

Linijna IgA dermatoza pęcherzowa

Linear IgA bullous dermatosis

MARIAN DMOCHOWSKI

Katedra i Klinika Dermatologii AM w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Wojciech Silny

Abstract

In this comprehensive review, linear IgA bullous dermatosis (LABD) is discussed according to current understanding of the molecular nature of this disease. The identification of the autoantigen in lamina lucida type of LABD as the shed form of BP180 is the main investigative achievement of LABD studies in the last decade.

Key words: linear IgA bullous dermatosis, BP180, dermal-epidermal junction.

Streszczenie

W poniższym wyczerpującym doniesieniu poglądowym przedyskutowano liniową IgA dermatozę pęcherzową (LABD), zgodnie z bieżącymi wiadomościami na temat molekularnej istoty tej choroby. Identyfikacja autoantygeny w LABD typu lamina lucida jako uwalnianego/gubionego fragmentu antygeny pemfigoidu pęcherzowego BP180 jest głównym badawczym osiągnięciem w zakresie LABD w minionej dekadzie.

Słowa kluczowe: liniowa IgA dermatoza pęcherzowa, BP180, połączenie skórno-naskórkowe.

(PDiA 2003; XX, 6: 351–364)

Definicja i aspekty historyczne

Linijna IgA dermatoza/choroba pęcherzowa (*linear IgA bullous dermatosis/disease, linear IgA disease*) (LABD) jest przewlekłą podnaskórkową dermatozą pęcherzową, występującą u dorosłych i dzieci z autoimmunizacji wobec różnych antygenów połączenia skórno-naskórkowego (DEJ). Cechą tej choroby są autooprzeciwiactwa w klasie IgA, które w technikach immunofluorescencji reagują wzdluznie w DEJ. Ostatnio, po stwierdzeniu na poziomie molekularnym związków z innymi autoimmunizacyjnymi chorobami pęcherzowymi skóry, odrębność nozologiczna tej dermatozy jest coraz powszechniej dyskutowana. Upowszechnia się pogląd, że większość przypadków tej choroby powinno się umieścić w kręgu pemfigoidu pęcherzowego (BP), bądź kręgu nabytego pęcherzowego oddzielania się naskórka (EBA). Są też przypadki molekularnie odrębne od innych autoimmunizacyjnych dermatoz podnaskórkowych. Autor zdecydował się na wydzielenie tej dermatozy ze względu na to, że dlaczego dochodzi w niej do odpowiedzi autoimmunologicznej głównie w klasie IgA, lecz nie IgG, nie zostało do tej pory zadowalająco naświetlone.

Wyróżnienie LABD było powolnym i stopniowym procesem. Myśl o wyodrębnieniu LABD jako osobnej dermatozy zarówno klinicznie, jak i immunopatologicznie w opozycji za-

równo do BP, jak i opryszczkowatego zapalenia skóry (DH) dojrzewała w umysłach Chorzełskiego i Jabłońskiej w ciągu lat 70. ubiegłego wieku. W latach 60. ubiegłego wieku pojawiły się sugestie na poziomie klinicznym u dzieci, które można obecnie interpretować jako zwiastun rozróżnienia DH i LABD. W roku 1970 ukuto nawet pojęcie łagodnej przewlekłej dermatozy pęcherzowej u dzieci (*benign chronic bullous dermatosis of childhood*), co miało podkreślać zwykle samoograniczającą się naturę choroby. Jednak LABD długo była kontrowersyjna (w trzecim wydaniu klasycznej monografii Beutnera i wsp. *Immunopathology of the skin* z roku 1987 zamieszczono dwa rozdziały na temat tej choroby autorów amerykańsko-polskich i angielskich, różniące się w ocenach) i pozostaje nią także współcześnie. Nieco później Zone omówił LABD u dorosłych i dzieci w jednym rozdziale z DH, a inni autorzy amerykańscy zdecydowali się omówić LABD w jednym rozdziale wraz z innymi autoimmunizacyjnymi dermatozami pęcherzowymi mediowanymi przez IgA, w tym pęcherzycą IgA. Są nawet obcojęzycz-

Tab. Chronologia istotnych badań w LABD

| | |
|--|-----------------------------|
| Wyodrębnienie LABD | Chorzełski i Jabłońska 1979 |
| Białko 97 kDa autoantygenem | Zone i wsp. 1990 |
| Białko 97 kDa fragmentem antygeny BP 180 kDa | Zone i wsp. 1998 |

Adres do korespondencji: dr hab. med. Marian Dmochowski, Katedra i Klinika Dermatologii, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: dmoch@sylaba.poznan.pl

ne monografie opublikowane w 21. wieku, w których brak jest osobnego rozdziału o LABD (Hertl, et al. *Autoimmune diseases of the skin*, z roku 2001), a chorobę tę omawia się wraz z chorobami szeroko pojętego kręgu BP. Bałagan nazewniczy utrudnia posługiwanie się danymi elektronicznymi. Przeszukiwanie danych bazy Medline za lata 1999–2003 w lipcu 2003 r. przy użyciu haseł kluczowych *linear IgA bullous dermatosis*, *linear IgA disease* i *linear IgA bullous disease* ujawniło odpowiednio 122, 120 i 64 rekordy.

