

REVISIÓN

Dermatosis ampollar IgA lineal

María A. Barnadas

Servicio de Dermatología. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

La dermatosis ampollar IgA lineal es una enfermedad autoinmune que cursa con vesículas y/o ampollas subepidérmicas y que se caracteriza por la presencia de depósitos de IgA en disposición lineal en la unión dermoepidérmica. La IgA puede ser la única inmunoglobulina detectada o la predominante.

Este término fue acuñado por Chorzelski et al¹, para describir a un grupo de pacientes adultos que presentaban una clínica y unos hallazgos histológicos compatibles con el diagnóstico de penfigoide ampollar, pero en los que se detectaban depósitos exclusivos o predominantes de IgA en la unión dermoepidérmica¹⁻³. También abarcaba a un grupo de adultos con una clínica superponible a la dermatitis herpetiforme, pero en los que se detectaban depósitos de IgA en disposición lineal en lugar de seguir un patrón granular⁴⁻⁶. También quedaron incluidos los casos de los niños previamente diagnosticados de «dermatosis ampollar crónica de la infancia», que con la introducción de la técnica de inmunofluorescencia directa presentaron depósitos lineales de IgA en la unión dermoepidérmica^{1,5}. Estudios comparativos de la forma juvenil y la del adulto constataron una superposición de las características clínicas y de los hallazgos inmunológicos de estos procesos^{6,7}.

Esta enfermedad es poco frecuente en relación a otras enfermedades ampollares autoinmunes. Desconocemos su prevalencia y su incidencia en nuestro país. En Francia se detectó una incidencia de un caso por 2.000.000 habitantes por año, con una relación de 1/14 con el penfigoide ampollar⁸. En Suecia se estimó que se diagnosticaba un caso de dermatosis ampollar IgA lineal por 21 casos de dermatitis herpetiforme⁹.

Su escasa frecuencia ha retrasado el progreso en su conocimiento, comparado con los avances realizados en otras enfermedades ampollares autoinmunes y explica que, aún hoy día, exista confusión en muchos aspectos.

Demografía

Esta dermatosis aparentemente no tiene predilección por ninguna raza y puede presentarse a cualquier edad.

Correspondencia: Dra. A. Barnadas.

Servicio de Dermatología.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Avda. Sant Antoni M.^a Claret, 167. 08025 Barcelona.

Piel 2001; 16: 324-330.



Figura 1. Aspecto clínico de un enfermo con vesículas agrupadas en tronco. (Foto cedida por el Servicio de Dermatología del Hospital de la Sta. Creu i St. Pau).

Su inicio ha sido descrito desde la vida perinatal¹⁰, hasta la vejez, incluso por encima de los 90 años. Algunas series señalan un cierto predominio en el sexo femenino¹¹.

Clínica

Se ha descrito su inicio tras cuadros infecciosos de las vías respiratorias altas, como faringitis estreptocócicas^{12,13}, o tras otros procesos, como la varicela¹⁴, quemaduras o traumatismos¹².

Su aparición puede ser aguda o desarrollarse de forma gradual, siendo la morfología de las lesiones muy heterogénea. Puede presentarse en forma de vesículas de pequeño tamaño que recuerdan a las de la dermatitis herpetiforme (fig. 1), pero sin afectar las áreas de extensión de las extremidades. En muchas publicaciones se ha destacado el hecho de que estas vesículas tienden a



Figura 2. Vesículas agrupadas en disposición arciforme a nivel del cuello. (Foto cedida por el Servicio de Dermatología del Hospital de la Sta. Creu i St. Pau).



Figura 3. Ampollas tensas indistinguibles de las de un penfigoide ampolloso. (Foto cedida por el Servicio de Dermatología del Hospital de la Sta. Creu i St. Pau).

agruparse en disposición anular, dando un aspecto que se ha comparado con «rosetas» o «grupo de joyas» (fig. 2). En la forma infantil se ha hecho hincapié en el hecho de que se localicen en la región perigenital, las ingles, las axilas y en la zona peribucal.

Sin embargo, el aspecto clínico puede ser más inespecífico con vesículas o ampollas tensas de contenido sérico o hemorrágico (fig. 3). Las lesiones pueden asentarse sobre piel aparentemente sana o sobre zonas de piel eritematosa, pudiendo afectar las palmas y las plantas. En algunos casos se afectan amplias áreas del tegumento, dejando extensas zonas erosionadas. En su conjunto, el cuadro morfológico es muy heterogéneo¹⁵, pudiendo ser totalmente indistinguible de un penfigoide ampollar, un pénfigo vulgar¹⁶ o un eritema multiforme, con lesiones en diana¹⁷. En algunos casos su distribución es similar a la de la dermatitis seborreica¹⁸.

Las mucosas se pueden afectar en unos porcentajes que oscilan entre el 26 y 74% de los casos en las diferentes series^{6,11,19}. La mucosa que se afecta con mayor frecuencia es la oral, seguida de la ocular^{19,20} y en menor frecuencia de la nasal y genital⁶. En la mucosa oral se pudo manifestar en forma de vesículas, úlceras y erosiones, pudiendo desarrollar cuadros de gingivitis y queilitis erosiva²⁰. En la mucosa ocular son frecuentes los cuadros de conjuntivitis, simbléfaron y opacidades corneales²⁰. Las lesiones conjuntivales pueden ser indistinguibles de las del penfigoide cicatrizal^{21,22}. También se puede afectar la laringe^{22,23}, la mucosa genital²² y la bronquial²⁴. Las mucosas se pueden afectar de forma aislada o preceder a la afección cutánea durante períodos de tiempo prolongados. Todo ello pone de relieve la gran variabilidad clínica de esta entidad y la necesidad de un estudio completo multidisciplinario a fin de detectar sus posibles localizaciones.

