

Акишева Г.Н. ✉, Батпенова Г.Р., Джетписбаева З.С.
Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

Дифференциальная диагностика акантолитической пузырчатки

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Батпенова Г.Р., Джетписбаева З.С.; сбор материала, редактирование, обработка, написание текста – Акишева Г.Н.

Подана: 16.09.2024

Принята: 30.09.2024

Контакты: guldana25051996@gmail.com

Резюме

Вульгарная пузырчатка, листовидная пузырчатка, паранеопластическая пузырчатка, лекарственная пузырчатка, IgA-пузырчатка относятся к группе заболеваний, которые представляют собой аутоиммунные буллезные дерматозы. Эти состояния характеризуются образованием везикул и пузырей на коже и слизистых оболочках из-за аутоантител, нацеленных на десмосомальные белки, которые приводят к потере клеточной адгезии внутри эпидермиса.

Диагностика форм пузырчатки может быть сложной из-за потенциального совпадения клинических особенностей и серьезных последствий позднего или неправильного диагноза. Дифференциальная диагностика в сочетании с эпидемиологией, клинической оценкой и лабораторным исследованием, включая гистопатологию, прямую/непрямую иммунофлюоресценцию и иммуноферментный анализ, необходима для точной диагностики и классификации пузырчатки, что позволяет обеспечить соответствующее ведение и лечение для минимизации заболеваемости и смертности от пузырных дерматозов.

Ключевые слова: пузырчатка вульгарная, пузырчатка листовидная, акантолиз, десмоглеин, симптом Никольского, диагностика

Akischeva G. ✉, Batpenova G., Jetpisbayeva Z.
Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

Differential Diagnosis of Acantholytic Pemphigus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research, editing, processing, writing text – Batpenova G., Jetpisbaeva Z.; collecting material, editing, processing, writing text – Akischeva G.

Submitted: 16.09.2024

Accepted: 30.09.2024

Contacts: guldana25051996@gmail.com

Abstract

Pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, paraneoplastic pemphigus, drug-induced pemphigus, IgA pemphigus refer to a family of pemphigus diseases, which are autoimmune bullous dermatoses. These conditions are characterized by the formation of vesicles and bullae on the skin and mucous membranes due to autoantibodies targeting desmosomal proteins, which lead to loss of cellular adhesion within the epidermis.

Diagnosis of pemphigus diseases can be challenging due to the potential for overlapping clinical features and the serious consequences of late or incorrect diagnosis. Differential diagnosis in combination with epidemiology, clinical evaluation and laboratory testing including histopathology, direct/indirect immunofluorescence and enzyme immunoassay is necessary for accurate diagnosis and classification of pemphigus diseases, allowing for appropriate management and treatment to minimize morbidity and mortality from bullous dermatoses.

Keywords: pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, acantholysis, desmoglein, Nikolsky's sign, diagnosis

Пузырчатка относится к группе орфанных заболеваний, поражающих как кожу, так и слизистые оболочки. Это заболевание характеризуется акантолизом, который представляет собой нарушение межклеточной адгезии, что приводит к образованию потенциально опасных для жизни пузырей и эрозий [1].

Частота заболеваемости пузырчаткой варьируется от 0,3 до 30 случаев на 100 000 населения в год. В Иране была зафиксирована самая высокая распространенность – 30 случаев, тогда как в Болгарии – самая низкая – 0,38 случая на 100 000 человек в год [2, 3]. Данные о распространенности заболеваний относятся к наименее представленным в литературе формам эпидемиологической информации, вероятно, из-за проблем оценки распространенности в больших популяциях, особенно редких заболеваний. Различия в сообщаемой распространенности можно объяснить двумя основными факторами: региональными различиями в неизвестных генетических и экологических факторах, которые предрасполагают людей к заболеванию, и различиями в факторах, модифицирующих заболевание, таких как доступ к специализированным медицинским учреждениям и экспертной помощи, которые влияют на практику отчетности в разных странах. Разработка всеобъемлющих реестров заболеваний с международными стандартизированными критериями отчетности может быть ценной для получения более точных оценок распространенности.

