

Manifestaciones orales de la enfermedad por depósito lineal de IgA

Asier Eguia del Valle ⁽¹⁾, José Manuel Aguirre Urizar ⁽¹⁾, Angel Martínez-Sahuquillo ⁽²⁾

(1) Medicina Bucal. Departamento de Estomatología. Universidad del País Vasco / EHU

(2) Medicina Bucal. Universidad de Sevilla. España

Correspondencia:

Asier Eguia del Valle
C/ Arbizkarra 27 1º I.C.
Zalla (Vizcaya) CP: 48860
e-mail: otpagurj@lg.ehu.es

Recibido: 28-9-2002 Aceptado: 14-12-2002

Eguia del Valle A, Aguirre-Urizar JM, Martínez-Sahuquillo A.
Manifestaciones orales de la enfermedad por depósito lineal de
IgA. *Med Oral* 2004;9:39-44.
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

RESUMEN

La enfermedad por depósito lineal de IgA o enfermedad IgA lineal (EAL) es un proceso mucocutáneo crónico e infrecuente de origen autoinmune, caracterizado por depósitos lineales de IgA a lo largo de la membrana basal. En la mayor parte de los casos, junto a las lesiones cutáneas, aparecen lesiones orales y en otras mucosas. Se han descrito casos en los que la afectación se limitaba a la mucosa oral. Por ello es importante el conocimiento de esta patología a la hora de establecer el diagnóstico diferencial de las enfermedades mucocutáneas ampollares. En esta revisión se analizan los principales aspectos clinicopatológicos de esta enfermedad, haciendo un hincapié especial en las manifestaciones orales.

Palabras clave: *Manifestaciones orales, enfermedad IgA lineal, enfermedades mucocutáneas, autoanticuerpos.*

INTRODUCCION

La enfermedad por depósito lineal de IgA, dermatosis IgA lineal o enfermedad IgA lineal (EAL) es un proceso mucocutáneo crónico de carácter autoinmune, caracterizado por la presencia de depósitos lineales de IgA a lo largo de la membrana basal epitelial (1).

Aunque inicialmente fue considerada como una variante de otras patologías como la dermatitis herpetiforme o el penfigoide bulloso, desde la década de los 70, se la considera una entidad separada. Actualmente, algunos autores (1-3) señalan que bajo esta denominación, se podrían encuadrar varias entidades diferenciadas, en relación con los diferentes patrones de la enfermedad observados mediante microscopía electrónica.

Sabemos que la EAL es una de las enfermedades mucocutáneas menos comunes, aunque apenas existen referencias bibliográficas sobre su verdadera prevalencia en las diferentes poblaciones. Es probable que algunos casos diagnosticados como

penfigoide u otras enfermedades mucocutáneas en ausencia de inmunofluorescencia, correspondan realmente a casos de EAL. Esta enfermedad puede debutar a cualquier edad, aunque aparece más frecuentemente en las 4ª y 5ª décadas de la vida. Algunos autores (1-5), diferencian dos formas clínicas de la enfermedad, la infantil o enfermedad ampollar crónica de la infancia, que afecta generalmente a niños menores de 5 años y la del adulto. No se ha demostrado predilección por ningún sexo, cuando los grupos estudiados han sido amplios (2-5).

ETIOPATOGENIA

En la gran mayoría de los casos, esta enfermedad tiene un carácter idiopático, aunque existen casos documentados, en los que determinados fármacos, infecciones víricas, trastornos autoinmunes o tumores malignos, han actuado aparentemente como inductores de la enfermedad (6-12).

Los pacientes con EAL producen autoanticuerpos IgA contra diferentes componentes de la membrana basal en el dominio extracelular de los complejos de unión, que actúan como antígeno. Estos complejos de unión (hemidesmosomas), unen el citoesqueleto de los queratinocitos basales del epitelio y diferentes estructuras de la dermis. Uno de los componentes de los hemidesmosomas con mayor interés en esta enfermedad, es la glicoproteína BP 180 (colágeno tipo XVII), ya que actúa como diana de los autoanticuerpos en la EAL y también en otras enfermedades mucocutáneas como el penfigoide bulloso (13-19). Actualmente, desconocemos cual es el motivo por el que el sistema inmunitario de estos pacientes comienza a producir estos autoanticuerpos. Una hipótesis, es que el sistema inmunitario se sensibiliza contra antígenos externos (pe. de origen vírico) sumamente similares a determinadas regiones de estas proteínas estructurales. Posteriormente, la actuación de un factor inductor provocaría la liberación de estos anticuerpos, desencadenando el desarrollo de la enfermedad (13-19).