Histopatología

La dermatosis ampollar IgA lineal se caracteriza por la presencia de vesículas subepidérmicas que contienen abundantes neutrófilos en su interior, con un número variable de eosinófilos (fig. 4). Estos hallazgos pueden

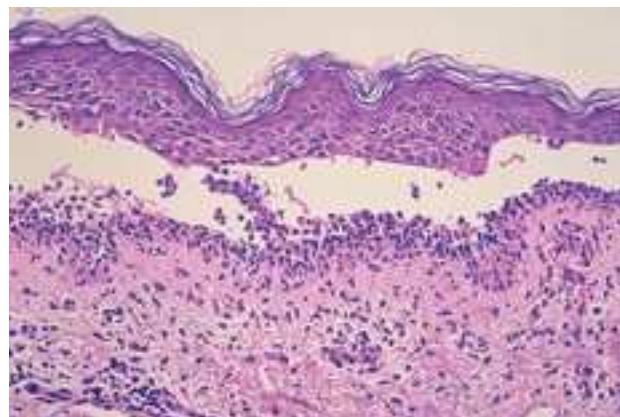


Figura 4. Vesículas subepidérmicas con abundantes neutrófilos en su interior (HE $\times 200$).

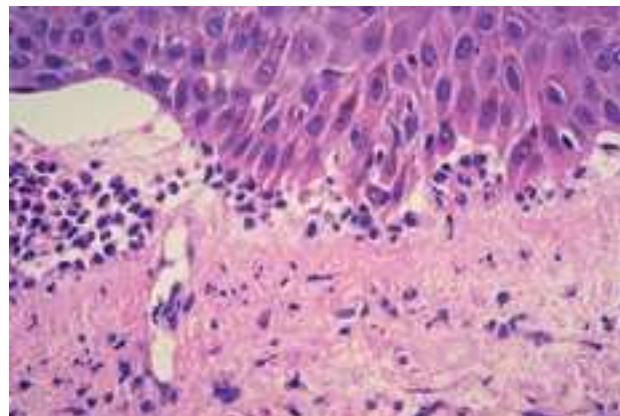


Figura 5. Abundantes neutrófilos en el límite dermoepidérmico, con degeneración de la basal (HE $\times 400$).

325

ser totalmente indistinguibles de los encontrados en el penfigoide ampollar. En la periferia de las vesículas, los neutrófilos se pueden disponer a lo largo de la unión dermoepidérmica asociándose a una vacuolización de la capa basal (fig. 5). En ocasiones, esta acumulación es tan importante que incluso llega a formar microabscesos en las papillas, indistinguibles de los que se observan en la dermatitis herpetiforme (fig. 6). Comparando estas dos entidades, Smith et al observaron un mayor número de microabscesos papilares en la dermatitis herpetiforme y, por el contrario, un número superior de crestas interpapilares infiltradas por neutrófilos en la dermatosis ampollar IgA lineal. Por medio de un análisis estadístico, dichos autores han podido diferenciar estos dos procesos, empleando una simple tinción de hematoxilina y eosina²⁵. En cualquier caso, es obligatorio llevar a cabo el estudio de inmunofluorescencia directa para confirmar los diagnósticos anteriores.

Inmunofluorescencia directa

El diagnóstico de certeza lo aporta el estudio de la biopsia de la piel sana perilesional mediante técnica de inmunofluorescencia directa al revelar la presencia de

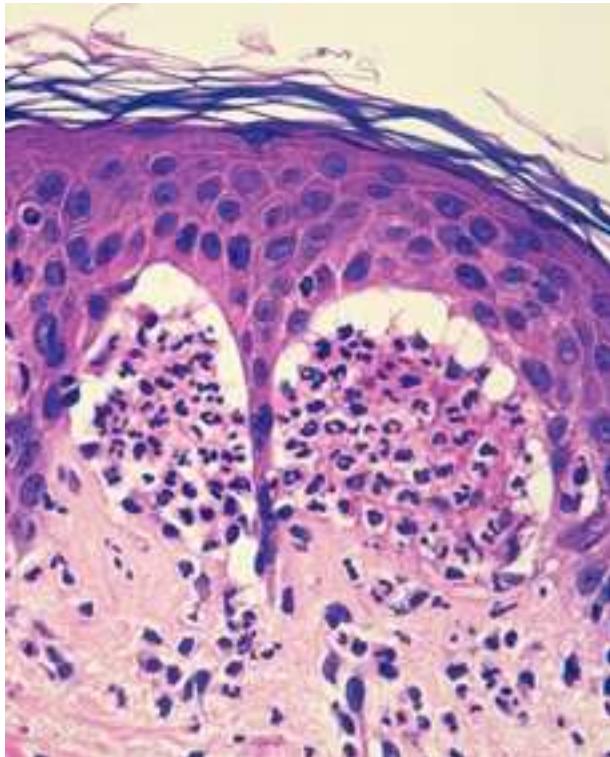


Figura 6. Microabscesos papilares indistinguibles de los observados en la dermatitis herpetiforme (HE $\times 400$).

depósitos de IgA en disposición lineal siguiendo la unión dermoepidérmica (fig. 7). Esta inmunoglobulina puede ser la única detectada, o bien puede acompañarse de depósitos de IgG e IgM, en general mucho más débiles. También es posible detectar C3 en la unión dermoepidérmica³.

La subclase de IgA que con más frecuencia se detecta es la IgA1⁴. En la mayoría de los casos en que se ha estudiado, no ha sido posible detectar la presencia de la cadena J⁶. Todo ello indica que la IgA se encuentra en su forma monomérica y que no se origina en las mucosas.

