

The frequency of neurological and psychological disorders in patients with bullous pemphigoid

Faegheh Sheikhalizadeh Nobar ¹, Yalda Sattari Aqjeh Kohl ²

¹ Assistant Professor, Department of Dermatology, Tabriz University of Medical Sciences (Corresponding Author)

² Department of Dermatology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received:

14 March 2025

Revised:

22 April 2025

Accepted:

30 April 2025

Available online:

26 May 2025

Keywords:

Bullous Pemphigoid,
Neurological Diseases,
Psychological Diseases,
Stroke, Depression

Abstract

Background & Aims: Bullous pemphigoid is the most common autoimmune blistering skin disease, primarily affecting the elderly, and has been associated with neurological and psychological comorbidities. This study aimed to investigate the prevalence of these disorders in patients with bullous pemphigoid and explore the potential relationship between bullous pemphigoid and neurological/psychological diseases.

Materials & Methods: This was a retrospective cross-sectional analytical study involving 100 patients with bullous pemphigoid admitted to Sinai Hospital in Tabriz over a ten-year period (2012–2022). Data were extracted from patient records and analyzed using SPSS software.

Results: The mean age of the patients was 73.12 years. Forty-two percent (42%) were male, and 58% were female. Sixty-seven percent (67%) had at least one neurological or psychological disorder. The most common neurological disease was stroke (26%), while the least common was Parkinson's disease (1%). Depression was observed in 15% of patients.

Conclusion: The findings indicate a high prevalence of neurological and psychological disorders in patients with bullous pemphigoid. Early diagnosis and management of these comorbidities may improve patients' quality of life.

How to cite this article: Sheikhalizadeh Nobar F, Sattari Aqjeh Kohl Y. The frequency of neurological and psychological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Studies in Medical Sciences*. 2025;36(1):1-12. (Persian)

*Corresponding Author; Email: faeghehsheikhalizadeh@gmail.com Tel: +984135498236



This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copying and redistributing the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

Extended Abstract

Background

Bullous Pemphigoid (BP) is a chronic debilitating autoimmune blistering disease that mainly affects the elderly. BP is caused by autoantibodies against structural hemidesmosomal proteins (BP180 and BP230) at the dermal-epidermal junction, which results in tense skin blisters and severe itching. Up until recently, most focus related to BP has been on the cutaneous manifestations; however, recent evidence is emerging to suggest that BP may be linked to central nervous system (CNS) conditions. Prior research has shown a higher prevalence of neurological conditions (e.g. stroke, dementia, Parkinson's disease, multiple sclerosis (MS) and Alzheimer disease) in patients with BP. Additionally, the psychological burden of BP and the disease cruelties associated with a persistent disease, unbearable itch and negative health-related quality of life predispose BP patients to psychological disorders (e.g. depression and anxiety). The proposed mechanisms of the connection between BP and the nervous system have included shared antigens (e.g., BP180 is expressed in both the skin and the neurons), chronic systemic inflammation and immune cross-reactivity. With the potential significance of these comorbidities, and the lack of data in the Iranian population, the purpose of this study was to assess the frequency of neurological and psychological disorders among Iranian patients with BP, and to investigate characteristics associated with neurological and psychological disorders.

Methods

This retrospective, analytical cross-sectional study was conducted at Sina Educational and Therapeutic Center in Tabriz. All patients (N=100) with a confirmed diagnosis of Bullous Pemphigoid (based on clinical criteria and Direct Immunofluorescence [DIF] results documented in medical records) who were hospitalized at this center between October 2012 and October 2022

were included using a census sampling method. Patients under 20 years old, pregnant, critically ill, receiving specific analgesics or antibiotics, or with a primary diagnosis other than BP were excluded. Demographic data (age, gender), BP characteristics (duration of illness, annual frequency and duration of hospitalization), and history of specific neurological disorders (stroke, Alzheimer's, Parkinson's, MS, dementia, seizure) and psychological disorders (depression) were collected through meticulous review of medical records. Diagnoses of these comorbidities were verified based on documented notes by relevant specialists and supporting evidence (e.g., imaging, psychometric results). In cases of data deficiency, supplementary telephone follow-ups were conducted with the patient or a first-degree relative, adhering to ethical principles and obtaining implicit consent; direct questioning about disease associations was avoided to minimize recall bias. The time interval between BP diagnosis and the diagnosis of comorbidities was also recorded.

Results

Of the 100 patients studied, 58 (58%) were female and 42 (42%) were male. The overall mean age was 73.12 years (females: 73.77, males: 72.21), with 81% of patients being over 60 years old. The primary finding revealed that at least 67% of patients (n=67) had at least one concomitant neurological or psychological disorder. The overall prevalence of these comorbidities was significantly higher in women (77.58%) compared to men (52.38%). The most frequent comorbidities included stroke (26%), depression (15% - with a markedly higher prevalence in women: 22.41% vs. 4.76% in men), Alzheimer's disease (10%), dementia (10%), and MS (5%). Parkinson's disease was observed in only one female patient (1.72%), and no cases of seizures were reported. Among patients with comorbidities, the majority (73.13%) were hospitalized

only once per year due to BP; however, patients with MS required hospitalization 2-3 times per year on average. The duration of each hospital stay was consistently around one week for all patients with comorbidities, regardless of the disorder type. In most cases (approx. 80% of women and all men), patients had BP for less than 15 years before developing a neurological or psychological disorder. Temporal analysis indicated that BP diagnosis always preceded these comorbidities; the shortest interval was for stroke (mean 1 year post-BP), and the longest was for depression and Parkinson's disease (mean 7 years post-BP). Intermediate intervals were observed for MS (3 years), Alzheimer's disease (5 years), and dementia (6 years).

Conclusion

This study provides results that confirm a high prevalence of Bullous Pemphigoid among both the elderly and female populations of the study cohort. Indeed, the results demonstrated co-morbidity with neurological and psychological disorders (67%) to be significant. These findings argue strongly for a pathophysiological association potentially due to broad antigens (BP180), systemic inflammation, or cross-reactivity of vaccines/immune programming. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8487693/>) The comparatively higher prevalence of depression among women with BP may also reflect gender-specific disease-related impacts or psychosocial factors. The higher frequency of hospitalizations occurring in BP patients with MS may reflect higher severity of disease or potentially higher complexity and/or interaction of immunological factors in BP patients with MS. Notably, the findings that co-morbidities tend to occur years after BP onset, and that there is a distinct temporal pattern for different

disorders (e.g. stroke tends to occur first, with depression later) suggest that BP may act as a risk factor or trigger, or shared pathological processes may progress at different rates. These findings suggest the importance of regularly screening BP patients for neurological and psychological symptoms, as well as following patients with specific neurological disorders for the onset of BP. Integrated management is essential for reducing the burden of these and all co-morbidities experienced by patients, as well as improving their quality of life. Although the present study faces limitations due to its retrospective design, reliance on record data, single-center nature, and incomplete control of confounding factors, it provides important evidence regarding the burden of neurological and psychological disorders in Iranian BP patients and sets the stage for future research aimed at uncovering precise mechanisms and developing targeted therapeutic strategies.