Пемфигус чаще всего диагностируется у людей в возрасте от 40 до 60 лет, но средний возраст постановки диагноза значительно варьируется в зависимости от страны происхождения и этнического происхождения пациента. Например, в странах Западной Азии, таких как Кувейт, средний возраст постановки диагноза составляет около 36,5 года, тогда как в европейских странах, таких как Болгария, он заметно выше и составляет примерно 72,4 года. Отмечен рост заболеваемости среди пожилых людей и детей. Примечательно, что в некоторых странах Ближнего Востока и Бразилии болезнь имеет тенденцию начинаться в более молодом возрасте. Исследование в Бразилии показало, что 17,7% случаев начинаются до 30 лет. Глобальное соотношение мужчин и женщин среди пациентов с пузырчаткой примерно одинаково [3].

Пемфигус распространен по всему миру, но его частота различна среди разных географических регионов и этнических групп, при этом заметно более высокая распространенность наблюдается у лиц ашкеназского или средиземноморского происхождения. Более высокая заболеваемость пузырчаткой у евреев-ашкенази может быть связана с повышенным присутствием определенных уникальных генов HLA класса II, особенно HLA-DRB1*04 и HLA-A*10. В целом эпидемиологическая картина заболеваемости пузырчаткой демонстрирует значительное разнообразие в зависимости от географического региона и этнодемографических особенностей изучаемого населения [3–6].

Анализ объединенных данных HLA, касающихся пузырчатки, выявил несколько примечательных тенденций (рис. 1). Одна из этих тенденций подчеркивает явное неравновесие по сцеплению между аллелями HLA DRB1*0402 и DQB1*0302 (рис. 1A). HLA DRB1*0402 демонстрирует кластеризацию преимущественно на Ближнем Востоке и по всей Европе, а характер миграции указывает на его распространение в Северную и Южную Америку [3, 7, 8]. Эта генетическая подоплека соответствует исторической миграции евреев-ашкенази и средиземноморского населения в Северную Америку.

Распределение аллели DQB1*0302 отражает аналогичную глобальную тенденцию, что дополнительно подтверждает наблюдаемое неравновесие по сцеплению между аллелями DRB1*0402 и DQB1*0302 (рис. 1B). Кроме того, аллели DQB1*0302 распространены в азиатских странах, таких как Китай и Япония [3, 9, 10].

Аллели HLA DQB1*0503 демонстрируют кластеризацию в Западной Европе, Северной и Южной Америке, а также в Южной и Восточной Азии (включая Индию, Пакистан, Китай и Японию) (рис. 1C). Сопоставимая картина распределения наблюдается для аллелей DRB1*1404 и DRB1*1401, что отражает неравновесие по сцеплению между аллелями DQB1*0503 и DRB1*14 (рис. 1D). Аллели DRB1*14 также присутствуют на Ближнем Востоке и в Бразилии [3, 4, 9].

Аллель HLA DRB1*0804 преимущественно встречается в популяциях Бразилии и Египта (рис. E). Аллели DRB1*0804 и DRB1*14 были зарегистрированы среди пациентов в Бразилии и Египте, но еще необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить связь аллелей HLA с пузырчаткой [3, 10, 11]. Эти исследования подчеркивают ключевые аспекты, участвующие в иммунных механизмах развития различных видов акантолитической пузырчатки. Таким образом, точная диагностика, классификация и целенаправленное лечение имеют решающее значение для оптимизации лечения пациентов.