Inmunofluorescencia indirecta

La piel humana previamente tratada con ClNa 1M es el sustrato que aporta un mayor rendimiento. Empleando este sustrato, Willsteed et al detectaron anticuerpos circulantes en el 73% de los enfermos estudiados; mientras que el porcentaje descendía al 62% cuando se empleaba como sustrato la piel humana intacta²⁷. Estos autores observaron un patrón epidérmico en la totalidad de los casos estudiados cuando se llevaba a cabo con la metodología convencional, mientras que se detectaba un patrón mixto dérmico y epidérmico cuando se prolongaba la incubación, sugiriendo, por un lado, que antígenos epidérmicos participan en el desarrollo de la enfermedad pero, por otro lado, que existe heterogeneidad de los anticuerpos estudiados²⁷. Dicha heterogeneidad ya había sido puesta de relieve por Beutner et al, al observar que los sueros de los enfermos de dermatosis ampollar IgA lineal presentaban un patrón epidérmico en el 80% de los casos y solamente el 20% restante presentaban un patrón dérmico²⁸.

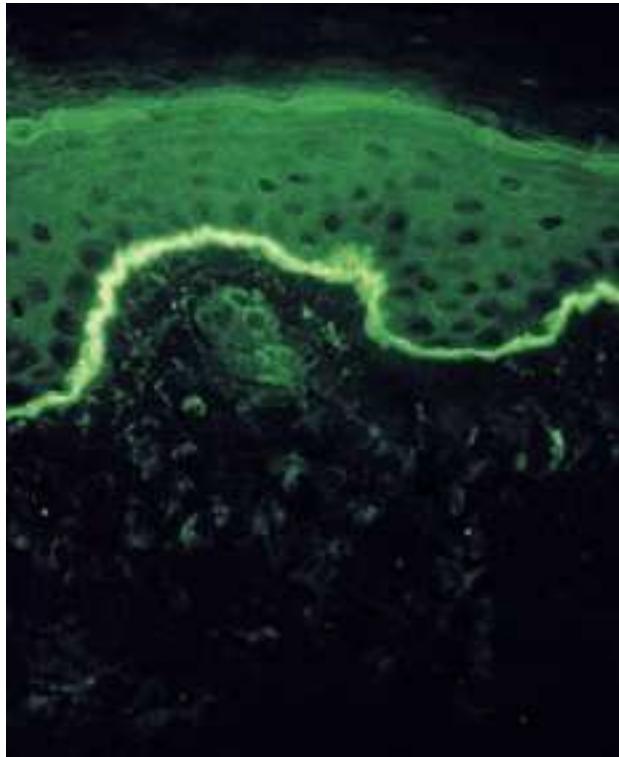


Figura 7. Hallazgos de inmunofluorescencia directa, que revelan depósitos lineales de IgA en la unión dermoepidérmica ($\times 400$).

Mecanismo patogénicos

En la dermatosis ampollar IgA lineal se ha demostrado que los depósitos tisulares de IgA pueden actuar como ligandos específicos que median la adherencia de los neutrófilos estimulados y que tienen un papel en la localización de la inflamación²⁹. El daño tisular puede ser debido a una producción excesiva de óxigenos activos y un factor sérico presentes en los pacientes³⁰. A diferencia del penfigoide ampollar, en la dermatosis ampollar IgA lineal no se han detectado valores séricos elevados de la proteína catiónica del eosinófilo³¹.

Antígenos

Desde la descripción de esta entidad, se han realizado múltiples esfuerzos para determinar la naturaleza del antígeno contra el cual van dirigidos los anticuerpos, encontrándose resultados muy diversos y en ocasiones contradictorios. Las estrategias empleadas han sido variadas.

El estudio de la expresión de dicho antígeno en la escala filogenética ha demostrado su existencia en el epitelio estratificado de los mamíferos. Se ha observado que existe una similitud en cuanto a la expresión de dicho antígeno, tanto en los casos de enfermedad ampollar crónica de la infancia como en la dermatosis ampollar IgA lineal del adulto³².

Con la finalidad de localizar al antígeno se han empleado variantes de inmunofluorescencia directa, separando la epidermis de la dermis en la piel del enfermo con maniobras de succión o incubándola con ClNa 1M. Con estas metodologías se ha demostrado un patrón epidémico o dérmico³³ (figs. 8 y 9).

También se han llevado a cabo técnicas de inmunofluorescencia indirecta empleando como sustrato la piel humana separada por estos métodos. La heterogeneidad de los antígenos involucrados en la aparición de la dermatosis ya se puso de relieve en 1987. Aboobaker et al observaron que la mayoría de enfermos presentaban un patrón exclusivamente epidérmico, mientras que en otros se apreciaba un patrón combinado (dérmico-epidérmico). En un escaso número de pacientes el patrón fue exclusivamente dérmico^{33,34}. Wojnarowska et al observaron que los patrones de inmunofluorescencia eran diferentes en función de la metodología empleada para separar la epidermis de la dermis en la lámina lúcida. Empleando ampollas por succión como sustrato, se observaba con mayor frecuencia un patrón dérmico que si se empleaba la piel humana separada con ClNa 1M³³.

La técnica de microscopía inmunoelectrónica corrobora las distintas localizaciones de la IgA. Así pues, mientras algunos autores han localizado la IgA en la lámina lúcida³⁵⁻⁴¹, otros la han observado debajo de la lámina densa⁴⁰⁻⁴⁴. Por otro lado, Prost et al observaron que algunos casos presentaban una positividad en espejo, con reactividad por encima y por debajo de la lámina densa⁴⁵.

Estos hallazgos tan variados ya sugieren que, dentro de esta entidad, existen subgrupos de enfermos cuyos anticuerpos reaccionan con antígenos diversos.

Empleando técnicas de *immunoblotting* se han identificado distintos antígenos contra los que van dirigidos los anticuerpos circulantes. En los casos en que la IgA reaccionaba con el techo de la ampolla inducida con ClNa 1M se han observado antígenos constituidos por proteínas de 180 o 230 kD⁴⁶⁻⁴⁸, 120 kD⁴⁹, una proteína de 285 kD⁵⁰ y 97 kD⁵¹⁻⁵⁵. En los casos en que la IgA se localizaba en el suelo de la ampolla inducida con ClNa 1M merece destacar al antígeno de 290 kD, el cual se considera idéntico al de la epidermólisis ampollar adquirida^{44,56}. Estos estudios ofrecen por tanto resultados contradictorios respecto a la naturaleza del antígeno involucrado en la aparición de esta dermatosis. Si analizamos la metodología, algunos trabajos presentan resultados paradójicos, puesto que mientras el antígeno de 285 kD se obtenía a partir de extractos dérmicos, la IgA reaccionaba con el techo de la ampolla⁵⁰.