Authors' Contributions

All authors reviewed the final article.

Data Availability

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

Conflict of Interest

The authors declared no conflict of interest.

Ethical Statement

This study was conducted in accordance with the ethical principles and approval of the Ethics Committee of Tabriz University of Medical Sciences, with the ethics code IR.TBZMED.REC.1403.575.

Funding/Support

This study was conducted without any financial support.

بررسی فراوانی اختلالات نورولوژیک و سایکولوژیک در بیماران مبتلا به بیماری بولوس پمفیگوئید

فائقه شیخ عزیزاده نوبر^۱ , یلدا ستاری آقجه کهل^۲^۱ استادیار، دکتری تخصصی بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)^۲ دکتری تخصصی بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: بیماری بولوس پمفیگوئید شایع‌ترین بیماری تاولی خودایمنی پوستی است که در افراد مسن رخ می‌دهد و می‌تواند با بیماری‌های نورولوژیک و سایکولوژیک همراه باشد. در نتیجه هدف این مطالعه، بررسی میزان شیوع این اختلالات در بیماران مبتلا به بولوس پمفیگوئید و بررسی ارتباط احتمالی بولوس پمفیگوئید با بیماری‌های نورولوژیک و سایکولوژیک است.

مواد و روش کار: این پژوهش یک مطالعه گذشته‌نگر مقطعی تحلیلی است که در آن ۱۰۰ بیمار مبتلا به بولوس پمفیگوئید بستری شده در بیمارستان سینای تبریز طی یک دوره ده‌ساله (۱۳۹۱-۱۴۰۱) بررسی شدند. داده‌ها از پرونده‌های بیماران استخراج و با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران ۷۳.۱۲ سال بود. ۴۲ درصد بیماران مرد و ۵۸ درصد زن بودند. از بین کل بیماران، ۶۷ درصد به یکی از اختلالات نورولوژیک یا سایکولوژیک مبتلا بودند. شایع‌ترین بیماری نورولوژیک سکتة مغزی (۲۶ درصد) و کمترین میزان ابتلا مربوط به بیماری پارکینسون (۱ درصد) بود. همچنین، افسردگی در ۱۵ درصد از بیماران مشاهده شد.

بحث و نتیجه‌گیری: یافته‌ها حاکی از شیوع بالای اختلالات نورولوژیک و سایکولوژیک در بیماران مبتلا به بولوس پمفیگوئید است. تشخیص و مدیریت زودهنگام این اختلالات می‌تواند به بهبود کیفیت زندگی بیماران کمک کند.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله

تاریخ دریافت:

۱۴۰۳/۱۲/۲۴

تاریخ بازنگری:

۱۴۰۴/۰۲/۰۲

تاریخ پذیرش:

۱۴۰۴/۰۲/۱۰

تاریخ انتشار:

۱۴۰۴/۰۳/۰۵

کلیدواژه‌ها

بولوس پمفیگوئید،

بیماری‌های نورولوژیک،

بیماری‌های سایکولوژیک،

سکتة مغزی، افسردگی

مقدمه

تشکیل تاول‌ها (آغاز می‌شود که اغلب شامل خارش شدید و ضایعات کهمیری شکل یا اریتماتوز است. پس‌ازاین مرحله، تاول‌های سفت و پر از مایع، که معمولاً غیرهموراژیک و مقاوم در برابر پارگی هستند، روی سطح پوست ظاهر می‌شوند. شایع‌ترین مناطق درگیری شامل شکم، ران‌ها، بازوها و سطوح فلکسوری (مانند چین‌های بدن) است، اما مخاط‌ها (دهان، چشم و دستگاه تناسلی) معمولاً کمتر درگیر می‌شوند (۳). بولوس پمفیگوئید به‌عنوان یک بیماری اتوایمیون ناشی از تعاملات پیچیده‌ای بین عوامل ژنتیکی و محیطی شناخته شده است. برخی از عوامل خطرزا که ممکن است در بروز این بیماری نقش داشته باشند، عبارت‌اند از: سن بالا (معمولاً افراد بالای ۶۰ سال)، سابقه بیماری‌های نورولوژیک مانند سکتة مغزی، پارکینسون،

بولوس پمفیگوئید یک بیماری خودایمنی تاولی مزمن است که عمدتاً در افراد مسن دیده می‌شود. این بیماری با تشکیل تاول‌های سفت و زیر اپیدرمی در سطح پوست همراه است و ناشی از تولید اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه اجزای خاصی از همی‌دسموزوم‌ها (ساختارهای اتصال‌دهنده بین اپیدرم و درم) است (۱). مهم‌ترین پروتئین‌های هدف در این بیماری، BP180 (کلاژن نوع XVII) و BP230 هستند که نقش مهمی در اتصال سلول‌های اپیدرمی به غشای پایه دارند. تخریب این پروتئین‌ها توسط سیستم ایمنی منجر به جدا شدن اپیدرم از درم و ایجاد تاول‌های سفت و پر از مایع می‌شود (۲). این بیماری با یک دوره اولیه پره‌بولوس (پیش از

آلزایمر و مولتیپل اسکلروزیس (MS) مصرف برخی داروها مانند دیورتیک‌های تیازیدی، مهارکننده‌های DPP-4 (مثل سیتاگلیپتین)، مهارکننده‌های ایمنی و برخی آنتی‌بیوتیک‌ها و عفونت‌های ویروسی و دیگر محرک‌های سیستم ایمنی (۴). مطالعات نشان داده‌اند که بیماران مبتلا به بولوس پمفیگوئید به‌طور قابل‌توجهی بیشتر در معرض ابتلا به اختلالات نورولوژیک قرار دارند (۵). این ارتباط ممکن است به دلیل وجود آنتی‌ژن‌های مشترک بین غشای پایه پوست و سلول‌های سیستم عصبی مرکزی باشد (۶). برای مثال، پروتئین BP180 که در پوست نقش ساختاری دارد، در سیستم عصبی نیز بیان می‌شود. احتمالاً به همین دلیل، در بیمارانی که دچار آسیب‌های نورولوژیک هستند، احتمال تولید اتوانتی‌بادی علیه این پروتئین افزایش می‌یابد (۷). علاوه بر مشکلات نورولوژیک، بیماران مبتلا به بولوس پمفیگوئید ممکن است دچار افسردگی، اضطراب، و اختلالات سازگاری شوند (۸). این مسئله می‌تواند به علت تأثیر مزمن بیماری، خارش شدید، محدودیت‌های حرکتی ناشی از زخم‌های پوستی، و کاهش کیفیت زندگی باشد (۹). همچنین، التهاب سیستمیک ناشی از بیماری ممکن است بر سیستم عصبی تأثیر گذاشته و موجب تغییرات نوروبیولوژیک مرتبط با افسردگی شود (۱۰). در نتیجه هدف این مطالعه، بررسی میزان شیوع این اختلالات در بیماران مبتلا به بولوس پمفیگوئید و بررسی ارتباط احتمالی بولوس پمفیگوئید با اختلالات نورولوژیک و سایکولوژیک است. اهمیت این بررسی در روشن ساختن میزان بار این بیماری‌های همراه در جمعیت بیماران ایرانی مبتلا به BP و تأکید بر لزوم غربالگری و مدیریت فعال این اختلالات برای بهبود کیفیت زندگی و پیش‌آگهی بیماران نهفته است.