Las ampollas de la EAL, se forman tras el depósito de los autoanticuerpos IgA, al acumularse neutrófilos y otras células del sistema inmune en el tejido conectivo próximo a la membrana basal y liberarse diferentes mediadores de la respuesta inmune. El tejido conectivo próximo a la membrana basal donde se han depositado los autoanticuerpos IgA acaba por necrosarse, lo que provoca la separación del epitelio adyacente y la formación de una ampolla. Posteriormente estas ampollas se rompen, vaciando su contenido, y dejando una superficie ulcerada (1, 19,20).

ASPECTOS CLINICOS

En el ámbito cutáneo la EAL se caracteriza por una erupción vesiculobullosa de contenido seroso, claro o serohemorrágico, sobre una piel normal o eritematosa, con una especial predilección por la parte inferior del tronco, caras extensoras de las extremidades, nalgas, muslos y zona genital; aunque también puede aparecer en cuero cabelludo, cara, zona perianal y dorso de los pies. Las lesiones pueden tener o no un patrón simétrico, con respecto a la línea media del cuerpo (1,3,21).

-Manifestaciones orales:

Aproximadamente en el 80 % de pacientes, existe implicación de las diferentes mucosas (bucal, ocular, nasal, genital,...). En el 60-70 % aproximadamente de los pacientes con EAL existen lesiones a nivel de la mucosa oral (22-24).

Las lesiones orales más comunes son erosiones o ulceraciones dolorosas, consecuencia de la ruptura de las ampollas y vesículas. Estas ulceraciones pueden aparecer en cualquier localización de la mucosa oral, incluyendo la mucosa yugal y la lengua (22-24). En ocasiones, la EAL se manifiesta a nivel oral como una gingivitis descamativa crónica, similar e indistinguible clínicamente, a la que puede aparecer en pacientes con liquen plano, penfigoide y otras enfermedades mucocutáneas (22-24). (Figura 1)

Es muy poco común, aunque existen algunos casos publicados, que las lesiones orales sean las únicas manifestaciones de la enfermedad, y que por tanto no existan hallazgos extraorales. En estos casos, la EAL suele manifestarse como una gingivitis descamativa y ulcerativa recalcitrante (25-27).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la EAL es inicialmente clínico y queda confirmado por la inmunofluorescencia.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con el resto de enfermedades mucocutáneas, preferentemente con el penfigoide, la dermatitis herpetiforme, el liquen, el pénfigo y la epidermolisis bullosa adquirida (1-3).

Puesto que clínicamente, las lesiones son similares a las que tienen lugar en otras enfermedades mucocutáneas, el diagnóstico definitivo se va a apoyar siempre en la realización de una biopsia correcta y su estudio histopatológico y de inmunofluorescencia directa.

Histologicamente, se reconocen ampollas subepidérmicas con neutrófilos o eosinófilos en su interior. Esta histopatología es similar a la del penfigoide y de la dermatitis herpetiforme (1-3). Por ello es fundamental realizar el estudio de

inmunofluorescencia, que muestra un depósito lineal subepitelial de IgA, que es el dato patognomónico de este proceso (Figura 2).

Ocasionalmente, también se pueden detectar depósitos de IgM junto a la IgA (1,13-17). Algunos autores defienden que estos casos suponen una variedad especial de la enfermedad, a la que denominan dermatosis bullosa IgA/IgM (28).

ASPECTOS TERAPEUTICOS

El tratamiento de la EAL es complicado y en muchos casos descorazonador, ya que no siempre se puede controlar la enfermedad.

La utilización de diferentes agentes inmunomoduladores, solos o en combinación es eficaz en la mayoría de pacientes, sin embargo, estos fármacos deben emplearse con precaución por sus graves efectos secundarios. Es indispensable controlar y monitorizar a los pacientes durante el tratamiento.

Es importante señalar que la EAL es una patología crónica que presenta periodos de exacerbación y de remisión. Se ha señalado que en más de la mitad de los casos, con un tratamiento adecuado, se consigue una remisión completa de la enfermedad (29-33).