De todos estos antígenos, el más estudiado ha sido la proteína de 97 kD, la cual se considera que es el resultado de la proteólisis de una proteína de 120 kD. Zone, en el año 1998, publicó un trabajo en el que demostró que esta proteína era idéntica a una porción del dominio extracelular del antígeno 2 del penfigoide ampollar que no contiene el epítopo predominante en el dominio no colágeno NC16, el cual es reconocido por los sueros de pacientes con penfigoide ampollar. Estos autores sugirieron que la respuesta inmune a esta molécula diferiría de la respuesta de la IgG⁵¹⁻⁵⁴.

Estudios más recientes han aportado información adicional acerca de esta entidad. Recientemente, se ha descrito un subgrupo de enfermos de dermatosis ampollar IgA lineal que tienen anticuerpos circulantes que reac-

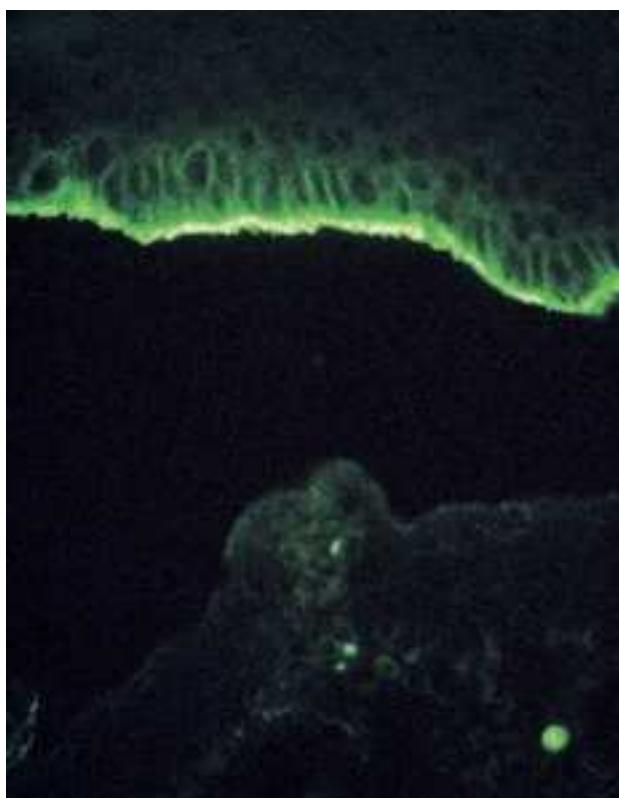


Figura 8. Depósitos de IgA en el techo de la ampolla inducida con ClNa 1M por medio de la técnica de inmunofluorescencia directa ($\times 400$).

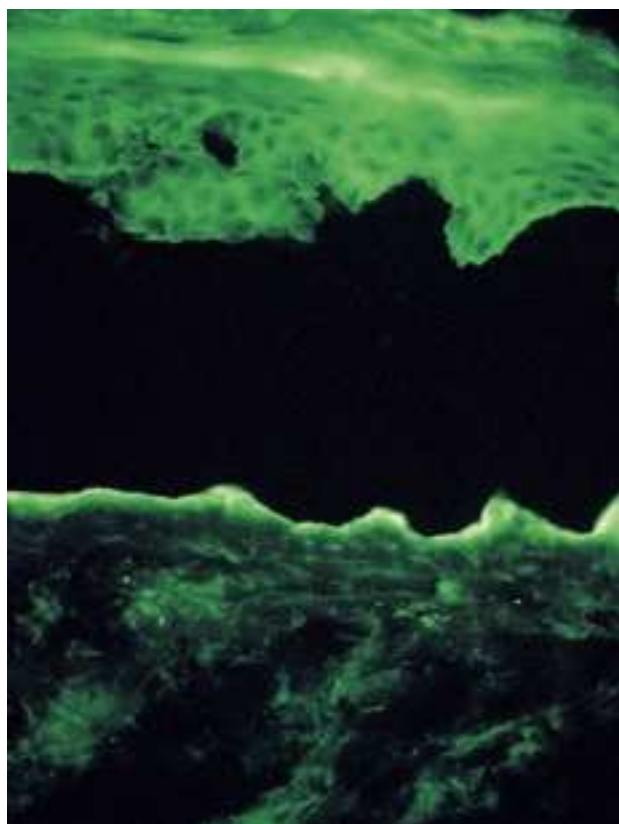


Figura 9. Depósitos de IgA en el suelo de la ampolla inducida con ClNa 1M, por medio de la técnica de inmunofluorescencia directa ($\times 400$).

cionan con los mismos puntos antigenicos, contra los que reacciona la IgG en el penfigoide ampollar y en el penfigoide gestacional. Sin embargo, aún no está aclarado el papel patogénico que estos anticuerpos puedan tener en el desarrollo de esta dermatosis. Este hallazgo fue observado alrededor del 22% de los casos estudiados y no se apreció una correlación con la edad de los pacientes ni con las manifestaciones clínicas, es decir, si éstos presentaban o no afección de las mucosas⁵⁵.

Por tanto, existe una gran heterogeneidad respecto a los antígenos o a los epítopos contra los que van dirigidos los anticuerpos circulantes. En un futuro, posiblemente, no se hablará de la dermatosis ampollar IgA lineal, sino de las dermatosis ampollares IgA lineales, en función de los antígenos contra los cuales van dirigidos los anticuerpos. Todo ello podría suceder de una forma similar a como se han ido escindiendo las distintas dermatosis ampollares IgG lineales del penfigoide ampollar; así, hoy día se reconoce a la epidermolisis ampollar adquirida, y las dermatosis ampollares con anticuerpos contra epiligrina, unceína, etc.