روش کار

این مطالعه از نوع مقطعی تحلیلی گذشته‌نگر است که حجم نمونه ۱۰۰ نفر بوده و این حجم نمونه به‌صورت تمام شماری در یک بازه‌ی زمانی معین از یک مجموعه یا زیرمجموعه مشخص انتخاب شده است. یعنی تمام بیماران مبتلا به بولوس پمفیگوئید بستری‌شده در بیمارستان سینا تبریز از مهر سال ۱۳۹۱ تا مهر سال ۱۴۰۱ انتخاب شده که جمعاً ۱۰۰ نفر بودند. جهت وارد نمودن بیمار در مطالعه‌ی فعلی، ۲ شرط در نظر گرفته شده است:

• ابتلا به بولوس پمفیگوئید بطوریکه که بیماری با نظر پزشک متخصص پوست تأیید شده است و مدرکی دال بر صحت این تشخیص در پرونده وجود دارد. تأیید تشخیص بر اساس بررسی یافته‌های حاصل از ایمونوفلورسانس مستقیم (DIF) که در پرونده بیماران بود، تأیید شد.

• بیمار در بازه زمانی ابتدای مهر سال ۱۳۹۱ الی انتهای مهر ۱۴۰۱ در مرکز آموزشی-درمانی سینا با تشخیص بیماری بولوس پمفیگوئید بستری شده باشد. در صورت وجود هر یک از این شرایط، بیمار از مطالعه حذف شد:

• بیمارانی که تحت درمان با داروهای ضد درد و آنتی‌بیوتیک‌ها هستند

• بیماران بدحال

• بیماران باردار

• بیماران کمتر از ۲۰ سال

• بیمارانی که طبق مدارک موجود در پرونده تشخیصی جز بولوس پمفیگوئید برایشان مطرح شده بود (ازجمله سایر بیماری‌های خودایمنی جلدی)

• بیمارانی که بستری آن‌ها به هر علتی به‌جز بولوس پمفیگوئید بوده است

در این مطالعه، اطلاعات مربوط به ابتلا به اختلالات نورولوژیک (ازجمله سکتة مغزی، آلزایمر، پارکینسون، مولتیپل اسکلروزیس، دمانس، تشنج) و سایکولوژیک (شامل افسردگی) از دو طریق جمع‌آوری شد:

۱. بررسی پرونده‌های پزشکی: برای تشخیص اختلالات نورولوژیک و سایکولوژیک به مستندات ثبت‌شده در پرونده پزشکی بیماران استناد شد. این تشخیص‌ها بر اساس گزارش‌های بالینی متخصصان مربوطه (مانند نورولوژیست و روان‌پزشک) در پرونده ثبت شده بودند و فقط در مواردی موردپذیرش قرار گرفتند که ذکر تخصص پزشک مربوطه و یا مستندات تشخیصی معتبر (مانند تصویربرداری مغز، نتایج روان‌سنجی یا نسخه‌نویسی‌های اختصاصی مرتبط با اختلالات روان‌پزشکی) موجود بود.

۲. تماس تلفنی تکمیلی (در صورت نیاز): در مواردی که داده‌ها در پرونده ناقص یا مبهم بودند، با رعایت اصول اخلاقی و اخذ رضایت ضمنی، تماس تلفنی با بیمار یا یکی از بستگان درجه‌یک برقرار شد. در ابتدای تماس این جمله ذکر شد که: "شما حق دارید از در اختیار قرار دادن هریک از اطلاعات مورد پرسش خودداری کنید." در شرایطی که تماس پاسخ داده نشده یا پاسخ‌ها توسط فرد غیرمطمئن (غیر از خود فرد یا اعضای خانواده درجه ۱) ارائه شده باشد، داده‌های مربوط به پرسش‌ها در آن بیمار مبهم قلمداد شده و از آنالیز داده‌ها حذف شد. جهت حذف سوگرایی یادآوری تا حد امکان، از پرسش تلفنی درباره احتمال همراهی بولوس پمفیگوئید با بیماری‌های نورولوژیک و سایکولوژیک امتناع گردیده و در مصاحبه‌ی تلفنی صرفاً به پرسش درباره‌ی علائم و نام و درمان بیماری‌های نورولوژیک بعد

ترخيص و يا در لحظه‌ی مصاحبه كماكن وجود داشتند، اكتفا گرديد.

مطالعه بر اساس چند متغير انجام گرفت كه متغيرها به شرح ذيل بودند:

۱: جنس

۲: سن

۳: تعداد بستري در بيمارستان در طي يك سال به علت بولوس پمفيگوئيد

۴: طول مدت بستري در بيمارستان در هر بار بستري به علت بولوس پمفيگوئيد

۵: مدت سال ابتلا به بيماري بولوس پمفيگوئيد

۶: فاصله زماني بين بيماري بولوس پمفيگوئيد و اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك

يافته‌ها

در بازه زماني ۱۰ ساله ۱۰۰ بيمار با تشخيص تأييدشده‌ی بولوس پمفيگوئيد بستري شده‌اند كه ميانگين سني اين ۱۰۰ نفر ۷۳.۱۲ بوده كه ۴۲ نفر (۴۲ درصد) آن‌ها مرد با ميانگين سني ۷۲.۲۱ و ۵۸ نفر (۵۸ درصد) آن‌ها زن با ميانگين سني ۷۳.۷۷ محاسبه شد. در اين مطالعه ۸۱ نفر (۸۱ درصد) بالای ۶۰ سال سن و ۱۳ نفر (۱۳ درصد) بين ۴۰ تا ۶۰ سال سن و ۶ نفر (۶ درصد) بين ۲۰ تا ۴۰ سال سن داشتند. بنابر اين مي‌توان گفت بيماري بولوس پمفيگوئيد در افراد مسن شايع‌تر است.