Las lesiones orales son, en algunas ocasiones, especialmente recalcitrantes y no siempre responden igual que las lesiones cutáneas a los tratamientos (1-3, 22-24).

Entre los fármacos empleados con mejores resultados se encuentran:

* Dapsona o diaminodifenilsulfona. Es un agente bacteriostático, antiinflamatorio e inmunomodulador, sintetizado a primeros de siglo y utilizado clásicamente en el tratamiento de la lepra y la malaria. Por su toxicidad, teratogeneidad y efectos secundarios, sus indicaciones en la actualidad son limitadas.

En dosis desde 50 a 500 mg/día es muy eficaz en el control de las lesiones de la EAL (25,29), sin embargo puede causar la aparición de efectos secundarios como letargia, cefalea, fiebre, náuseas, vómitos, agranulocitopenia y reacciones cutáneas como urticaria, eritema tóxico, eritema multiforme o necrolisis epidérmica.

Previamente al tratamiento con dapsona, deben descartarse mediante las pruebas complementarias necesarias, la existencia de discrasias sanguíneas, alteraciones renales, hepáticas o cardiopulmonares, déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH), déficit de ácido fólico o embarazo.

Asimismo, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados y deben realizarse analíticas sanguíneas y de orina, semanales durante el primer mes y mensuales posteriormente (25,29, 30). El uso de dapsona está totalmente prohibido en mujeres embarazadas y durante los periodos de lactancia.

* Corticoides. En el tratamiento de la EAL, las dosis altas de prednisona (>40mg/día) son eficaces (25,27). Su administración combinada con dapsona (100-500 mg/día), es una de las opciones terapéuticas que mayor eficacia ha demostrado, sin embargo la aparición de efectos secundarios es muy frecuente (25,27).

La administración prolongada de corticoides puede provocar alteraciones renales, cardiovasculares, neurológicas, oculares

e inmunosupresión. Debido a dicha inmunosupresión, es frecuente la aparición de infecciones oportunistas (candidosis) durante el tratamiento, las cuales deberán ser precozmente detectadas y tratadas (25, 27, 29).

Durante el tratamiento con corticoides, los pacientes deben ser monitorizados, deben realizarse analíticas sanguíneas y de orina periódicamente, se debe instaurar una dieta sin sal y rica en potasio y asegurar una buena hidratación. Los protocolos de dosificación han de cumplirse estrictamente para minimizar la insuficiencia adrenocortical que puede producirse tras su uso.

* Los corticoides por vía tópica solo son interesantes como coadyuvantes de otros tratamientos (23,27). A nivel oral se han empleado en enjuagues o en forma de gel, aplicados en férulas blandas para tratar las lesiones gingivales. Los más utilizados han sido la fluocinolona (0,05 %), la triamcinolona (0,05 %), la betametasona (0,1 %) y el clobetasol (0,05 %). Su uso prolongado puede facilitar la aparición de infecciones oportunistas, por su efecto inmunosupresor local.

* Sulfapiridina y otras sulfonamidas. Se han utilizado como tratamientos de segunda elección, cuando la dapsona y los corticoesteroides no resultan eficaces o no pueden ser utilizados. La sulfapiridina se emplea en dosis desde 0,5 hasta 3 gm diarios. Este fármaco es teratogénico y posee efectos secundarios importantes como náuseas, vómitos, prurito, urticaria, anemia megaloblástica, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia o reacciones cutáneas severas (25,27,31).

El empleo de sulfonamidas está contraindicado en caso de existencia de discrasias sanguíneas, alteraciones renales, hepáticas o cardiopulmonares, asma, alergia grave, déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH), déficit de ác. fólico, tratamiento con antiuréticos o anticoagulantes, embarazo y durante los periodos de lactancia (27,31).

Durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados y deben realizarse analíticas sanguíneas y de orina, semanales durante el primer mes y mensuales posteriormente.

* Colchicina. Este antimitótico y antigotoso cuyo mecanismo de acción en el tratamiento de la EAL aún no es conocido, se ha utilizado como tratamiento de segunda elección, a dosis entre 0,5 y 2 mg/día con diferentes protocolos (32-35). A pesar de su eficacia, su toxicidad es alta, pudiendo originar trastornos neurológicos, gastrointestinales, hematológicos, renales, etc, por lo que su utilidad es muy restringida. Su uso está totalmente contraindicado en caso de insuficiencia hepática o renal, durante el embarazo y periodos de lactancia (32-35).