El conocimiento de la naturaleza del antígeno de la dermatosis ampollar IgA lineal no solamente ayuda a comprender mejor la patogenia de dicha enfermedad, sino que también nos ayuda a comprender su fisiología, puesto que se ha observado que dicho antígeno se halla ausente en un subgrupo de pacientes con epidermolisis ampollar juntural⁵⁷ y en la epidermolisis ampollar benigna atrófica generalizada con una nueva mutación en COL17A1⁵⁸.

Tratamiento

La estrategia del tratamiento es similar a la de otras dermatosis ampollares que cursan con un infiltrado inflamatorio abundante en la dermis. No es útil la instauración de una dieta libre de gluten.

Se ha descrito una buena respuesta a la sulfona a la dosis de 300 mg/día o sulfapiridina (1-1,5 g/día). Se pueden emplear dosis más bajas, combinándolos con prednisona (5-30 mg/día). También se pueden obtener buenos resultados terapéuticos con prednisona sola a la dosis de 15-30 mg/día⁵⁹. En la infancia, las dosis recomendadas son: sulfona 1-2 mg/kg/día y sulfapiridina 60-150 mg/kg/día⁶⁰.

En los casos en que no se observe una buena respuesta a estas terapéuticas o sus efectos adversos contraindiquen su empleo, se pueden emplear otros fármacos, puesto que se han descrito casos con una buena respuesta a la administración de colchicina^{60,61}, nicotinamida asociada a tetraciclinas⁶², inmunoglobulinas e.v. a altas dosis⁶³, sulfona asociada a cotrimoxazol⁶⁴ y doxiciclina⁶⁵.

DERMATOSIS AMPOLLAR IgA LINEAL INDUCIDA POR FÁRMACOS

Una vez establecido el diagnóstico de una dermatosis ampollar IgA lineal, es fundamental averiguar si el paciente está sometido a algún tipo de tratamiento farmacológico, especialmente si el enfermo se encuentra hospitalizado.

TABLA I. Fármacos implicados en la aparición de dermatosis ampollosa IgA

Amiodarona
Ampicilina
Captopril
Cefamandole
Ciclosporina
Diclofenaco
Fenitoína
Furosemida
Glibenclamida
Interferón gamma e IL-2
Iodo
Litio
Penicilina G potásica
Somatostatina
Trimetroprim/sulfametoazol
Vancomicina
Vigabatrin

do. El listado de medicamentos responsables de la aparición de la erupción ha ido incrementándose en los últimos años (tabla I). La vancomicina es el fármaco que se ha involucrado con mayor frecuencia. Es importante destacar que el intervalo transcurrido entre la introducción de un fármaco y la aparición de la dermatosis es muy variable, pudiendo oscilar entre un día y un año⁶⁶⁻⁷⁰.

El cuadro clínico puede ser indistinguible de la forma idiopática, con vesículas agrupadas o, por el contrario, puede presentar una erupción vesículo-ampollar totalmente inespecífica. En algunos casos se ha hecho hincapié en la afección palmoplantar. Se ha descrito la afección de las mucosas oral, conjuntival y faríngea, aunque con menor frecuencia que en las formas idiopáticas^{67,69}. Histológicamente, los cambios observados también son muy variables, en función de la cronología y del tipo de lesión biopsiada.

De todas formas, hay que tener presente que la mayoría de estos pacientes están sometidos a tratamientos múltiples, lo que dificulta la valoración de cuál es el fármaco responsable de su aparición. En cualquier caso, ante un enfermo que desarrolle una erupción vesículo-ampollar en el transcurso de un tratamiento farmacológico, es importante llevar a cabo el estudio de inmunofluorescencia directa a fin de descartar la presencia de IgA en la unión dermoepidérmica, dada la inespecificidad de los hallazgos clínicos e histológicos.

En la mayoría de los casos, se ha observado una resolución espontánea de la dermatosis al retirar el fármaco, en un período de tiempo que oscila entre un día y 6 meses, sin necesidad de llevar a cabo ningún tratamiento farmacológico. Aunque algunos casos han sido tratados con sulfona o prednisona, es posible que la buena evolución se debiera más a la evolución espontánea de la enfermedad que a la influencia de los fármacos administrados⁶⁷.

En algunos casos se ha logrado reproducir la dermatosis al reintroducir el fármaco, confirmándose el papel patogénico del mismo en su desarrollo⁶⁷. Exceptuando estos casos, y teniendo en cuenta que estos pacientes suelen encontrarse en una situación clínica grave, no se puede descartar que el proceso subyacente para el cual

seguían el tratamiento no actuara como estímulo responsable de la aparición de dicha erupción⁶⁷. Ciertos procesos, como la sepsis y la insuficiencia renal, también han sido implicados como cofactores en el desarrollo de dicha dermatosis⁶⁹.

DERMATOSIS AMPOLLAR IgA LINEAL Y NEOPLASIAS

De forma similar a lo que ocurre en otras dermatosis ampollares autoinmunes, esta entidad ha sido relacionada con el desarrollo de neoplasias. En la mayoría de los casos se trata de procesos linfoproliferativos, como mieloma múltiple, linfoma linfoblástico, linfoma centrocítico-centroblástico¹², linfoma de Hodgkin^{71,72}, linfadenopatía angioinmunoblastica⁷³, plasmocitoma, leucemia linfática crónica⁷⁴, linfoma gástrico y policitemia rubra vera⁹. En casos más esporádicos se ha descrito asociada al desarrollo de tumores de vejiga, recto, colon, esófago, carcinoma uterino, sarcoma retroperitoneal, carcinoma escamoso metastásico, mola hidatiforme, hipernefroma, carcinoma ecrino cutáneo, melanoma maligno, y carcinoma de mama^{9,12,74,75}. Godfrey et al valoraron que la frecuencia observada de neoplasias no linfoides se presenta en el mismo porcentaje que en la población general¹², y en este grupo de enfermos su asociación puede representar una simple coincidencia.