از ۱۰۰ نفر حداقل ۶۷ نفر (۶۷ درصد) به يكي از اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك مبتلا بودند. از بين ۴۲ نفر (۱۰۰ درصد) مرد در اين مطالعه ۱۱ نفر (۲۶.۱۹ درصد) مبتلا به سكتة مغزي، ۴ نفر (۹.۵۲ درصد) مبتلا به آلزایمر، ۳ نفر (۷.۱۴ درصد) مبتلا به دمانس، ۲ نفر (۴.۷۶ درصد) مبتلا به ام‌اس و ۲ نفر (۴.۷۶ درصد) مبتلا به افسردگي بودند و ۲۰ نفر (۴۷.۶۱ درصد) هيچ‌يك از بيماري‌هاي فوق را نداشتند. همچنين هيچ‌كدام از مردان به پارکینسون و تشنج مبتلا نبودند.

از بين ۵۸ نفر (۱۰۰ درصد) زن در اين مطالعه ۱۵ نفر (۲۵.۸۶ درصد) مبتلا به سكتة مغزي، ۶ نفر (۱۰.۳۴ درصد) مبتلا به آلزایمر، ۷ نفر (۱۲.۰۶ درصد) مبتلا به دمانس، ۳ نفر (۵.۱۷ درصد) مبتلا به ام‌اس، ۱۳ نفر (۲۲.۴۱ درصد) مبتلا به افسردگي و ۱ نفر (۱.۷۲ درصد) مبتلا به پارکینسون بودند. ۱۳ نفر (۲۲.۴۱ درصد) هيچ‌يك از بيماري‌هاي فوق را نداشتند و همچنين هيچ‌كدام از زنان به تشنج مبتلا نبودند.

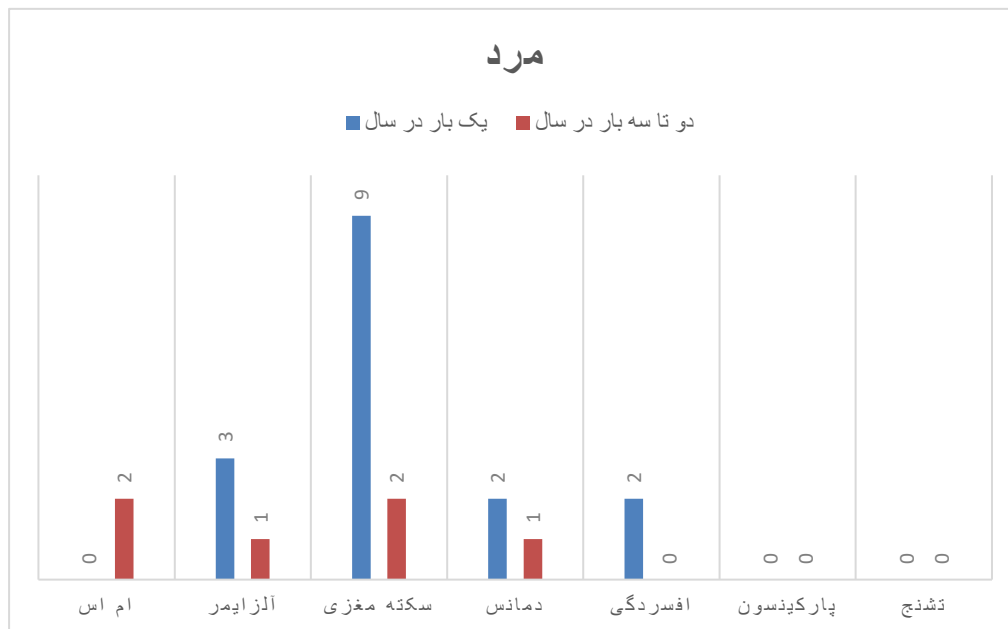
از ۵۸ نفر زن ۴۵ نفر (۷۷.۵۸ درصد) حداقل به يكي از اختلالات

نورولوژيك و يا سايكولوژيك مبتلا بودند و از ۴۲ نفر مرد ۲۲ نفر (۵۲.۳۸ درصد) حداقل به يكي از اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك مبتلا بودند.

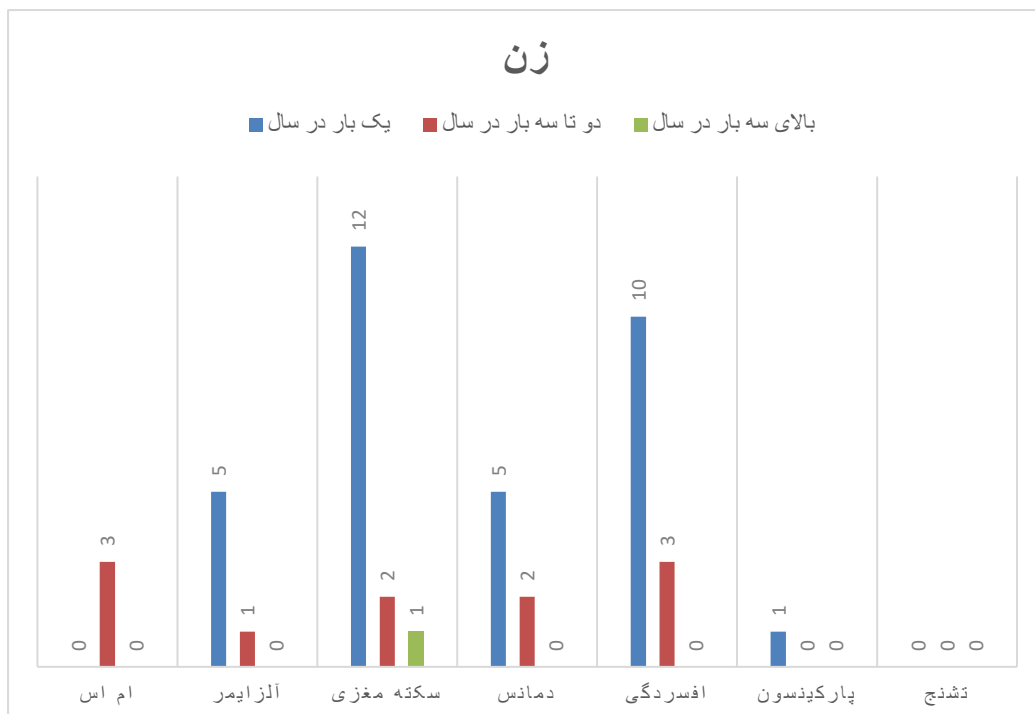
از ۱۰۰ نفر حجم نمونه حداقل ۶۷ نفر (۶۷ درصد) به يكي از اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك مبتلا بودند كه از بين اين ۶۷ نفر ۴۹ نفر (۷۳.۱۳ درصد) حداقل يك‌بار در سال به دليل بولوس پمفيگوئيد در بيمارستان بستري بودند و ۱۷ نفر (۲۵.۳۷ درصد) حداقل دو تا سه بار در سال به دليل بولوس پمفيگوئيد در بيمارستان بستري بودند و ۱ نفر (۱.۴۹ درصد) حداقل بالاي سه بار در سال به دليل بولوس پمفيگوئيد در بيمارستان بستري بود. بنابر اين اكثر مبتلايان به بيماري‌هاي فوق فقط يك‌بار در سال به دليل بيماري بولوس پمفيگوئيد در بيمارستان بستري بودند و تعداد كمي از مبتلايان به اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك دو تا سه بار در سال به دليل بيماري بولوس پمفيگوئيد بستري بودند و مي‌توان گفت تقريباً هيچ بيمار مبتلا به اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك بيشتر از سه بار در سال به دليل بيماري بولوس پمفيگوئيد در بيمارستان بستري نشده است (نمودار ۱ و نمودار ۲). درنتيجه با توجه به نمودار ۱ و ۲ بيماراني كه مبتلا به ام‌اس بوده‌اند حداقل دو تا سه بار در طي يك سال در بيمارستان به علت بولوس پمفيگوئيد بستري شده‌اند.