Al igual que con los fármacos antes descritos, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados y deben realizarse analíticas sanguíneas y de orina, semanales durante el primer mes y mensuales posteriormente.

ENGLISH

Oral manifestations caused by the linear IgA disease

EGUIA DEL VALLE A, AGUIRRE-URIZAR JM, MARTINEZ-SAHUQUILLO A. ORAL MANIFESTATIONS CAUSED BY THE LINEAR IGA DISEASE. MED ORAL 2004;9:39-44.

SUMMARY

The Linear IgA deposit related disease or Linear IgA disease (LAD) is a chronic, uncommon and autoimmune mucocutaneous disease, characterised by linear IgA deposits along the basement membrane zone. In mainly cases, moreover cutaneous lesions, there are oral mucosal and other mucosal lesions. There are also, some cases published of Linear IgA disease limited to oral mucosa. The known of this disease is important for the establishment of a correct differential diagnosis in cases of blistering mucocutaneous diseases. In this paper, we analyze the most important features of this disease, attending specially to the oral manifestations.

Key words: *Oral manifestations, linear IgA disease, mucocutaneous disease, autoantibodies.*

INTRODUCTION

Linear IgA disease or Linear IgA dermatosis (LAD) is an autoimmune mucocutaneous disease characterized by the presence of linear IgA deposits along the basal membrane zone (1). Although LAD was first considered as a special kind of other diseases like bullous pemphigoid or herpetiform dermatitis, since the 70's decade, LAD is considered an independent disease. Actually, some authors (1-3) believe that LAD could comprise different disorders, attending to the different patterns which can be observed using electronic microscopy.

LAD is one of the least common mucocutaneous diseases, although there are only few bibliographic references about its prevalence in different populations. Some cases previously diagnosed without immunofluorescence as pemphigoid or as other mucocutaneous diseases, probably are LAD cases in true. This disease can develop at any age, but it seems to be more frequent in the 4th and 5th decades of the life. Some authors (1-5) differentiate between two clinical subtypes of LAD, the adult's subtype and the pediatric subtype, which affects mainly to children under 5 years old.

No gender predilection has been demonstrated when study groups have been wide enough (2-5).

ETIOPATHOGENESIS

LAD is idiopathic in mainly cases, but there are some cases in which drugs, virus infection, malignancies or autoimmune disorders seem to be the inducers (6-12).

LAD patients produce IgA autoantibodies against different

components of the extracellular domain of the linking structures in the basal membrane. These linking structures (hemidesmosomes) joint the cytoskeleton of basal keratinocytes of the epithelium to the dermis. BP-180 glycoprotein (XVII type collagen) is a component of the hemidesmosomes, which is targeted by IgA autoantibodies in LAD patients and in other diseases like bullous pemphigoid (13-19).

The reason why LAD patients produce these autoantibodies is still unknown. A hypothesis is that immunological system of LAD patients is sensitized against external antigens (e.g. virological antigens) similar to some domains in structural proteins. Some inducer factors are able to unchain the massive liberation of these antibodies and the development of the disease (13-19).

Bullae appear after IgA autoantibodies deposition and neutrophils and other defensive cells migration to the connective tissue next to the basal membrane. This connective tissue next to the basal membrane where IgA antibodies have been deposited becomes necrotic and the epithelium separates from the dermis developing the bullae. Finally these bullae are destroyed emptying its containing and leaving an ulcer (1,19,20).

CLINICAL FEATURES

In the skin, a vesiculobullous rash over a normal or erythematous skin and with a seric or sero-hemorrhagic contain characterizes LAD. This vesiculobullous rash usually appears in the lower trunk, extensor faces of arms and legs, buttocks and genital zone. Although it is less frequent, lesions may also be observed in face, scalp, feet dorsum or anus zone.

Lesions may or not be symmetric respect to the medial line of the body (1,3,21).

-Oral Manifestations:

Proximately in 80 % of patients mucosal lesions can be observed (oral, ocular, nasal or genital mucous). A 60 – 70 % of LAD patients have oral mucosal lesions (22-24).

