

Pemphigus foliaceus ehk lehtketendav villtõbi. Haigusjuhu kirjeldus ja ülevaade

Liis Pohla^{1, 2}, Maire Karelson^{1, 2}

Pemphigus foliaceus on pemfiguse rühma haiguste alla kuuluv, peamiselt täiskasvanueas harva esinev villiline dermatosis. Haigusele on iseloomulik desmogleiin 1 vastaste autoantikehade teke, millest tingituna katkevad keratinotsüütidevahelised sidemed ja tekivad intraepidermaalsed villid. Ravis kasutatakse esmavalikuna kortikosteroide, mida vajaduse korral kombineeritakse teiste immuunsuppressantidega. Artiklis on kirjeldatud 14aastase ülekaalulise noormehe raskekululist haigusjuhtu ning antud ülevaade *pemphigus foliaceus*'est.

HAIGUSJUHT

2016. aasta novembris hospitaliseeriti 14aastane noormees kolm kuud kestnud ja progresseeruvalt ägenenud nahalööbe tõttu TÜ Kliinikumi lastekliinikusse. Algselt seljale, hiljem üle kogu keha olid tekkinud suured villid, mis purunesid kergesti ja jätsid alles laialdased erosiivsed pinnad. Patsient oli kasutanud kahe kuu jooksul beetametasooni ja fusidiinhapet sisaldavat kreemi. Kaasuvaid haigusi ei esinenud, kuid nooruk oli tugevalt ülekaaluline, kehamassiindeksiga (KMI) 34,5.

Haiglasse pöördumisel oli kehatemperatuur 38,1 °C, vereanalüüsidest ilmnes neutrofiilne leukotsütoos (leukotsüüte 20,3 E9/l, neutrofiile 18,2 E9/l) ja C-reaktiivse valguga (CRP) suurenenud sisaldus: 35 mg/l. Verekülvidest kasvas välja *Streptococcus pyogenes*, mille tõttu sai patsient antibakteriaalset ravi oksatsilliini ja seejärel tsefadroksiiliga ning koos lokaalse raviga (metüleensinine ja tsinkloksutis) toimus mõningane naha seisundi paranemine. Pärast lühiajalist kodus viibimist hospitaliseeriti patsient haiguse ägenemise tõttu TÜ Kliinikumi nahahaiguste kliinikusse. Erosioonidest, lõtvadest õhukese kattega villidest ja paksudest koorikutest koosnevast lööbest oli haaratud umbes 70% kehapindalast, lisaks oli löövet näonahal ning peanahal esines tugev ketendus. Nikolski sümptom oli positiivne – villi servast tõmmates irdus ka näiliselt terve epidermis. Peopesadel, jalataldadel ega

limaskestadel löövet ei esinenud. Lööve sügeles ja oli kohati ka valulik.

Kliinilise leiu alusel tekkis autoimmuunse villilise dermatosi kahtlus, mistõttu võeti nahabiopaat histoloogiliseks uuringuks. Tavahistoloogiline uuring näitas epidermise pinnakihi akantolüütilise villi olemasolu ning direktsel immunofluorestsents- (DIF) uuringul esines epidermise intertsellulaar-substantsis intensiivne antikehade IgG, nõrk C3 ja ± IgA ladestus, mis viitab pemfiguse rühma haigusele, eelkõige *pemphigus foliaceus*'ele. Vereseerumis tuvastati desmosoomidevastaste IgG antikehade positiivsus tiitris 1 : 100. Diagnoosist lähtudes alustati ravi prednisolooniga 50 mg päevas 3 nädala jooksul ning asatiopriiniga 1 mg/kg päevas. Asatiopriini lisamisel tekkis tugev sügelus ja punetav nahalööve, mistõttu suurendati prednisolooni annust 1 mg/kg päevas ja asatiopriini kasutamine lõpetati. Raviskeemi lisati asatiopriini asemel mükofenolaatmofetiil, mille annus oli 1,5 g päevas ja mille suurendamine võimaldas aeglaselt prednisolooni annust vähendada.