Si atendemos a la cronología de los dos procesos, la dermatosis ampollar IgA lineal puede aparecer antes, después o de forma simultánea al desarrollo de la neoplasia¹².

Actualmente, no existen datos concluyentes respecto a la influencia que el tratamiento de las neoplasias pueda tener en la evolución de la dermatosis. Aunque la dermatosis ampollar IgA lineal no es considerada como una dermatosis paraneoplásica, algunos autores recomiendan plantear la realización de los estudios complementarios que se consideren oportunos en función de la edad y el sexo de cada enfermo, con la finalidad de detectar posibles neoplasias subyacentes.

DERMATOSIS AMPOLLAR IgA LINEAL Y OTROS PROCESOS AUTOINMUNES

En casos muy aislados se ha asociado a diversos procesos autoinmunes, entre los que cabe destacar ermatomiositis⁷⁶, nefropatía mesangial⁷⁷, lupus eritematoso⁷⁸, esclerosis múltiple⁷⁹, artritis reumatoide⁸⁰, vitíligo, neutropenia autoinmune, colitis ulcerosa y anemia hemolítica autoinmune. Actualmente, no se considera que se asocie a una enteropatía sensible al gluten⁸¹. No se han detectado anticuerpos antirreticulina, antiendomisio ni antigliadina⁸²⁻⁸⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Chorzelski TP, Jablonska S, Beutner EH, Bean SF, Furey NL. Linear IgA bullous dermatosis. En: Beutner EK, Chorzelski TP, Bean SF, editores. Immunopathology of the skin (2.^a ed.). Wiley Medical Publications. John Wiley and sons. Nueva York 1979; 315-323.
- Honeyman JF, Honeyman AR, De la Parra MA, Pinto A, Erguiguren GJ. Polymorphic pemphigoid. Arch Dermatol 1979; 115: 423-427.

- Leonard JN, Haffenden GP, Ring NP, McMinn RMH, Sigwick A, Mowbray JF et al. Linear IgA disease in adults. Br J Dermatol 1982; 107: 301-316.
- Combemale P, Prost C. Maladie à IgA linéaire de l'adulte. Revue de la littérature. Ann Dermatol Benereol 1987; 114: 1605-1615.
- Marsden RA, McKee PH, Bhogal B, Black MM, Kennedy LA. A study of benign chronic bullous dermatosis of childhood and comparison with dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid occurring in childhood. Clin Exp Dermatol 1980; 5: 159-172.
- Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal B, Black MM. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. J Am Acad Dermatol 1988; 19: 792-805.
- Chorzelski T, Jablonska S. Evolving concept of IgA linear dermatosis. Sem Dermatol 1988; 7: 225-232.
- Bernard P, Vaillant L, Labeylie B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three french regions. Arch Dermatol 1995; 131: 48-52.
- Mobacken H, Kastrup W, Ljunghall K, Löfberg H, Nilsson LA, Svensson A et al. Linear IgA dermatosis: A study of tenadult patients. Acta Dermatovener (Stockholm) 1983; 63: 123-128.
- Hruza LL, Mallory SB, Fitgibbons J, Mallory GB Jr. Linear IgA bullous dermatosis in a neonate. Ped Dermatol 1993; 10: 171-176.
- Peters MS, Rogers RS. Clinical correlation of linear IgA deposition at the cutaneous basement membrane zone. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 761-770.
- Godfrey K, Wojnarowska F, Leonard J. Linear IgA disease of adults: association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors. Br J Dermatol 1990; 123: 447-452.
- Leigh G, Marsden RA, Wojnarowska F. Linear IgA dermatosis with severe arthralgia. Br J Dermatol 1988; 119: 789-792.
- Thune P, Eeg-Larson T, Nilsen R. Acute linear IgA dermatosis in a child following varicella. Arch Dermatol 1984; 120: 1237-1238.
- Janniger CK, Wiltz H, Schwartz RA, Kowalewski C, Lambert WC. Adult linear IgA bullous dermatosis: a polymorphic disorder. Cutis 1990; 45: 37-42.
- Tanita Y, Masu S, Kato Tagami H. Linear IgA bullous dermatosis clinically simulating pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1986; 122: 246-247.
- Argenyi ZB, Bergfeld WF, Valenzuela R, McMahon JT, Tomecki KJ. Linear IgA bullous dermatosis mimicking erythema multiforme in adult. Int J Dermatol 1987; 26: 513-517.
- Ansay SI, Mitsuhashi Y. Linear IgA bullous dermatosis limited to the seborrhoeic regions. Br J Dermatol 1996; 135: 1006-1007.
- Leonard JN, Wright P, Williams DM, Gilkes JJH, Haffenden GP, McMinn RMH et al. The relationship between linear IgA disease and benign mucous membrane pemphigoid. Br J Dermatol 1984; 110: 307-314.
- Kelly SE, Frit PA, Millard PR, Wojnarowska F, Black MM. A clinicopathological study of mucosal involvement in linear IgA disease. Br J Dermatol 1988; 119: 161-170.
- Webster GF, Raber I, Penne R, Jacoby RA, Beutner EH. Cicatrizing conjunctivitis as a predominant manifestation of linear IgA bullous dermatosis. Br J Dermatol 1994; 130: 355-357.
- Fuligni A, Di Blasi A, Borgogni L, Pimpinelli N, Moretti S, Fabbri P. A peculiar case of linear IgA bullous dermatosis. Arch Dermatol 1991; 127: 126-127.
- Chan LS, Regezi JA, Cooper KD. Oral manifestations of linear IgA disease. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 362-365.
- Verhelst F, Demedts M, Verschakelen J, Verbeken E, Mariën K, Peeters C. Adult linear IgA bullous dermatosis with bronchial involvement. Br J Dermatol 1987; 116: 587-590.
- Smith SB, Harrist TJ, Murphy GF, Halperin AJ, Newell JB, Fallon JT et al. Linear IgA bullous dermatosis v dermatitis herpetiformis. Quantitative measurements of dermoepidermal alterations. Arch Dermatol 1984; 120: 324-328.
- Leonard JN, Haefenden GP, Unsworth DJ, Ring NP, Holborow EJ, Fry L. Evidence that the IgA in patients with linear IgA disease is qualitatively different from that of patients with dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 1984; 110: 315-321.
- Willsteed E, Bhogal BS, Black MM, McKee P, Wojnarowska F. Use of 1M NaCl split skin in the indirect immunofluorescence of the linear IgA bullous dermatosis. J Cutan Pathol 1990; 17: 144-148.
- Beutner EH, Chorzelski TP, Kumar V. Two types of linear IgA bullous dermatosis. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 390-391.
- Hendrix JD, Mangum KL, Zone JJ, Gammon WR. Cutaneous IgA deposits in bullous diseases function as ligands to mediate adherence of activated neutrophils. J Invest Dermatol 1990; 94: 667-672.
- Niwa Y, Sakane T, Shingu M, Yanagida I, Komura J, Miyachi Y. Neutrophil-generated active oxygens in linear IgA bullous dermatosis. Arch Dermatol 1985; 121: 73-78.
- Caproni M, Palleschi GM, Falcos D, D'Agata A, Cappelli G, Fabbri P. Serum eosinophilic cationic protein (ECP) in bullous pemphigoid. Int J Dermatol 1995; 34: 177-180.
- Pothupitiya GM, Wojnarowska F, Bhogal BS, Black MM. Distribution of the antigen in adult linear IgA disease and chronic bullous dermatosis of childhood suggests that it is a single and unique antigen. Br J Dermatol 1988; 118: 175-182.