The most frequent oral lesions consist in painful erosive or ulcerative lesions caused by the rupture of bullae. These ulcerative or erosive lesions may appear anywhere in the oral mucous, including vestibular mucous, and the tongue (22-24). Occasionally, LAD can be manifested in the mouth as a chronic desquamative gingivitis, which cannot be clinically distinguished of the desquamative gingivitis produced by lichen planus, pemphigoid or other mucocutaneous diseases (22-24), (Figure 1).

Although some case have been published, it is really uncommon the presence of oral lesion as the only manifestation of LAD, without extraoral findings. In such cases, LAD use to appear as a recalcitrant desquamative gingivitis (25-27).

DIAGNOSIS

The LAD diagnosis is initially clinical and should be confirmed by an immunofluorescence study.

A differential diagnosis must be established between this disease and other like pemphigoid, herpetiform dermatitis, lichen planus, pemphigus or bullous epidermolysis (1-3).

The definitive diagnosis must be realized according to the



Fig. 1. Lesiones gingivales en una paciente con enfermedad IgA lineal.
Gingival lesion in a Linear IgA disease patient.

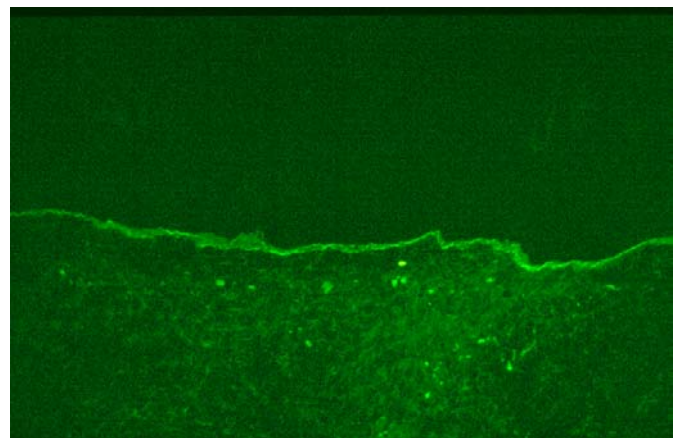


Fig. 2. Inmunofluorescencia directa. Patrón de deposito lineal de IgA en la zona de la membrana basal.
Direct immunofluorescence. IgA linear deposition pattern in the basal membrane zone.

biopsy, histological study and immunofluorescence study results, because oral lesions are similar in all the diseases previously appointed.

Subepidermal bullae containing neutrophils or eosinophils may be observed in the histological exam. This may also be observed in pemphigoid or herpetiform dermatitis (1-3). Thus, it is absolutely necessary to realize an immunological examination for a proper diagnosis. This examination reveals subepithelial IgA deposits, which is the patognomonic fact of LAD (Figure 2). In some cases, IgM deposits may also be observed accompanying to IgA deposits (1,13-17). Some authors consider that such cases as a special kind of LAD that should be denominated IgA/IgM bullous dermatosis (28).

THERAPEUTIC FEATURES

LAD treatment is difficult and unfortunately the disease cannot be controlled in all cases.

The usage of different immunomodulating agents alone or in combination is effective in mainly cases. However, such agents must be administrated with caution because of their serious secondary effects. It is absolutely necessary to maintain patients monitorized and under safety controls during the treatment.

LAD is a chronic disease with exacerbation and remission periods. In next to a half of cases a total remission can be obtained with a proper treatment (29-33).

Oral lesions are especially recalcitrant and do not respond as well as skin lesions to the treatment (1-3, 22-24).

Some of the drug that have been used with effectiveness are:

* Dapsone or diaminodiphenilsulfona. It is a bacteriostatic, antiinflammatory and immunomodulating agent sensitized in the first years of the last century. It has been classically used in the treatment of the leprae and the malaria. Because of its toxicity, theratogenic and secondary effects dapsone applications are limited.

In doses from 50 to 500 mg/day is effective for the treatment of LAD lesions. However, dapsone can produce secondary effects like lethargy, cephalaea, fever, sickness, vomits, agranulocitopenya, and cutaneous lesions as urticaria, toxic erythema, multiform erythema or epidermic necrolisis.

Previously to the dapsone treatment, the presence of hematological alterations must be discarded using the proper complementary exams. Renal, hearth, lung or hepatic alterations, glucose-6-phosphate-dehidrogenase (G6PDH) or Folic acid deficit and pregnancy must be also discarded.