Haigus on kolme aasta jooksul kulgenud ägenemistega (vt fotod 1–3) ning remissioonid olnud lühiajalised. Praegu saab haige mükofenolaatmofetiili annuses 3 g päevas, prednisolooni annuses 10 mg päevas. Kuna kirjeldatud raviga ei püsi haigus remissioonis, on suukaudsele ravile lisaks 3 kuu jooksul 4nädalase intervalliga tehtud toetavas annuses veenisisesse immuunglobuliini (IVIG) infusioone, mis pole kahjuks

Eesti Arst 2019; 98(10):591–595

Saabunud toimetusse: 10.02.2019
Avaldamiseks vastu võetud: 05.08.2019
Avaldatud internetis: 27.11.2019

¹ TÜ Kliinikumi nahahaiguste kliinik,
² TÜ nahahaiguste kliinik

Kirjavahetajaautor:
Maire Karelson
maire.karelson@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
pemphigus foliaceus, lehtketendav villtõbi, haruldased nahahaigused



Fotod 1–3. Lööve patsiendi kehatüvel, fikseeritud erinevatel aastatel.

ravitulemust oluliselt parandanud. Lähiajal on plaanis suurendada IVIG annust 1 mg/kg, ja kui see ei toimi, siis tuleks alustada ravi rituksimabiga, mida haigekassa selle diagnoosi puhul ei kompenseeri. Vereanalüüsid on aeg-ajalt esinenud leukotsütoosi, kusihappe sisalduse suurenemist ja CRP normist suuremaid väärtusi. Seoses pikaajalise prednisoloonravi ja tõsise ülekaaluga on patsienti konsulteerinud ka endokrinoloog, kes on muu hulgas teinud glükoositaluvuse testi, mille tulemus oli referentsvahemiku piires.

ÜLEVAADE

Pemphigus foliaceus

Pemfiguse ehk villtõve rühma haigustel eristatakse kolme alavormi: *pemphigus vulgaris* ehk harilik villtõbi (PV), *pemphigus foliaceus* ehk lehtketendav villtõbi (PF) ja paraneoplastiline pemfigus. Neile kõigile on iseloomulik intraepidermaalsete villide teke keratinotsüütidevaheliste sidemete katkemise tõttu ning keratinotsüütide pindadele kinnituvate autoantikehade olemasolu. Kui PV puhul tekivad villid ja erosioonid limaskestadele ning enam kui pooltel haigetel on lööbest haaratud ka nahk, siis PFi puhul lokaliseerub lööve vaid nahal (1).

Epidemioloogia

Enamikus riikides esineb PF harvemini kui PV, moodustades 20–30% pemfiguse rühma haigusjuhtudest, kuid on leitud, et Soomes

ja Tuneesias on PF kaks korda sagedasem haigus kui PV. Samas on pemfiguse rühma haigustesse haigestumine Soomes maailma üks väiksemaid, suurim aga juutide seas (1–3). PFi haigestumus on meeste ja naiste seas enam-vähem võrdne ning haigestutakse enamasti 50–60 aasta vanusena. Haigestumus on Euroopas alla 1 juhu miljoni inimese kohta aastas (1, 4, 5). Põhja-Aafrikas ja Lõuna-Ameerikas esinevate endeemiliste PFi-vormide, näiteks Brasiilias endeemilise *fogo selvagem*'i puhul haigestuvad aga enam noored täiskasvanud ja lapsed (1, 6–8).