33. Wojnarowska F, Collier PM, Allen J, Millard PR. The localization of the target antigens and antibodies in linear IgA disease is heterogeneous, and dependent on the methods used. *Br J Dermatol* 1995; 132: 750-757.
34. Aboobaker J, Bhogal B, Wojnarowska F, Black MM, McKee P. The localization of the binding site of circulating IgA antibodies in linear IgA disease of adults, chronic bullous disease of childhood and childhood cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1987; 116: 293-302.
35. Yaoita H, Hettz KC, Katz SI. Dermatitis herpetiformis: immunoelectronmicroscopic and ultrastructural studies of a patient with linear deposition of IgA. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 691-695.
36. Dabrowski J, Chorzelski TP, Jablonska S, Skrabska T, Jarzabek-Chorzelska M. The ultrastructural localization of IgA in skin of a patient with mixed form of dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1978; 70: 76-79.
37. Horiguchi Y, Toda K, Okamoto H, imamura S. Immunoelectronic microscopic observations in a case of linear IgA bullous dermatosis of childhood. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 593-599.
38. Onodera Y, Hashimoto T, Miyakawa S, Shimizu H, Nishikawa T, Yamamoto K. A case of linear IgA bullous dermatosis of childhood: immunoelectron microscopic and IgA subclass studies. *Dermatologica* 1990; 180: 267-271.
39. Ishiko A, Shimizu H, Masunaga T, Hashimoto T, Dmochowski M, Wojnarowska F et al. 97-kDa linear IgA bullous dermatosis (LAD) antigen localizes to the lamina lucida of the epidermal basement membrane. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 739-743.
40. Kárpáti S, Stolz W, Meurer M, Krieg T, Braun-Falco O. Ultrastructural immunogold studies in two cases of linear IgA dermatosis. Are there two distinct types of this disease? *Br J Dermatol* 1992; 127: 112-118.
41. Haftek M, Zone JJ, Taylor TB, Kowalewski X, Chorzelski TP, Schmitt D. Immunogold localization of the 97-kD antigen of linear IgA bullous dermatosis (LABD) detected with patients' sera. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 656-659.
42. Bhogal B, Wojnarowska F, Marsden RA, Das A, Black MM, McKee PH. Linear IgA bullous dermatosis of adults and children: an immunoelectron microscopic study. *Br J Dermatol* 1987; 117: 289-296.
43. Adachi A, Tani M, Matsubayashi S, Shibata K, Horikawa T, Murata Y et al. Immunoelectronic differentiation of linear IgA bullous dermatosis of adults with coexistence of IgA and IgG deposition from bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 394-399.
44. Zambruno G, Manca V, Kanitakis J, Cozzani E, Nicolas JF, Giannetti A. Linear IgA bullous dermatosis with autoantibodies to a 290 kd antigen of anchoring fibrils. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 884-888.
45. Prost C, De Leca AC, Combemale P, Labeille B, Martin N, Cosnes A et al. Diagnosis of adult linear IgA dermatosis by immunoelectronmicroscopy in 16 patients with linear IgA deposits. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 39-45.
46. Ghohestani RF, Nicolas JF, Kanitakis J, Claudy A. Linear IgA bullous dermatosis with IgA antibodies exclusively directed against the 180- or 230-kDa epidermal antigens. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 854-858.
47. Arechalde A, Braun R, Calza AM, Hertl M, Didierjean L, Saurat et al. Childhood bullous pemphigoid associated with IgA antibodies against BP180 or BP230 antigens. *Br J Dermatol* 1999; 140: 112-118.
48. Kanitakis J, Mauduit G, Cozzani E, Bradinard P, Faure M, Claudy A. Linear IgA bullous dermatosis of childhood with autoantibodies to a 230 kDa epidermal antigen. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 139-144.
49. Marinkovich MP, Taylor TB, Keene DR, Burgeson RE, Zone JJ. LAD-1, the linear IgA bullous dermatosis autoantigen, is a novel 120-kDa anchoring filament protein synthesized by epidermal cells. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 734-738.
50. Wojnarowska F, Whitehead P, Leidh IM, Bhogal BS, Black MM. Identification of the target antigen in chronic bullous disease of childhood and linear IgA disease of adults. *Br J Dermatol* 1991; 124: 157-162.
51. Zone JJ, Taylor TB, Kadunce DP, Meyer LJ. Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *J Clin Invest* 1990; 85: 812-820.
52. Zone JJ, Taylor TB, Kadunce DP, Chorzelski TP, Schachner LA, Huff JC et al. IgA antibodies in chronic bullous disease of childhood react with a 97 kDa basement membrane zone protein. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1277-1280.
53. Zone JJ, Traylor TB, Meyer LJ, Petersen MJ. The 97 kDa linear IgA bullous disease is identical to a portion of the extracellular domain of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen, BPAG2. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 207-210.
54. Ishiko A, Shimizu H, Msunaga T, Yancey KB, Giudice GJ, Zone JJ et al. 97 kDa linear IgA bullous dermatosis antigen localizes in the lamina lucida between the NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 93-96.
55. Zillikens D, Herzele K, Georgi M, Schmidt E, Chimianovitch I, Schumann H et al. Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 947-953.