Рис. 1. Ассоциации PV-HLA, зарегистрированные по странам

Примечание: значительное совпадение наблюдается между DRB1*0402 (A) и DQB1*0302 (B), поскольку ранее было показано, что эти аллели находятся в неравновесном сцеплении. DQB1*0503 (C) наблюдается во всем мире, но особенно концентрируется в Восточной и Южной Азии. DRB1*14 (D) наблюдается диффузно по всему Восточному полушарию, а также в Южной Америке. Наконец, DRB1*0804 (E) реже сообщался при PV, но был отмечен в Египте и Бразилии (<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1159351/full>).

Fig. 1. PV-HLA Associations Reported by Country

Note: significant overlap is seen between DRB1*0402 (A) and DQB1*0302 (B) as these alleles have previously been shown to be in linkage disequilibrium. DQB1*0503 (C) is seen throughout the world but is notably concentrated in Eastern and Southern Asia. DRB1*14 (D) is seen diffusely throughout the Eastern hemisphere as well as South America. Lastly, DRB1*0804 (E) has been more rarely reported in PV but has been noted in Egypt and Brazil (<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1159351/full>).

Существует несколько подтипов пузырчатки, включая вульгарную пузырчатку, листовидную пузырчатку, паранеопластическую пузырчатку, лекарственную пузырчатку и IgA-пузырчатку, каждый из которых имеет различный патогенез и клинические особенности. В то же время для всех них характерен положительный симптом Никольского, который демонстрирует отслоение кожи при небольшом давлении вблизи очагов поражения. Симптом Никольского может быть положителен также при синдроме Стивенса – Джонсона, синдроме Лайелла и при стафилококковом синдроме ошпаренной кожи, поэтому важно дифференцировать пузырчатку от данных заболеваний. Это патогномический диагностический маркер заболевания, связанный с образованием внутриэпидермальных пузырей, который используется наряду с другими лабораторными исследованиями [12–16].

Лабораторные исследования, включая гистопатологию, прямую/непрямую иммунофлюоресценцию и иммуноферментный анализ, играют решающую роль в подтверждении диагноза и определении конкретного подтипа пузырчатки. Биопсии пораженных участков кожи исследуют микроскопически для оценки характерных гистологических особенностей, таких как акантолиз (потеря межклеточной адгезии между кератиноцитами) и образование внутриэпидермальных пузырьков. Реакция прямой иммунофлюоресценции (РПИФ) образцов биопсии кожи позволяет визуализировать связанные с тканями аутоантитела в эпидермисе, обычно демонстрируя характерную картину межклеточного окрашивания из-за отложения IgG и/или компонентов комплемента вдоль поверхности эпидермальных клеток. Помимо РПИФ, для выявления циркулирующих аутоантител в сыворотке пациентов с подозрением на пузырчатку широко используются реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА) [17, 18]. РНИМ включает инкубацию сыворотки пациента с субстратом, содержащим нормальные срезы человеческой кожи или эпителиальной ткани, с последующим обнаружением связанных аутоантител с использованием флюоресцентно меченных вторичных антител. ИФА измеряет уровень специфических аутоантител в сыворотке крови против белков десмоглеина, целевых антигенов при пузырчатке [18, 19, 23].

Дифференциальная диагностика подтипов акантолитической пузырчатки основана на клинике и результате лабораторных исследований, включающих

Сводка клинико-лабораторных данных форм пузырчатки
Summary of the clinical and laboratory findings of the pemphigus group and variants