Patogenees

PFi puhul on tekkinud tsirkuleerivad autoantikehad desmogleiin 1 (Dsg 1) vastu, mis on üks desmosomaalse rakkudevahelise ühenduse valgulistest komponentidest. Kuna pindmises epidermises on Dsg1, aga mitte desmogleiin 3 (Dsg3), tekivad ka villid PFi korral ainult pindmiselt, granulaarkihi piires ja selle lähiümbruses. Desmogleiini kompensatsiooniteooria järgi aitab sügavamal epidermises Dsg1 funktsiooni kadu kompenseerida Dsg3, mis vastutab samuti rakkudevaheliste ühenduste eest. Limaskestadel on aga ka pindmistes kihtides esindatud nii Dsg1 kui Dsg3 (Dsg1 tunduvalt väiksemal tasemel kui Dsg3), mistõttu PFi puhul limaskestadel löövet ei ole. Histoloogiliselt on PF korral näha epidermise ülaosas akantolüüsi, samuti on pärisnahas mõõdukalt põletikurakke, sealhulgas tihti ka eosinofiile. Direktsel immunoflorest-

sentsmikroskoopiaal on kogu epidermise ulatuses, kuid intensiivsemalt epidermise pindmistes osades näha keratinotsüütidel IgG ladestusi (1, 3, 9). Olulisimateks teadaolevateks pemfiguse teket soodustavateks teguriteks on ravimid, samuti on leitud seoseid infektsioonide, teatud toiduainete (küüslauk, sibul), kiiritusravi, raseduse, stressi, erinevate HLA alleelide ja UV-kiirgusega. Tioolravimeid ehk sulfhüdrüülgruppi sisaldavad ravimeid (näiteks penitsillamiin ja kaptopriil) peetakse kõige enam pemfigust esile kutsuvateks ja ägestavateks ravimiteks, kuna need inhibeerivad keratinotsüütide agregatsiooni soodustavaid ensüüme ja aktiveerivad keratinotsüütide vahel olevate sidemete katkemist põhjustavaid ensüüme. Fenoolravimid, näiteks aspiriin ja rifampiin, stimuleerivad keratinotsüüte vabastama proinflammatoorseid tsütokiine, soodustades omakorda akantolüüsi (8, 10, 11).

Kliiniline pilt

PFile on iseloomulik ketendavate ja koorikutega kaetud erosioonide teke nahale, sageli erütematoossele alusele. Tihti algab haigus hiilivalt, tekivad üksikud teravalt piirdunud impetiigot meenutavad kolded eelkõige seborroilistele aladele nagu nägu, peanahk ja ülakeha, kuid raskematel juhtudel võib haigus haarata kogu nahka, muutudes ekfoliatiivseks erüthrodermiaks. Primaarseid lööbelemente õhukeste, väga kergesti purunevate villide näol on harva näha. Limaskest ei ole haigusest haaratud. Nikolski sümptom, nagu juba eelnevalt mainitud, on positiivne (1, 5, 8).

Diagnoos põhineb kliinilisel leiul, patohistoloogilisel uuringul, perilesionaalse naha direktsel immunofluorestsentsuuringul ja seerumis Dsg1-vastaste autoantikehade leiul (12).

Haiguse ulatust saab hinnata autoimmuunsete villiliste nahahaiguste intensiivsuse skoori (*Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score*, ABSIS) ja pemfiguse kui haiguse ulatuse indeksi (*Pemphigus Disease Area Index*, PDAI) abil, mille puhul on arvesse võetud nii haaratud kehapiindala kui ka kollete iseloom (13).

Diferentsiaaldiagnostiliselt tulevad PFi puhul arvesse teised pemfigusevormid, bulloosne impetiigo, subkorneaalne pustulaarne dermatoos, allaäge erütematoosluupus ja seborroiline dermatiit (1).

Ravi

Kerge ja väikese ulatusega PFIGa patsientide puhul piisab lokaalsete ülitugeva toimega (IV klassi) kortikosteroidide kasutamisest. Laialdase ja raske kuluga PFi korral on ravisoovitused sarnased PV omadega (1).

Esimese valiku ravi pemfiguse rühma haiguste korral on süsteemne kortikosteroid (prednisoloon annuses 0,5–1,5 mg/kg päevas). PFi kontrolli all hoidmiseks on üldjuhul vaja väiksemaid annuseid kui PV korral. Kui 2 nädala jooksul ei ole haigust kontrolli alla saadud, võib kasutada prednisolooni ka kuni 2 mg/kg päevas. Arvestades suurenenud osteoporoosiriski, soovitatakse lisaks manustada D-vitamiini ja kaltsiumi preparaate.

