.
21. Fernandes J, Barad P, Shukla P. Association of bullous pemphigoid with malignancy: a myth or reality? *Indian J Dermatol*. 2014;59:390-3.
22. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1445-7.