در بررسي متغير طول مدت بستري در بيمارستان به دليل بيماري بولوس پمفيگوئيد از ۴۲ نفر (۱۰۰ درصد) مرد كه حداقل ۲۲ نفر (۵۲.۳۸ درصد) مبتلا به يكي از اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك ذكر شده بودند همه اين ۲۲ نفر بستري بيمارستاني به مدت يك هفته در هر بار بستري به دليل بولوس پمفيگوئيد داشتند و هيچ‌كدام از آن‌ها به مدت دو تا سه هفته يا بيشتر بستري نبوده‌اند و نتيجه به اين شكل بود كه تفاوتی از نظر طول مدت بستري بيمارستاني در هر بار بستري به دليل بيماري بولوس پمفيگوئيد بين پنج بيماري اعم از ام‌اس و آلزایمر و سكتة و دمانس و افسردگي وجود نداشت و همگي در هر بار بستري به مدت يك هفته بستري شده بودند (نمودار ۳).

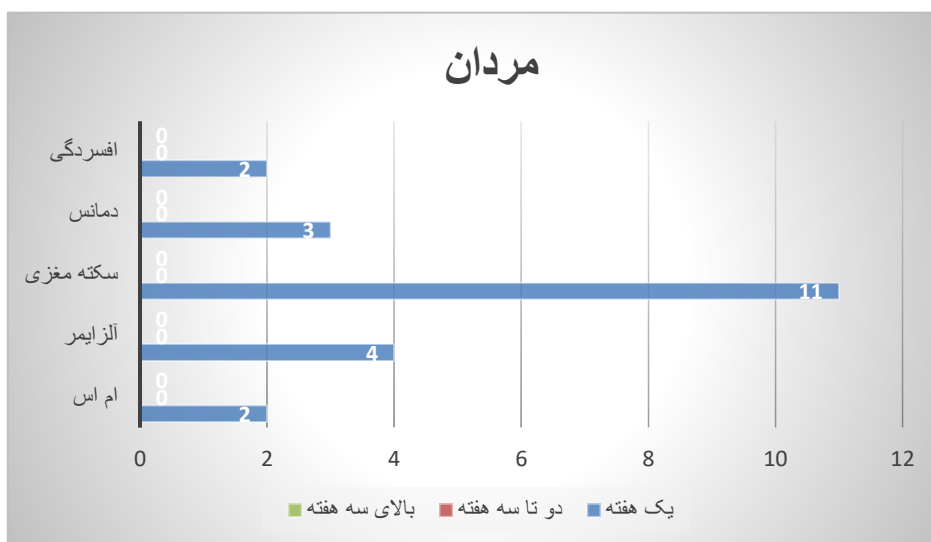
از بين ۵۸ نفر زن (۱۰۰ درصد) كه حداقل ۴۵ نفر (۷۷.۵۸ درصد) مبتلا به يكي از اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك ذكر شده بودند همه‌ی اين ۴۵ نفر در هر بار بستري به دليل بولوس پمفيگوئيد به مدت يك هفته در بيمارستان بستري بودند و تفاوتی از نظر طول مدت بستري بيمارستاني در هر بار بستري به دليل بيماري بولوس پمفيگوئيد بين شش بيماري ذكر شده وجود نداشت و همگي در هر بار بستري به مدت يك هفته بستري شده بودند (نمودار ۴).



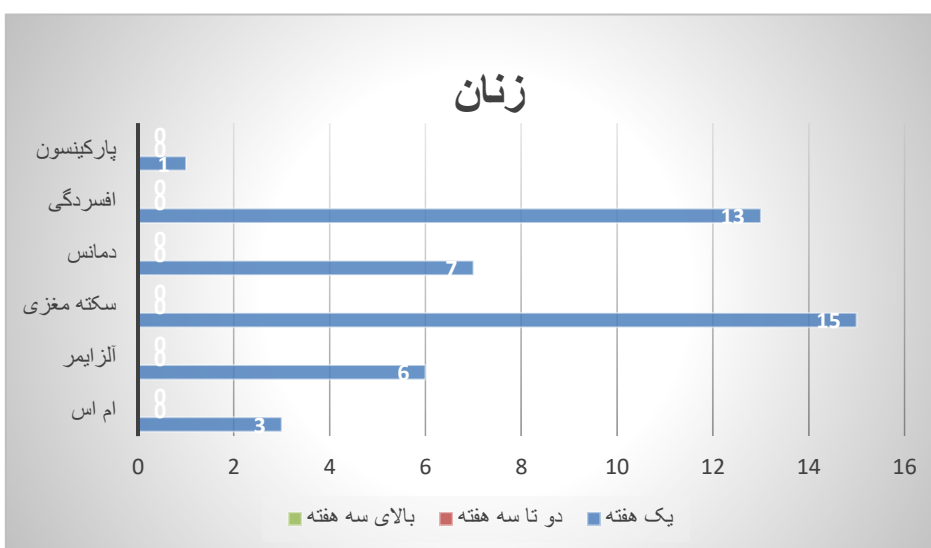
نمودار ۱. تعداد بستری‌های بیمارستانی مردان به دلیل بولوس پمفیگوئید در طی یک سال