Süsteemseid kortikosteroide võib kasutada koos immuunsupressiivse adjuvandiga, kui kortikosteroidravi kasutamine on tavapärasest suurema riskiga, kui on oodata komplikatsioone eeldatavast pikaajalisest kasutamisest või kui haigus ei allu ravile minimaalse annusega (kuni 10 mg päevas). On leitud, et kuigi adjuvantteraapia ei pruugi esile kutsuda remissiooni, vähendavad mükofenolaatmofetiil, asatiopriin ja tsüklofosfamiid retsidiivide arvu ning kahel viimati nimetatul on ka positiivne steroidi säästev toime, lisaks tõhustab IVIG lisamine raviskeemi haiguse üle kontrolli saavutamist (12, 14, 15). Adjuvantidest soovitatakse esmavalikuna kasutada asatiopriini või mükofenolaatmofetiili. Asatiopriini kasutamisel tuleks alustada 50 mg-st päevas nädala jooksul ning seejärel jõuda soovitud annuseni (1–3 mg/kg päevas), arvestades eelnevalt määratud tiopuriinmetüültransferaasi (TPMT) aktiivsust (TPMT aktiivsuse puudumise korral ei tohi asatiopriini raviks kasutada). Mükofenolaatmofetiili kasuks otsustamisel on soovitatud alustada 500 mg-st päevas ning parema gastrointestinaalse taluvuse huvides samas annuses nädala kaupa doosi suurendada kuni 2–3 grammini päevas (1, 12).

Teise valiku adjuvantidena on välja toodud anti-CD20 monokloonne antikeha rituksimab, IVIG, immunoabsorptsioon, tsüklofosfamiid, metotreksaat ja dapsoon (12).

Rituksimabi on kasutatud samaaegse kortikosteroidravi ja koos teiste adjuvantsete ravimitega või ilma nendeta nii ravi suhtes refraktaarse täiskasvanute PFi kui ka juveniilse PFi ravis. Täiskasvanute ravis

on kasutusel nii onkoloogiline (375 mg/m² üks kord nädalas 4 nädala jooksul) kui ka reumatoloogiline (kaks kahenädalase vahetega tehtavat 1000 mg infusiooni) raviskeem. Kuigi juhte on kirjeldatud vähe ja jälgimisperiodid on olnud erinevad, on täielik või osaline remissioon saavutatud enamasti ühe ravikuuriga. Juveniilse PFi korral on kasutatud enamasti rituksimabi annuses 300–500 mg × 2 ning mitmel juhul on kirjeldatud retsidiivi, mistõttu võib olla vaja ravikuuri korrata (16–19).

IVIGd on kasutatud nii ravile halvasti reageerivatel kergematel PFi juhtudel. Näiteks tekkis ühekordse IVIG-ravikuuri (400 mg/kg päevas viiel järjestikusel päeval) järel 1–2 kuu jooksul märgatav paranemine, 2aastase jälgimisperiodi jooksul ägenemisi ei esinenud ning veres alanes anti-Dsg1 tase kui raskema kuluga PFi korral, kasutades erinevaid raviskeeme ja annuseid. Ravile raskemini alluvatel juhtudel võib remissiooni saavutamiseks kuluda mitmeid kuid ning selle perioodi jooksul püütakse kortikosteroidide ja teiste adjuvantide annuseid vähendada (20, 21).

Lisaks on võimalik kasutada immunoadsorptsiooni, mis eemaldab verest immuunglobuliine ja tsirkuleerivaid immuunkomplekse ning mida kasutatakse ka koos teiste eespool mainitud ravimeetoditega (22).