56. Hashimoto T, Ishiko A, Shimizu H, Tanaka T, Dodd HJ, Bhogal BS et al. A Case of linear IgA bullous dermatosis with IgA anti-type VII collagen autoantibodies. *Br J Dermatol* 1996; 134: 336-339.
57. Marinkovich MP, Tran HH, Rao SK, Giudice GJ, Balding S, Jonkman MF et al. LAD-1 is absent in a subset of junctional epidermolysis bullosa patients. *J Invest Dermatol* 1997; 356-359.
58. Shimizu H, Takizawa Y, Pulkkinen L, Zone JJ, Matsumoto K, Saida T et al. The 97 kDa linear IgA bullous dermatosis antigen is not expressed in a patient with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa with a novel homozygous G258X mutation in Coll7A1. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 887-892.
59. Chorzelski T, Jablonska S. IgA linear dermatosis of childhood (chronic bullous disease of childhood). *Br J Dermatol* 1979; 101: 535-542.
60. Ang P, Tay YK. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with colchicine. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 50-52.
61. Aram H. Linear IgA bullous dermatosis. Successful treatment with colchicine. *Arch Dermatol* 1984; 120: 960-961.
62. Peoples D, Fivenson DP. Linear IgA bullous dermatosis: successful treatment of chronic bullous dermatosis of childhood with tetracycline and niacinamide. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 489-499.
63. Khan IU, Bhol KC, Ahmed AR. Linear IgA bullous dermatosis in a patient with chronic renal failure: response to intravenous immunoglobulin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 485-488.
64. Puliwood S, Ajithkumar K, Jacob M, George S, Chandi SM. Linear IgA bullous dermatosis of childhood: treatment with dapsone and co-trimoxazole. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 90-91.
65. Skinner RB, Rotondo CK, Schneider MA, Raby L, Rosenberg EW. Treatment of chronic bullous dermatosis of childhood with oral dicloxacillin. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 65-66.
66. Carpenter S, Berg D, Sidhu-Malik N, Hall RP, Rico MJ. Vancomycin-associated linear IgA dermatosis. A report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 45-48.
67. Collier PM, Wojnarowska F. Drug-induced linear immunoglobulin A disease. *Clin Dermatol* 1993; 11: 529-533.
68. Kuechle MK, Stegemire E, Maynard B, Gibson LE, Leiferman KM, Peters MS. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 187-192.
69. Klein PA, Callen JP. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis after vancomycin discontinuation in a patient with renal insufficiency. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 316-323.
70. Cerottini JP, Ricci C, Guggisberg D, Panizzon RG. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis probably induced by furosemide. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 103-105.
71. Kienzler JL, Blanc D, Laurent R, Agache P. Dermatose bulleuse à IgA linéaire et maladie de Hodgkin. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110: 727-728.
72. Vignon D, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Association maladie de Hodgkin et dermatose à IgA linéaire. *Nouv Presse Méd* 1982; 11: 603-604.
73. Polla L, Chavaz P, Didierjean L, Pieyre D, Saurat JH. Dermatose à IgA Linéaire et lymphadénopathie angio-immunoblastique. *Dermatologica* 1983; 167: 182-183.
74. McEvoy MT, Connolly SM. Linear IgA dermatosis: association with malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 59-63.
75. Sekula SA, Tschen JA, Bean SF, Wolf JE. Linear IgA bullous disease in a patient with transitional cell carcinoma of the bladder. *Cutis* 1986; 38: 354-357.
76. Barrows-Wade L, Jordon RE, Arnett FC. Linear IgA bullous dermatosis associated with dermatomyositis. *Arc Dermatol* 1992; 128: 413-414.
77. Pena-Penabad C, Hernández-Vicente I, Hernández-Martín A, García-Silva A, Flores T, Armijo M. IgA mesangial nephropathy and autoimmune haemolytic anaemia associated with linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 1995; 133: 141-154.
78. Lau M, Kaufmann I, Grünzinger I, Raghunath M. A case report of a patient with features of systemic lupus erythematosus and linear IgA disease. *Br J Dermatol* 1991; 124: 498-502.
79. Abreu A, Bowers K, Mattson DH, Gaspari AA. Linear IgA bullous dermatosis in association with multiple sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 797-798.
80. Hayakawa K, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M. Linear IgA bullous dermatosis associated with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 110-113.
81. Lawley TJ, Strober W, Yaoita H, Katz SI. Small intestinal biopsies and HLA types in dermatitis herpetiformis patients with granular and linear IgA skin deposits. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 9-12.
82. Chorzelski TP, Beutner EH, Syulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Kumar V et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984; 111: 395-402.
83. Beutner EH, Chorzelski TP, Kumar V, Leonard J, Krasny S. Sensitivity and specificity of IgA-class antiendomysial antibodies for dermatitis herpetiformis and finding relevant to their pathogenic significance. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 464-473.
84. Peters MS, McEvoy MT. IgA antiendomysial antibodies in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1225-1231.