نمودار ۲. تعداد بستری‌های بیمارستانی زنان به دلیل بولوس پمفیگوئید در طی یک سال



نمودار ۳. طول مدت بستری در بیمارستان به دلیل پمفیگوئید در هر بار بستری در مردان



نمودار ۴. طول مدت بستری در بیمارستان به دلیل پمفیگوئید در هر بار بستری در زنان

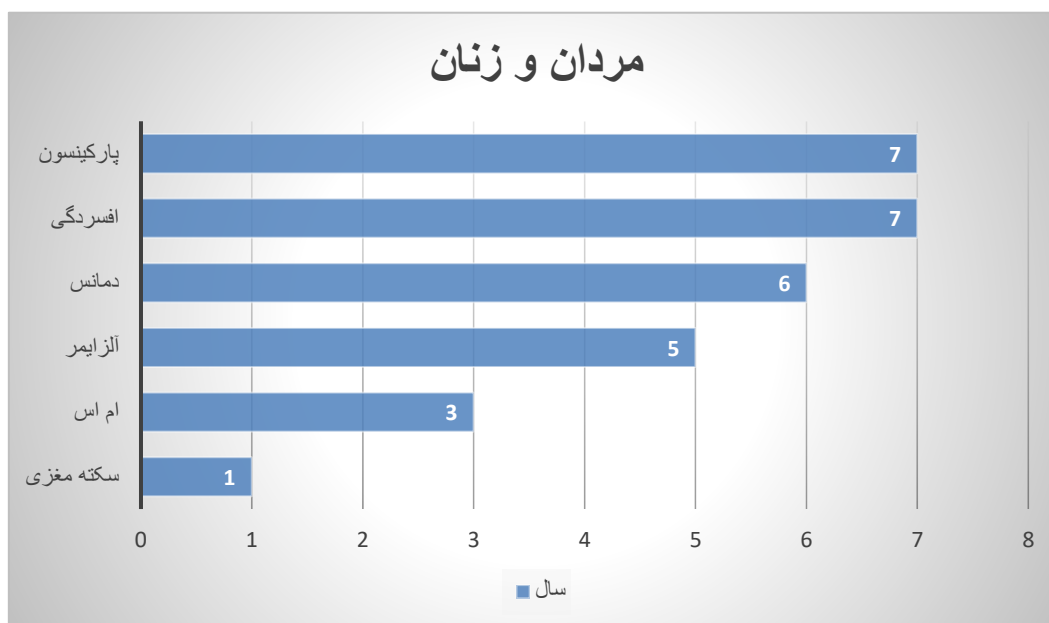
به بیماری بولوس پمفیگوئید مبتلا بوده‌اند که به مدت چند سال بعد از چهار علامت نورولوژیک و یا سایکولوژیک شده‌اند. در مورد متغیر فاصله زمانی بین ایجاد بیماری بولوس پمفیگوئید و اختلالات نورولوژیک و یا سایکولوژیک نتایج به این صورت بود که هم در مردان و هم در زنان بیماری ام‌اس تقریباً ۳ سال بعد ابتلا به بیماری بولوس پمفیگوئید و سکته مغزی تقریباً ۱ سال بعد ابتلا به بیماری بولوس پمفیگوئید و آلزایمر ۵ سال بعد ابتلا به بیماری بولوس پمفیگوئید و دمانس تقریباً ۶ سال بعد از ابتلا به بیماری بولوس پمفیگوئید و افسردگی ۷ سال بعد از ابتلا به بیماری بولوس

در مورد متغیر مدت زمان ابتلا به بیماری بولوس پمفیگوئید تمامی مردان مبتلا به هر یک از پنج بیماری ذکر شده (۲۲ نفر یا ۵۲.۳ درصد) به مدت کمتر از ۱۵ سال به بیماری بولوس پمفیگوئید مبتلا بوده‌اند که به مدت چند سال بعد از چهار علامت نورولوژیک و یا سایکولوژیک شده‌اند و اکثر زنان مبتلا به هر یک از شش بیماری ذکر شده (۳۶ نفر یا ۶۲.۰۶ درصد) به مدت کمتر از ۱۵ سال به بیماری بولوس پمفیگوئید مبتلا بوده‌اند که به مدت چند سال بعد از چهار علامت نورولوژیک و یا سایکولوژیک شده‌اند و فقط ۹ نفر (۲۰ درصد) از بین ۴۵ نفر (۱۰۰ درصد) به مدت بیشتر از ۱۵ سال

با فاصله زمانی ۳ سال و بیشترین فاصله زمانی بعد ابتلا به بیماری بولوس پمفیگوئید مربوط به بیماری افسردگی و پارکینسون بود.

پمفیگوئید و پارکینسون نیز ۷ سال بعد ابتلا به بیماری بولوس پمفیگوئید ایجاد شده است (نمودار ۵).

لذا بیماری سکته مغزی در بین این شش بیماری کمترین فاصله زمانی بعد ابتلا به بولوس پمفیگوئید را داشت و بعد از بیماری ام اس



نمودار ۵. فاصله زمانی بین ایجاد اختلالات نورولوژیک و یا سایکولوژیک بعد ابتلا به پمفیگوئید

بررسی میزان شیوع اختلالات نورولوژیک و یا سایکولوژیک در دو جنس نشان داد که سکته مغزی، آلزایمر و دمانس در هر دو گروه شایع بودند، اما میزان افسردگی در زنان (۲۴.۴۱ درصد) به طور قابل توجهی بیشتر از مردان (۴.۷۶ درصد) بود. از سوی دیگر، هیچ کدام از مردان به بیماری پارکینسون مبتلا نبودند، در حالی که ۱۷.۲۲ درصد از زنان این بیماری را داشتند. یافته‌های فوق می‌توانند ناشی از تفاوت‌های بیولوژیک، هورمونی و روان‌شناختی بین دو جنس باشند (۱۵، ۱۶).

یکی دیگر از یافته‌های مهم این مطالعه فراوانی بسترهای بیمارستانی در بیماران مبتلا به بولوس پمفیگوئید و اختلالات نورولوژیک و یا سایکولوژیک همراه بود. از بین بیماران مبتلا به اختلالات نورولوژیک و یا سایکولوژیک، اکثریت (۷۳.۱۳ درصد) حداقل یک بار در سال به دلیل بولوس پمفیگوئید در بیمارستان بستری شده بودند. جالب توجه است که بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (MS) نسبت به سایر گروه‌ها، به دفعات بیشتری (دو تا سه بار در سال) در بیمارستان بستری شده بودند که می‌تواند نشان‌دهنده شدت بیشتر بولوس پمفیگوئید در این بیماران یا ضعف سیستم ایمنی آن‌ها باشد (۱۷).