Форма пузырчатки (клиническая картина)	Клинический вариант	Антитело/ антиген	Акантолиз	Поражение слизистой	Локализация
ВП (болезненные пузыри и эрозии; симптомы дисфагии, охриплость голоса, раздражение влажных участков, диспареуния; ладони и подошвы не вовлечены)	Слизистая оболочка доминирует	IgG / Дсг 3	Супрабазальный	Да	СОПР встречается чаще
	Слизисто-кожный	IgG / Дсг 3 / Дсг 1	Супрабазальный	Да	Слизисто-кожные поражения
	Вегетирующая	IgG	Супрабазальный	Да	Слизистая оболочка и интертригинозные участки
ЛП (болезненные пузыри и эрозии)	Классическая	IgG / Дсг 1	Субкорнеальный	Нет	Себорейные участки, могут распространяться
	Эндемическая	IgG / Дсг 1	Субкорнеальный	Нет	Себорейные участки, могут распространяться
	Эритематозный	IgG, АНА / Дсг 1	Субкорнеальный	Нет	Себорейные участки + симптомы СКВ
	Герпетиформный	IgG / Дсг 1	Субкорнеальный	Нет	Туловище и проксимальные конечности
Лекарственная (ВП-подобная, ЛП-подобная)	Тип ВП	IgG / Дсг 3 / Дсг 1	ВП-подобный	Да	ВП-подобный
	Тип ЛП	IgG / Дсг 1	ЛП-подобный	Нет	ЛП-подобный

Окончание таблицы

ПНП (тяжелый мукозит сли- зистых оболочек и по- лиморфное поражение кожи с сопутствующи- ми злокачественными новообразованиями)	ПНП	IgG / Дсг 3 / Дсг 1 / Плакины*	Супрабазаль- ный	Да	Слизисто-кожные по- ражения
IgA (напряженные пузыри, которые переходят в прозрачные заполнен- ные жидкостью волды- ри; кожное проявление в виде везикул (81%), пустул (75%) и эритема- тозных кольцевидных бляшек (64%))	СПД	IgA / Дсг 1**	Субкорнеаль- ный	Редко	Сгибательные и интертригинозные участки
	ВНД	IgA / Дсг 1 / Дсг 3	Супрабазаль- ный	Редко	Сгибательные и интертригинозные участки

Примечания: IgG – иммуноглобулин G; Дсг – десмоглеин; АНА – антинуклеарное антитело; СКВ – системная красная волчанка; ВП – вульгарная пузырчатка; ЛП – листовидная пузырчатка; ПНП – паранеопластическая; ВНД – внутриэпидермальный нейтрофильный дерматоз; СПД – субкорнеальный пустулезный дерматоз; СОПР – слизистая оболочка полости рта; * семейство плакинов: плектин, ** десмоплакин I, десмоплакин II, BPAG1 – буллезный пемфигоид антиген 1, энвоплакин, периплакин.

гистопатологию и иммунофлюоресценцию. Сводка клинико-лабораторных данных по формам пузырчатки представлена в таблице [20]. Далее представлены основные клинические варианты акантолитической пузырчатки и ключевые аспекты их дифференциальной диагностики.

Вульгарная пузырчатка (ВП). Встречается чаще остальных форм, 100 случаев на 1 млн населения, преобладает среди женщин [2, 21, 22].

Клинические особенности: может протекать с поражением слизистых оболочек без вовлечения кожи или со слизисто-кожным поражением. ВП обычно проявляется болезненными эрозиями в полости рта и обширными вялыми пузырями на коже, часто поражающими кожу головы, лицо, туловище и конечности. Нередко наблюдается повреждение только слизистой оболочки. Ладони и подошвы не вовлекаются в патологический процесс.

Гистопатология: биопсия показывает супрабазальный акантолиз с внутриэпидермальными пузырями.

Иммунофлюоресценция: РПИФ выявляет межклеточное отложение IgG против десмоглеина-1 и десмоглеина-3 вдоль поверхности эпидермальных клеток [17, 21].

Листовидная пузырчатка (ЛП). Встречается реже ВП, 10 случаев на 1 млн населения, преобладает среди мужчин [3, 17, 20, 22, 23].

Клинические особенности: ЛП проявляется преимущественно в виде поверхностных вялых пузырей на коже, часто с себорейным распространением (лицо, волосистая часть головы, верхняя часть туловища). Слизистые оболочки не вовлекаются в патологический процесс.

Гистопатология: биопсия показывает субкорнеальный акантолиз с видом «когтя» из-за отслойки кератиноцитов в верхнем эпидермисе.