Haigust peetakse kontrolli alla saaduks, kui 2 nädala jooksul ei ole enam uusi koldeid tekkinud ja enamik (umbes 80%) kolletest on paranenud. Enamasti hakatakse seejärel kortikosteroidide annust vähendama. Kui kahe kuu jooksul ei ole uusi koldeid tekkinud, on haigus remissioonis – täielikus ravimiteta remissioonis (*complete remission off therapy*), kui viimase 2 kuu jooksul ei ole patsient süsteemseid pemfiguseravimeid saanud, ja täielikus ravimitega remissioonis (*complete remission on therapy*), kui patsient on viimased 2 kuud saanud minimaalset ravi (prednisolooni 10 mg päevas või minimaalset adjuvantravi). Kolme või enama uue haiguskolde teket, mis ei parane spontaanselt 1 nädala jooksul, või olemasolevate kollete laienemist peetakse haiguse ägenemiseks (23).

Prognos

Enne süsteemsete kortikosteroidide kasutuselevõttu oli PV halva prognoosiga haigus ning enamik patsientidest suri 2–5 aasta jooksul haiguse algusest, kuna laialdase

haaratuse tõttu häirub naha barjäärifunktsioon, mistõttu tekib oluline vedeliku- ja valgukadu ning esineb sekundaarseid bakteriaalseid infektsioone (1). PFi prognoosi peetakse üldjuhul paremaks kui PV oma (5, 12). Pemfigusegrupi patsientidel on leitud suurem risk mõnede muude haiguste tekkeks nagu autoimmuunne kilpnäärmehaigus, reumatoidartriit ja 1. tüüpi diabeet, samuti on neil sagedamini osteoporoosi (24, 25).

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

Artiklis esitatud fotode avaldamiseks on autorid saanud loa asjaomastelt isikutelt.

SUMMARY

Pemphigus foliaceus. A case report and an overview

Liis Pohla^{1,2}, Maire Karelson^{1,2}

Pemphigus foliaceus (PF) is a rare autoimmune bullous skin disease which is characterized by formation of intraepidermal blisters due to presence of autoantibodies against desmoglein 1. Clinically, flaccid blisters and crusted, scaly erosions are seen preferably in seborrheic skin areas like the scalp, face and upper trunk. Mild disease can be treated with topical superpotent corticosteroids, in severe and widespread PF the first-line treatment is systemic corticosteroids and adding of adjuvants might be needed.

In this article we present a case of a 14-year-old adolescent who was hospitalized with widespread rash. He was diagnosed with *pemphigus foliaceus* and has been treated with corticosteroids, azathioprine, mycophenolate mofetil and intravenous immunoglobulin to date.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. Dermatology. 4rd ed. Elsevier; 2018.
2. Hanna S, Kim M, Murrell DF. Validation studies of outcome measures in pemphigus. *Int J Womens Dermatol* 2016;2:128–39.
3. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res* 2018;66:255–70.
4. Hübner F, Zillikens D, Schmidt E, et al. Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases in Germany. *J Invest Dermatol* 2016;136:2495–8.
5. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011;29:432–6.
6. Buonavoglia A, Leone P, Dammacco R, et al. Pemphigus and mucous membrane pemphigoid: An update from diagnosis to therapy. *Autoimmun Rev* 2019;18:349–58.

¹ Dermatology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

² Department of Dermatology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Maire Karelson
maire.karelson@kliinikum.ee