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهند که بیماری بولوس پمفیگوئید به طور قابل توجهی در افراد مسن شایع‌تر است و میزان شیوع آن در زنان (۵۸ درصد) نسبت به مردان (۴۲ درصد) بیشتر است. همچنین، تحلیل داده‌ها بیانگر این است که اکثر بیماران (۸۱ درصد) در گروه سنی بالای ۶۰ سال قرار دارند که این امر همسو با مطالعات پیشین بوده و تأکید می‌کند که بولوس پمفیگوئید عمدتاً در سالمندان دیده می‌شود (۱۱، ۱۲).

یکی از مهم‌ترین نتایج این پژوهش، شیوع بالای اختلالات نورولوژیک و یا سایکولوژیک در بیماران مبتلا به بولوس پمفیگوئید بود، به طوری که ۶۷ درصد از بیماران حداقل به یکی از اختلالات نورولوژیک و یا سایکولوژیک مبتلا بودند. این یافته از فرضیه ارتباط پاتوفیزیولوژیک بین بولوس پمفیگوئید و اختلالات نورولوژیک و یا سایکولوژیک حمایت می‌کند. مکانیزم‌های پیشنهادی برای این ارتباط شامل وجود آنتی‌ژن‌های مشترک مانند BP180 و BP230 در همی‌دسموزوم‌های پوست و نورون‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS)، التهاب سیستمیک مزمن و فعالیت متقاطع اتوآنتی‌بادی‌ها است (۱۳، ۱۴).

علاوه بر اين، شيوع بالاي افسردگي در اين بيماران تأكيد مي‌كند كه بولوس پمفيگوئيد مي‌تواند پيامدهاي روان‌شناختي جدی داشته باشد كه به دليل استرس مزمن، خارش شديد و کاهش كيفيت زندگي ايجاد مي‌شود. همچنين، بستري‌هاي مكرر بيمارستاني در بيماران مبتلا به بولوس پمفيگوئيد و بيماري‌هاي نورولوژي اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك يك همراه، اهميت تشخيص و مديريت هم‌زمان اين بيماري‌ها را برجسته مي‌كند.

بر اساس اين يافته‌ها، توصيه مي‌شود كه ارزيابي نورولوژيك و روان‌شناختي به‌عنوان بخشي از فرايند درماني بيماران مبتلا به بولوس پمفيگوئيد در نظر گرفته شود. همچنين، پايش مداوم بيماران مبتلا به اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك از نظر بروز بولوس پمفيگوئيد مي‌تواند به تشخيص زودهنگام و مداخله سريع‌تر كمك كند. تحقيقات آينده بايد بر روي بررسي مكانيسم‌هاي مولكولي دقيق‌تر اين ارتباط و توسعه درمان‌هاي هدفمندتر براي كنترل التهاب و جلوگيري از پيشرفت هم‌زمان بولوس پمفيگوئيد و اختلالات نورولوژيك متمرکز شوند.

محدوديت‌هاي مطالعه

مطالعه حاضر باوجود ارائه نتايج قابل توجه، با محدوديت‌هايي همراه بود كه بايد در تفسير نتايج مدنظر قرار گيرند نخست، طراحي گذشته‌نگر و مقطعي مطالعه امکان نتيجه‌گيري قطعي در مورد روابط علي و معلولي را محدود مي‌كند. همچنين، اتكا به اطلاعات ثبت شده در پرونده‌هاي پزشكي مي‌تواند با نقص داده‌ها يا ثبت نادقيق برخي تشخيص‌ها همراه باشد. از سوي ديگر، ماهيت تكمركزي مطالعه (در بيمارستان سيناي تبريز) تعميم‌پذيري يافته‌ها به ساير جمعيت‌ها و مراکز درماني را محدود مي‌سازد. علاوه بر اين، در برخي موارد، نبود معيارهاي دقيق و استاندارد براي تأييد تشخيص بيماري بولوس پمفيگوئيد و بيماري‌هاي همراه نورولوژيك يا سايكولوژيك، موجب کاهش اطمينان نسبت به يكنواختي تشخيص‌ها در تمام موارد شده است. داده‌هاي تكميلي حاصل از تماس تلفني نيز ممكن است با سوگرايي يادآوري همراه بوده باشند. نهايتاً، امکان كنترل كامل بر تمام عوامل مخدوش‌گر بالقوه مانند سن، داروهاي مصرفي، يا ساير بيماري‌هاي همراه وجود نداشت كه اين امر مي‌تواند بر تفسير رابطه بين بولوس پمفيگوئيد و اختلالات همراه تأثير بگذارد.

تشكر و قدرداني

نويسندگان اين مقاله از تمام افرادي كه در اين پژوهش ما را ياري كردند تشكر و قدرداني مي‌كنند.

تحليل مدت‌زمان بستري نشان داد كه تفاوت معناداري در طول بستري بيماران با بيماري‌هاي مختلف وجود ندارد و تمامي افراد مبتلا به اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك به‌طور ميانگين يك هفته در هر بار بستري در بيمارستان تحت درمان قرار گرفته‌اند. اين نتيجه مي‌تواند بيانگر روند درماني يكسان بولوس پمفيگوئيد در حضور يا عدم حضور اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك همراه باشد، هرچند ممكن است شدت بيماري و نياز به بستري مجدد در گروه‌هاي خاصي از بيماران متفاوت باشد.

يكي ديگر از جنبه‌هاي بررسي شده در اين مطالعه مدت‌زمان ابتلا به بولوس پمفيگوئيد پيش از ظهور علائم نورولوژيك يا سايكولوژيك بود. نتايج نشان داد كه در اغلب بيماران، اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك پس از چندين سال از تشخيص بولوس پمفيگوئيد بروز مي‌كنند. به‌طور خاص، سكتة مغزي به‌طور ميانگين يك سال پس از بولوس پمفيگوئيد ايجاد شده كه کوتاه‌ترين فاصله زماني را در مقايسه با ساير اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك دارد، درحالي كه افسردگي و پاركينسون به‌طور متوسط ۷ سال پس از بولوس پمفيگوئيد رخ داده‌اند. اين يافته نشان مي‌دهد كه در برخي اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك، بولوس پمفيگوئيد ممكن است يك عامل پيشگويي‌كننده يا مستعد كننده باشد، درحالي كه در برخي ديگر، اين بيماري احتمالاً به‌عنوان يك بيماري هم‌زمان با پيشرفت كندتر ظاهر مي‌شود (۱۸).

درمجموع، يافته‌هاي اين مطالعه بر اهميت پايش بيماران مبتلا به بولوس پمفيگوئيد از نظر ابتلا به اختلالات نورولوژيك و يا سايكولوژيك تأكيد مي‌كند. تشخيص زودهنگام و مديريت هم‌زمان اين بيماري‌ها مي‌تواند به بهبود كيفيت زندگي بيماران كمك كرده و احتمال بستري‌هاي مكرر را کاهش دهد. همچنين، تحقيقات آينده بايد بر بررسي مكانيسم‌هاي مولكولي دقيق‌تر اين ارتباط و ارزيابي اثر مداخلات درماني هدفمند براي كنترل التهاب و پاسخ‌هاي خودايمي مشترك بين پوست و سيستم عصبي مركزي متمرکز شوند.