Иммунофлюоресценция: РПИФ выявляет межклеточное отложение IgG против десмоглеина-1.

Листовидная пузырчатка делится на классическую, эндемическую, эритематозную и герпетиформную [2, 20, 22, 24]. Классическая форма (син. Cazenave) листовидной пузырчатки характеризуется пузырями с вялой и тонкой покрывкой, которые чаще всего локализуются на себорейных участках кожи без вовлечения слизистых оболочек. Клиническая картина эндемической формы (син. бразильская, Fogo selvagem) схожа с классической формой, но отличается высокой частотой заболеваемости среди детей в Бразилии. Также исследования показывают, что укусы насекомых, точнее эндемических черных мух, повышают риск заболеваемости, согласно этому также были зарегистрированы групповые и семейные случаи этой формы пузырчатки [23]. Эритематозная пузырчатка (син. синдром Сенира – Ашера) – характерны чешуйчатые, покрытые корковыми эритематозными поражениями высыпания на коже лица, имитирующие дискоидную красную волчанку (ДКВ). Диагноз подтверждается лабораторно, где выявляются антитела против десмоглеина и антинуклеарные антитела (АНА). Герпетиформная пузырчатка характеризуется эритематозными и уртикариформными бляшками с везикулами и пустулами в зостериформном расположении, с наличием зуда. Гистопатология выявляет эозинофильный спонгиоз и субкорнеальные пустулы. Иммунологические результаты аналогичны листовидной пузырчатке [24].

Паранеопластическая пузырчатка (ПНП). Встречается очень редко, 1 случай на 1 млн населения, в равной степени поражает оба пола. Уровень смертности 90% [2, 25–28].

Клинические особенности: ПНП развивается на фоне основного злокачественного новообразования (например, неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз, болезнь Кастлемана и др.) и проявляется тяжелыми эрозиями слизистых оболочек, полиморфными поражениями кожи и внутренних органов [27, 28]. Основой для диагностики ПНП является хронический эрозивный и болезненный мукозит (постлучевое и постхимиотерапевтическое эрозивное или язвенно-некротическое поражение слизистых оболочек), без этой ключевой клинической особенности диагноз не может быть выставлен.

Гистопатология: биопсия выявляет супрабазиллярный акантолиз с некрозом кератиноцитов, пограничный дерматит и лихеноидное воспаление, часто со смешанным воспалительным инфильтратом.

Иммунофлюоресценция: прямая иммунофлюоресценция выявляет отложение IgG против десмоглеина-1, десмоглеина-3 и семейства плакинов.

Пузырчатка IgA. Клинические особенности: IgA-пузырчатка включает два подтипа: внутриэпидермальный нейтрофильный дерматоз (ВНД) и субкорнеальный пустулезный дерматоз (СПД). ВНД проявляется в виде везикул (81%), пустул (75%) и кольцевидных бляшек (64%), тогда как СПД больше проявляется в виде поверхностных пустул. Чаще всего локализуются на сгибательных участках и в складках [20, 29, 30].

Гистопатология: внутриэпидермальный нейтрофильный тип характеризуется воспалительными инфильтратами преимущественно по всей или нижней части дермы. Напротив, при субкорнеальном подтипе пустулезного дерматоза отмечается повышенная интенсивность антител IgA в верхней поверхности эпидермиса. Характерен акантолиз с массивной нейтрофильной инфильтрацией.

Иммунофлюоресценция: РПИФ демонстрирует межклеточное или субкорнеальное отложение IgA против десмоглеина-1, десмоглеина-3 и десмоколлина [29].