During the treatment patients must be monitorized and blood and urine counts must be realized weekly during the first month and monthly after first month (25,29,30). The usage of dapsone is forbidden during pregnancy and lactation.

* Corticoids. High doses of prednisone (>40 mg/day) are effectives for treating LAD (25,27). The prednisone administration in combination to dapsone (100-500 mg/day) is one most efficacious treatment for LAD, but secondary effects are very frequent using this combination (25,27).

The administration of corticoids during long periods can develop renal, cardiovascular, neurological or ocular alterations and immunosuppression. Because of this immunosuppression is frequent the apparition of opportunist infections (candidosis) that should be quickly detected and treated (25,27,29).

Patients under treatment with corticoids must be monitorized and periodic urine and blood counts must be realized. A good hydratation and a diet with a high proportion of potassium and without salt should be established. Dosage protocols must be strictly performed to minimize adrenocortical insufficiency due to corticoids usage.

* Topical corticoids are only effectives as coadjuvant of other treatments (23,27). Topical corticoids have been used in oral rinses and applied in soft mouthguards for treating oral lesions. Fluocinolone (0.05 %), triamcinolone (0.05 %), betametasona (0.1 %) and clobetasol (0.05 %) are the corticoids most used for LAD therapy. The long-term usage of such drugs may propitiate the development of opportunist infections because of their immunodepressant effects.

* Sulphapiridyne and other sulphonamydes. These are

secondary election drugs for LAD treatment, used when dapsone and corticoids are not effectives or may not be used. Sulphapiridyne is employed in doses from 0.5 to 3 gr. a day. This drug is theratogenic and produces severe secondary effects like sickness, vomits, pruritic rash, urticaria, megaloblastic anemia, neutropenya, leucopenya, trombocitopenya or severe cutaneous reactions (25,27,31).

The usage of sulphonamydes is contraindicated in case of hematological, renal, hepatic or cardiovascular alterations, asthma, severe allergic disorders, glucose-6-phosphate-dehidrogenase (G6PDH) deficit, Folic acid deficit, antidiuretic or anticoagulant therapy and during pregnancy or lactation period (27,31).

Patients under treatment with these drugs must be monitorized and periodic blood and urine counts should be done, weekly along the first month, and monthly after first month.

* Colchicine. This antimittotic agent has an unknown action in the treatment of LAD. It has been used as a secondary drug in doses from 0.5 to 2 mg. a day with different dosage protocols (32-35). It is an effective treatment for LAD, but it has a high toxicity and it could produce neurological, gastric, intestinal, hematological or renal disorders. Because of this toxicity, its utility is reduced.

The usage of colchicine is absolutely forbidden in pregnancy, lactation period and in case of hepatic or renal insufficiency (32-35).

As for the previous mentioned drugs, patients must be monitorized during the treatment and blood and urine counts must be done, weekly during the first month and monthly after first month.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Weinberg MA, Insler MS, Campen RB. Mucocutaneous features of autoimmune blisteris diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:517-34.
- Katz SI, Strober W. The pathogenesis of dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1978;70:63-75.
- VanJoost T, Faber WR, Westerhof W, deMari F. Linear epidermal IgA deposition in bullous penphigoid. *Acta Derm Venereol* 1979;59:463-5.
- Wilson BD, Beutner EH, Kumar V, Chorleski TP, Jablonska S. Linear IgA bullous dermatitis: an immunologically defined disease. *J Dermatol* 1985;24:569-74.
- Chorzelski T, Jablonska S. Evolving concept of IgA linear dermatosis. *Semin Dermatol* 1988;7:225-32.
- Ahkami R, Thomas I. Linear IgA bullous dermatosis associated with vancomycin and disseminated varicella-zoster infection. *Cutis* 2001;67:423-6.
- Wiadrowski TP, Reid CM. Drug-induced linear IgA bullous disease following antibiotics. *Australas J Dermatol* 2001;42:196-9.
- Danielsen AG, Thomsen K. Vancomycin-induced linear IgA bullous disease. *Br J Dermatol* 1999;141:756-7.
- Girao L, Fiadeiro T, Rodrigues JC. Burn-induced linear IgA dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:507-10.
- Van Der Wall RI, Van De Scheur MR, Pas HH, Jonkman MF, Van Groeningen CJ, Nieboer C, et al. Linear IgA bullous dermatosis in a patient with renal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2001;144:870-3.
- Stuber E, Swensson O, Nitsche R, Nickel T, Sticherling M, Christophers E, et al. Association of lymphocytic colitis with linear IgA dermatosis. *Z Gastroenterol* 1999;37:519-23.
- Wong DA, Hunt MJ, Stapleton K. IgA multiple myeloma presenting as an acquired bullous disorder. *Australas J Dermatol* 1999;40:31-4.
- Christophoridis S, Budinger L, Borradori L, Hunziker T, Merk HF, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP 180 in patients