نتايج اين مطالعه نشان داد كه بيماري بولوس پمفيگوئيد نه تنها يك بيماري پوستي خودايمي است، بلكه ارتباط قابل توجهي با اختلالات نورولوژيك و سايكولوژيك دارد. شيوع بالاي بيماري‌هايي مانند سكتة مغزي، آلزيمر، پاركينسون و مولتيپل اسكلروزيس در بيماران مبتلا به بولوس پمفيگوئيد، به‌ويژه در سالمندان، نشان دهنده يك همبستگي احتمالي بين اين بيماري و آسيب‌هاي سيستم عصبي مركزي (CNS) است. پاتوفيزيولوژي مشترك، ازجمله بيان پروتئين‌هاي BP180 و BP230 در سلول‌هاي عصبي، افزايش التهاب سيستميك و فعاليت متقاطع اتوانتي‌بادي‌ها، مي‌تواند نقش مهمي در اين ارتباط داشته باشد.

هزینه مالی این پژوهش توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تأمین شده است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه مطابق با اصول اخلاقی و مصوبات کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد اخلاق IR.TBZMED.REC.1403.575 انجام شد. اطلاعات بیماران کاملاً محرمانه باقی ماند و تنها برای اهداف پژوهشی مورد استفاده قرار گرفت. همچنین، برای اطمینان از رعایت حقوق بیماران، از اطلاعات پرونده‌های پزشکی بدون افشای هویت آن‌ها استفاده شد. داده‌ها به صورت ناشناس تجزیه و تحلیل گردیدند و هیچ گونه اطلاعات شخصی بیماران در گزارش نهایی منعکس نشد.

References

1. Akbarialiabad H, Schmidt E, Patsatsi A, Lim YL, Mosam A, Tasanen K, et al. Bullous pemphigoid. Nat Rev Dis Primers 2025;11(1):12. <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00605-6>
2. Chou PY, Yu CL, Wen CN, Tu YK, Chi CC. Bullous Pemphigoid Severity and Levels of Antibodies to BP180 and BP230: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Dermatol 2024. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.3425>
3. Pratasava V, Sahni VN, Suresh A, Huang S, Are A, Hsu S, et al. Bullous pemphigoid and other pemphigoid dermatoses. Medicina 2021;57(10):1061. <https://doi.org/10.3390/medicina57101061>
4. Persson MS, Begum N, Grainge MJ, Harman KE, Grindlay D, Gran S. The global incidence of bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2022;186(3):414-25. <https://doi.org/10.1111/bjd.20743>
5. Chen Q, Wu H, Lyu Y, Xiong J. Associations among bullous pemphigoid and various neurological diseases: A systematic review and meta-analysis. JEADV Clin Pract 2022;1(3):196-206. <https://doi.org/10.1002/jvc.2.36>
6. Shen S, Chu M, Miao H, Li L, Fang H, Li X, et al. Assessment of relationships between bullous

مشارکت پدیدآوران

در این مطالعه نویسندگان در ایده پردازی اولیه، طراحی مطالعه، جمع‌آوری داده‌ها و تهیه پیش‌نویس مقاله مشارکت داشتند. همه نویسندگان نسخه نهایی را مطالعه و تأیید کرده‌اند. همچنین، در مورد بخش‌های مختلف آن هیچ اختلافی ندارند.

تعارض منافع

نویسندگان این مطالعه اعلام می‌کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچ تضاد منفعی با سازمان‌ها و اشخاص دیگر ندارد.

منابع مالی

- pemphigoid and neurological diseases: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. Exp Dermatol 2024;33(1):e14869. <https://doi.org/10.1111/exd.14869>
7. Smit CP, Gray NA, Visser WI. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases. J Coll Med S Afr 2024;2(1):27. <https://doi.org/10.4102/jcmsa.v2i1.27>
8. Huang IH, Wu PC, Liu CW, Huang YC. Association between bullous pemphigoid and psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. J Dtsch Dermatol Ges 2022;20(10):1305-12. <https://doi.org/10.1111/ddg.14852>
9. Martin E, Mauer I, Malzahn U, Heuschmann PU, Goebeler M, Benoit S. Comorbid diseases among bullous pemphigoid patients in Germany: new insights from a case-control study. J Dtsch Dermatol Ges 2022;20(6):798-805. <https://doi.org/10.1111/ddg.14738>
10. Huttelmaier J, Benoit S, Goebeler M. Comorbidity in bullous pemphigoid: up-date and clinical implications. Front Immunol 2023;14:1196999. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1196999>
11. Cosimati A, Rossi L, Didona D, Forcella C, Didona B. Bullous pemphigoid in elderly woman affected by non-small cell lung cancer treated with

- pembrolizumab: a case report and review of literature. *J Oncol Pharm Pract* 2021;27(3):727-33.
<https://doi.org/10.1177/1078155220946370>
12. Deotto ML, Spiller A, Sernicola A, Alaibac M. Bullous pemphigoid: An immune disorder related to aging. *Exp Ther Med* 2022;23(1):50.
<https://doi.org/10.3892/etm.2021.10972>
13. Cole C, Borradori L, Amber KT. Deciphering the contribution of BP230 autoantibodies in bullous pemphigoid. *Antibodies* 2022;11(3):44.
<https://doi.org/10.3390/antib11030044>
14. Salemm A, Fania L, Scarabello A, Caproni M, Marzano AV, Cozzani E, et al. Gliptin-associated bullous pemphigoid shows peculiar features of anti-BP180 and -BP230 humoral response: Results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2022;87(1):56-63.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.02.036>
15. Rosi-Schumacher M, Baker J, Waris J, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Front Immunol* 2023;14:1159351.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1159351>
16. Lu L, Chen L, Xu Y, Liu A. Global incidence and prevalence of bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol* 2022;21(10):4818-35.
<https://doi.org/10.1111/jocd.14797>
17. Shalata W, Weissmann S, Itzhaki Gabay S, Sheva K, Abu Saleh O, Jama AA, et al. A retrospective, single-institution experience of bullous pemphigoid as an adverse effect of immune checkpoint inhibitors. *Cancers* 2022;14(21):5451.
<https://doi.org/10.3390/cancers14215451>
18. Sánchez-García V, Pérez-Alcaraz L, Belinchón-Romero I, Ramos-Rincón JM. Comorbidities in patients with autoimmune bullous disorders: hospital-based registry study. *Life* 2022;12(4):595.
<https://doi.org/10.3390/life12040595>