Лекарственная пузырчатка. Клинические особенности: этот вид пузырчатки развивается как реакция на некоторые лекарства и вызывает образование пузырей и эрозий, сходных с другими формами пузырчатки. Наиболее частая причина лекарственной пузырчатки – тиоловая группа препаратов (например, пеницилламин, ингибиторы АПФ). Тиол-индуцированная пузырчатка обычно проявляется как лекарственно-индуцированная листовидная пузырчатка, тогда как нетиоловые препараты с большей вероятностью вызывают лекарственно-индуцированную вульгарную пузырчатку.

Гистопатология: результаты биопсии аналогичны результатам биопсии других подтипов пузырчатки, демонстрируя акантолиз и внутриэпидермальные пузыри.

Иммунофлюоресценция: прямая иммунофлюоресценция демонстрирует межклеточное отложение IgG против десмоглеинов, аналогичное вульгарной и листовидной пузырчатке [31].

В дополнение к вышеуказанным формам пузырчатки существует также пузырчатка беременных, неонатальная пузырчатка, вегетирующая пузырчатка, смешанная IgG/IgA пузырчатка и т. д. [32–35].

Из-за редкости буллезных дерматозов на постановку диагноза пузырчатки у пациентов могут уйти месяцы, в течение которых многие проходят лечение от других заболеваний у других специалистов (стоматолог, аллерголог и др.). Ведение пациентов с пузырчаткой поручается врачам-дерматологам, имеющим опыт лечения буллезных заболеваний. Пациенты с пузырчаткой находятся под постоянным динамическим наблюдением врача-дерматовенеролога и смежных специалистов, кратность посещения врача-дерматовенеролога зависит от степени тяжести пузырчатки и суточной дозы ГКС-терапии; пузырчатка классифицируется по степени тяжести на три степени: легкая ($PDAI \leq 15$), средняя ($PDAI > 15$ и < 45) и тяжелая ($PDAI > 45$). Для оценки тяжести используются различные показатели, в том числе индекс площади поражения пузырчаткой (PDAI) и индекс тяжести аутоиммунного пузырчатого заболевания (ABSIS). Клиническое обследование и мониторинг лабораторных данных проводится в среднем 1 раз в 3–6 месяцев. При локализованных формах пузырчатки диагностические оценки и клиническое наблюдение могут проводиться как в больнице, так и амбулаторно. Однако в тяжелых случаях первоначальное лечение требует госпитализации до тех пор, пока процесс заболевания не будет взят под контроль. Эффективность лечения оценивается по следующим показателям: отсутствие новых высыпаний, заживление эрозий, улучшение качества жизни и достижение устойчивой ремиссии.

Первоначальная оценка при подозрении на пузырчатку должна быть направлена на выявление признаков и симптомов (указанных выше), которые подтверждают диагноз. Лечение проводится согласно протоколу МЗ РК № 188 2023 г. (стероиды, системные и селективные иммунодепрессанты). Системные глюкокортикостероиды (ГКС) являются основным средством лечения пузырчатки и могут применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами. После достижения значительного терапевтического эффекта, такого как прекращение образования новых пузырей и активное заживление существующих эрозий, лечение переходит к следующей стадии. Эта стадия включает постепенное и медленное снижение дозы преднизолона до 20–30 мг в день в течение нескольких месяцев. Когда доза достигает 20 мг в день, переходят к третьей стадии терапии, которая предполагает

дальнейшее снижение дозы системных ГКС. Обычно в течение 8 недель прекращают прием одной четверти таблетки преднизолона, а за 12–18 недель достигают поддерживающей дозы 6,25–3,75 мг в день. Такой подход помогает предотвратить рецидив заболевания в период снижения дозы. Госпитализация необходима в случае рецидива или прогрессирования заболевания во время лечения.