- with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA dermatosis. *Br J Dermatol* 2000;143:349-55.
14. Roh JY, Yee C, Lazarova Z, Hall RP, Yancey KB. The 120-kDa soluble ectodomain of type XVII collagen is recognized by autoantibodies in patients with pemphigoid and linear IgA dermatosis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 104-11.
 15. Fujimoto W, Ohtsu T, Toi Y, Nakanishi G, Arata J. Linear IgA disease with IgA antibodies directed against 200- and 280-kDa epidermal antigens. *Br J Dermatol* 2000;142:1213-8.
 16. Zillikens D. Acquired skin disease of hemidesmosomes. *J Dermatol Sci* 1999;20:134-44.
 17. Zillikens D, Giudice GJ. BP 180/type XVII collagen: its role in acquired and inherited disorders of the dermal-epidermal junction. *Arch Dermatol Res* 1999;291:187-94.
 18. Cowan CG, Lamey PJ, Walsh M, Irwin ST, Allen G, McKenna KE. Linear IgA disease (LAD): immunoglobulin deposition in oral and colonic lesions. *J Oral Pathol Med* 1995;24:374-8.
 19. Georgi M, Scheckenbach C, Kromminga A, Partscht K, Messer G, Brcker EB, et al. Mapping of epitopes on the BP 180 ectodomain targeted by IgA and IgG autoantibodies in patients with the lamina lucida-type of linear IgA disease. *Arch Dermatol Res* 2001;293:109-14.
 20. Caproni M, Rolfo S, Bernacchi E, Bianchi B, Brazzini B, Fabbri P. The role of lymphocytes, granulocytes, mast cells and their related cytokines in lesional skin of IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 1999;140:1072-8.
 21. Williams DM. Non-infectious diseases of the oral soft tissue: a new approach. *Adv Dent Res* 1993;7:213-9.
 22. Weisenfeld D, Martín A, Scully C, Thomson J. Oral manifestations in linear IgA disease. *Br Dent J* 1982;153:398-9.
 23. Chan LS, Regezi JA, Cooper KD. Oral manifestations of linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:362-5.
 24. Kelly SE, Frith PA, Millard PR, Wojnarowska F, Black MM. A clinicopathological study of mucosal involvement in linear IgA disease. *Br J Dermatol* 1988;119:161-70.
 25. Cohen DM, Bhattacharyya I, Zunt SL, Tomich CE. Linear IgA disease histopathologically and clinically masquerading as lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:196-201.
 26. Porter SR, Scully C, Midda M, Eveson JW. Adult linear immunoglobulin A disease manifesting as desquamative gingivitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:450-3.
 27. Porter SR, Bain SE, Scully C. Linear IgA disease manifesting as recalcitrant desquamative gingivitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:179-82.
 28. Zone JJ, Smith EP, Powell D. Antigenic specificity of antibodies from patients with linear basement membrane deposition of IgA. *Dermatol* 1994; 189:64-6.
 29. Pulimood 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;22:90-1.
 30. Tingle MD, Mahmud R, Maggs JL, Pirmohamed M, Park BK. Comparison of the metabolism and toxicity of dapsone in rat, mouse and man. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:817-23.
 31. McFadden JP, Leonard JN, Powles AV, Rutman AJ, Fry L. Sulpamethoxy-pyridazine for dermatitis herpetiformis, linear IgA disease and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1989;121:759-62.
 32. Ang P, Tay YK. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with colchicine. *Pediatr Dermatol* 1999;16:50-2.
 33. Tay YK, Ang P. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with colchicine: in reply. *Pediatr Dermatol* 2000;17:157-8.
 34. Aram H. Linear IgA bullous dermatosis. Successful treatment with colchicine. *Arch Dermatol* 1984;120:960-1.
 35. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59.
-