Keywords:
pemphigus foliaceus, rare skin diseases

7. Culton DA, Qian Y, Li N, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) phenotype: A paradigm of human autoimmunity. *J Autoimmun* 2008;31:311–24.
8. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primer* 2017;11:3.
9. Siddiqui S, Asad Haroon M, Hasan S, et al. Desmoglein compensation theory: an explanation for early appearance of oral lesions as compared to skin lesions in pemphigus vulgaris. *Int Arch BioMed Clin Res* 2016;2:13–7.
10. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res* 2018;310:95–106.
11. Pile HD, Crane JS. Drug induced pemphigus. *StatPearls*. 2019 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499864/>.
12. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:405–14.
13. Daniel BS, Hertl M, Werth VP, et al. Severity score indexes for blistering diseases. *Clin Dermatol* 2012;30:108–13.
14. Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:264–71.
15. Fernando SL, Broadfoot AJ. Treatment options for pemphigus foliaceus. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;4:363.
16. Loh TY, Paravar T. Rituximab in the management of juvenile pemphigus foliaceus. *Dermatol Online J* 2017;23. pii: 13030/qt0415n1r5.
17. Awdeh F, Gilhooly E, O Grady C, et al. Refractory pemphigus foliaceus treated with rituximab. *BMJ Case Rep* 2019 May 29;12. pii: e229026.
18. Lunardon L, Tsai KJ, Probert KJ, et al. Adjuvant rituximab therapy of pemphigus a single-center experience with 31 patients. *Arch Dermatol* 2012;148:1031–6.
19. Fernando SL, O'Connor KS. Treatment of severe pemphigus foliaceus with rituximab. *Med J Aust* 2008;189:289–90.
20. Kawakami T, Koga H, Saruta H, et al. Four mild but refractory cases of pemphigus foliaceus successfully treated with intravenous immunoglobulin. *J Dermatol* 2013;40:869–73.
21. Ahmed AR, Sami N. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with pemphigus foliaceus unresponsive to conventional therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002;1:42.
22. Shimanovich I, Nitschke M, Rose C, et al. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoadsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 2008;2:382.
23. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1043–6.
24. Parameswaran A, Attwood K, Sato R, et al. Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes. *Br J Dermatol* 2015;3:729.
25. Wohl Y, Dreijer J, Cohen AD. Pemphigus and osteoporosis: a case-control study. *Arch Dermatol* 2010;146:1126–31.

Posttraumaatiline stressihäire on kodade fibrillatsiooni kujunemise riskitegur

Posttraumaatiline stressihäire (PTSH) kujuneb sagedasti isikutel, kes on läbi elanud elu ohustava traumaatilise olukorra nagu loodusõnnetus, seksuaalne vägivald, relvastatud kallaletung, viibimine sõjaolukorras jm. PTSH all kannatavatel isikutel on ärevad, halvenenud meeleoluga, emotsionaalselt tuimad, neil on vältiv käitumine, nad näevad õudusnägusid, neid häirivad korduvad kujutluspildid ja mõtted läbielatud sündmustest. Neil tekivad

sagedamini igat tüüpi sõltuvushäired. Kirjanduses on andmeid, et ägeda stressi korral võivad äkki tekkida südame rütmihäired, ka kodade fibrillatsioon (KF). Vähe on andmeid kroonilise stressi ja südame rütmihäirete seostest.

USA uurijad jälgisid 1 063 973 aastatel 2001–2014 USA armeeteenistusest vabanenud meest ja naist (keskmine vanus 30 aastat, 88% olid mehed) eesmärgiga selgitada PTSH esinemise seost KFi kujunemisega. Jälgimisperiood kestis keskmiselt 4,8 aastat. Kokku 275 961 (28%) isikul diagnoositi PTSH. Andmete analüüsil, kui olid arvesse võetud teadaolevad KFi riskitegurid (kõrge iga, diabeet,

hüpertensioon, uneapnoe jt), ilmnes, et PTSHga isikutel on võrreldes isikutega, kel seda häiret polnud diagnoositud, 13% võrra suurem KFi tekke risk, meestel ja naistel ühesugune. Sealjuures kujunes KF PTSHga patsientidel ka nooremas elueas.

Kuna KF on raske tervisehäire, kinnitab uuring, et PTSHga isikud vajavad põhjalikku tähelepanu ja igakülget ravi.

REFEREERITUD

Rosman L, Lampert R, Ramsey CM, et al. Posttraumatic stress disorder and risk for early incident atrial fibrillation: a prospective cohort study of 1.1 million young adults. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013741.

LÜHIDALT