Иммунодепрессанты (азатиоприн, микофеноловая кислота, метотрексат) применяются для повышения эффективности терапии системными ГКС и уменьшения их курсовой дозы, особенно у пациентов с повышенным риском тяжелых побочных эффектов от кортикостероидов. Также препаратом выбора является генно-инженерный биологический препарат – ритуксимаб. Рекомендован в виде монотерапии в качестве препарата первой линии пузырчатки у пациентов с абсолютными противопоказаниями к системным стероидам. Адъювантная местная терапия, включая местные кортикостероиды (класс III, IV), может принести дополнительную пользу. Также важно детально проинформировать пациента о правилах ухода за кожей и о необходимости приверженности терапии для сохранения стойкой ремиссии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разные формы и варианты подчеркивают сложность и разнообразие акантолитической пузырчатки, а также необходимость точной диагностики, классификации и персонализированных подходов к лечению, основанных на конкретном подтипе и клинических характеристиках, наблюдаемых у каждого пациента. В дальнейшем необходимо объединить и скоординировать усилия для сбора более полных и глобальных наборов данных. Это поможет преодолеть текущие проблемы в изучении того, как этническая принадлежность, генетический фон, географическое положение и факторы окружающей среды влияют на риск и проявление заболеваний. Используя эти технологии, мы можем рассчитывать на лучшее понимание механизмов и изменчивости заболеваний, что будет способствовать разработке усовершенствованных генетических и иммунологических исследований и приведет к более эффективным стратегиям профилактики и лечения пузырных дерматозов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Malik A, Tupchong S, Huang S, et al. An Updated Review of Pemphigus Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1080. Published 2021 Oct 9. doi: 10.3390/medicina57101080
2. Fernández-Avila D, Charry-Anzola L, González-Cardona L. Prevalence of pemphigus in Colombia from 2013 to 2017 according to data from the National Health Registry. *An Bras Dermatol*. 2022;97(4):523–526. doi: 10.1016/j.abd.2021.01.005
3. Rosi-Schumacher M, Baker J, Waris J, et al. Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Front Immunol*. 2023;14:1159351. Published 2023 Apr 25. doi: 10.3389/fimmu.2023.1159351
4. A. Karim Ahmed, Yunis E.J., Khatri K., Wagner R.L., Notani G., Awdeh Z., et al. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. 1990;87(19):7658–62.
5. Mobini N, Yunis E.J., Alper C.A., Yunis J.J., Delgado J.C., Yunis D.E., Firooz A., Dowlati Y., Bahar K., Gregersen P.K., Ahmed A.R. Identical MHC markers in non-Jewish Iranian and Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris: possible common central Asian ancestral origin. *Human immunology*. 1997;57(1):62–7.
6. Krain L.S., Terasaki P.I., Newcomer V.D., Mickey M.R. Increased frequency of HL-A10 in pemphigus vulgaris. *Archives of dermatology*. 1973;108(6):803–5.
7. Haase O., Alneebari R., Eldarouti M.A., Abd El Hady M., Dorgham D., El-Nabarawy E., El Din Mahmoud S.B., Mosaad El Sayed H., Darwish M., Abbas F., Salah S. Association with HLA-DRB1 in Egyptian and German pemphigus vulgaris patients. *Tissue Antigens*. 2015;85(4):283–6.
8. Koc C.K., Sallakci N., Akman-Karakas A., Alpsoy E., Yegin O. Human leukocyte antigens class I and class II in patients with pemphigus in southern Turkey. *International journal of dermatology*. 2013;52(1):53–8.
9. Loiseau P., Lecleach L., Prost C., Lepage V., Busson M., Bastuji-Garin S., Roujeau J.C., Charron D. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Journal of autoimmunity*. 2000;15(1):67–73.

10. Svecova D, Parnicka Z, Pastyrkova L, Urbancek S, Luha J, Buc M. HLA DRB 1* and DQB 1* alleles are associated with disease severity in patients with pemphigus vulgaris. *International journal of dermatology*. 2015;54(2):168–73.
11. Gil J.M., Weber R., Rosales C.B., Rodrigues H., Sennes L.U., Kalil J., Chagury A., Miziara I.D. Study of the association between human leukocyte antigens (HLA) and pemphigus vulgaris in Brazilian patients. *International journal of dermatology*. 2017;56(5):557–62.
12. Maity S., Banerjee I., Sinha R., et al. Nikolsky's sign: A pathognomic boon. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(2):526–530. Published 2020 Feb 28. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_889_19
13. Urbano F.L. Nikolsky's sign in autoimmune skin disorders. *Hosp Physician*. 2001;37(1):23–4.
14. Sachdev D. Sign of Nikolskiy & related signs. *Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology*. 2003;69:243–4.
15. Seshadri D., Kumaran M.S., Kanwar A.J. Acantholysis revisited: Back to basics. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2013;79:120.
16. Salopek T.G. Nikolsky's sign: is it 'dry' or is it 'wet'? *British Journal of Dermatology*. 1997;136(5):762–7.
17. Schmidt E., Zillikens D. Pemphigus: A comprehensive review on pathogenesis, clinical presentation and novel therapeutic approaches. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32(1):30–40. doi: 10.1007/s12016-006-0018-6
18. Sato J., Kodera M., Sato M., Imafuku S. Laboratory diagnosis of pemphigus: Direct and indirect immunofluorescence tests. *Dermatol Sin*. 2019;37(3):121–125. doi: 10.1016/j.dsi.2018.07.002
19. Giurdanella F., Diercks G.F., Jonkman M.F., Pas H.H. Laboratory diagnosis of pemphigus: direct immunofluorescence remains the gold standard. *British Journal of Dermatology*. 2016;175(1):185–6.
20. Hans-Filho G., Aoki V., Bittner N., et al. Fogo selvagem: endemic pemphigus foliaceus. *An Bras Dermatol*. 2018;93(5):638–650. doi: 10.1590/abd1806-4841.20188235
21. Porro A., Seque C., Ferreira M., Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):264–278. Published 2019 Jul 29. doi: 10.1590/abd1806-4841.20199011
22. Lepe K., Yarrarapu S.N.S., Zito P.M. *Pemphigus Foliaceus* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499829/>
23. Aoki V., Sousa Jr J.X., Fukumori L.M., Périco A.M., Freitas E.L., Oliveira Z.N. Direct and indirect immunofluorescence. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2010;85:490–500.
24. Karray M., Badri T. *Pemphigus Herpetiformis* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482415/>
25. Kappius R.H., Ufkes N.A., Thiers B.H. *Paraneoplastic Pemphigus* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546694/>
26. Svoboda S.A., Huang S., Liu X., Hsu S., Motaparthy K. Paraneoplastic pemphigus: revised diagnostic criteria based on literature analysis. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2021;48(9):1133–8.
27. Lee S.E., Kim S.C. Paraneoplastic pemphigus. *Dermatologica Sinica*. 2010;28(1):1–4.
28. Nikolskaia O., Nousari C.H., Anhalt G.J. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease. *British Journal of Dermatology*. 2003;149(6):1143–51.
29. Aslanova M., Yarrarapu S., Zito P. *IgA Pemphigus* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519063/>
30. Hegazy S., Bouchouicha S., Khaled A., Laadher L., Kallel Sellami maryem, Zeglaoui F. IgA pemphigus showing IgA antibodies to desmoglein 1 and 3. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2016;6(4).
31. Pile H., Yarrarapu S., Crane J. *Drug Induced Pemphigus* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499864/>
32. Fong M., Gandhi G.R., Gharbi A., Hafi W. *Pemphigoid Gestationis* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470287/>
33. Panko J., Florell S., Hadley J., et al. Neonatal pemphigus in an infant born to a mother with serologic evidence of both pemphigus vulgaris and gestational pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(6):1057–1062. doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.025
34. Messersmith L., Krauland K. *Pemphigus Vegetans* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545229/>
35. Lane N., Parekh P. IgG/IgA Pemphigus. *The American Journal of Dermatopathology*. 2014;36(12):1002–4.