Opis kliniczny

Częstość występowania LABD u dorosłych w Stanach Zjednoczonych wynosi 0,6 na 100 tys. Nie są dostępne dane na temat częstości występowania LABD u dzieci w Stanach Zjednoczonych. Natomiast częstość występowania LABD u dzieci w Anglii jest oceniana na 1 na 500 tys. Wojnarowskiej są znane 4 nowe dziecięce przypadki w ciągu 20 lat w hrabstwach Oxfordshire i Buckinghamshire, liczących ok. 700 tys. mieszkańców. LABD u dzieci została opisana w Europie, Japonii i Stanach Zjednoczonych, jednak zdaje się, że największa częstość występowania jest u Murzynów w RPA i w Indiach. Opisano ją też w Zimbabwie, na Jamajce, w Polinezji, Malezji, Singapurze, Pakistanie, Afryce Północnej, Iraku, i Sri Lance. Częstość występowania LABD u dorosłych w południowej Anglii wyniosła 1 na 250 tys., a we Francji 0,13 na 250 tys. Całościowo LABD u dorosłych jest więc znacznie rzadsza niż DH, jednak w Japonii jest częstsza od DH, a w Malezji spotyka się tylko liniowy układ złogów IgA, a DH nie opisuje się wcale. LABD u dorosłych także opisano w Europie i Stanach Zjednoczonych, oraz w Tajlandii i subkontynencie indyjskim. W Singapurze, którego ludność wynosi 2,5 mln, zgłoszono 4 przypadki LABD u dorosłych w ciągu 10 lat, a więc tyle samo, co przypadków DH. Zdaje się, że istnieje związek z HLAB8, DR3, DQ2 i Cw7, zarówno u dorosłych, jak i dzieci, u których jest wyraźniejszy. Trzeba pamiętać, szczególnie oceniając dane epidemiologiczne, że podział na LABD u dzieci i dorosłych ma charakter sztuczny, może rozdzielić problemy u chorych w 2. dekadzie życia, być może więc powinno się mówić o LABD przedpokwitaniowej i popokwitaniowej, co jednak może być również nieściśle.

Średni czas trwania idiopatycznej LABD u dzieci miał wynosić 3,9 lat z zakresem 2,1–7,9 lat. Donoszono, że remisje pojawiły się u 64% dzieci, w większości przypadków w ciągu 2 lat. Są dzieci, u których nie można osiągnąć remisji i choroba może być obecna także w okresie dorosłości. Są chorzy z czynną chorobą trwającą 25, a nawet 33 lata. Jest możliwe, że u pewnych dzieci z przemijającą osutką LABD nie jest nigdy zdiagnozowane. U dzieci nie stwierdzono, by zajęta okolica ciała, wiek rozpoczęcia choroby, płeć, odpowiedź na leczenie i rodzaj MHC miały wpływ na przebieg choroby. Nie potwierdziły się wcześniejsze sugestie, że uszkodzenie układu ocznego miałyby być częstsze u dzieci z długotrwałym LABD, i przy braku HLA B8. LABD u dorosłych zdaje się przeciągać dłużej niż u dzieci, ze średnim czasem trwania 5,6 lat i zakresem 1–15 lat. Remisje u dorosłych są rzadsze niż u dzieci i mają występować w 48% przypadków. Choroba ma tendencję do przebiegu z okresami pogorszeń i zwolnień. W przypadkach

wywołanych przez leki zwykle dochodzi do szybkiego całkowitego wyleczenia, skoro tylko czynnik wywołujący został zidentyfikowany i wycofany z leczenia. Obserwacje Wojnarowskiej sugerowały, że choroba trwa dłużej u dorosłych chorych, u których nie stwierdza się przeciwciał krążących. Zdaje się, że nie dochodzi do nawrotów u dorosłych chorych, którzy osiągnęli remisję, z wyjątkiem nawrotów pociążowych.

U 12 kobiet z LABD w ciąży obserwowano polepszenie w okresie ciąży, zwykle po 10. jej tygodniu. Polepszenie to było najwyraźniejsze w 3. trymestrze. Obserwowano szybkie i częste pogorszenia po rozwiązaniu; u jednej kobiety doszło do niego w ciągu 2 godz. od porodu, a u pozostałych w zakresie od 1 do 6 mies. Choroba i jej leczenie dapsonem zdawało się nie mieć niekorzystnego wpływu na płód, tylko u jednego noworodka stwierdzono pojedynczy pęcherz, który zagoił się samoistnie w ciągu tygodnia, a badanie immunofluorescencyjne bezpośrednie (DIF) jego skóry było ujemne.

Donoszono, że u dzieci średni wiek, w którym rozwinęła się LABD wyniósł 3,24 lata z zakresem 1–11 lat, bądź 4,5 lat. Dane, nawet z jednego kraju (Wielka Brytania), o płci chorych są rozbieżne; w jednym doniesieniu stwierdzono przewagę chłopców (stosunek chłopców do dziewcząt 2:1), a w innym, wcześniejszym, przewagę dziewczynek 1,6:1. U dorosłych średni wiek rozwinęcia się LABD wyniósł 52 lub 50 lat, z zakresem 14–88 lat, czyli choroba jest częstsza w okresie poprodukcyjnym. Zdaje się, że u dorosłych choroba jest częstsza u kobiet (stosunek kobiet do mężczyzn 2,3:1). Zdaje się, że choroba indukowana lekowo pojawia się częściej u starszych chorych, bo ludzie ci częściej używają licznych preparatów z powodu rozlicznych dolegliwości. Donoszono, że 26% dorosłych miało poprzedzającą chorobę infekcyjną, a 31% dorosłych i dzieci stosowało niesteroidowe leki przeciwzapalne lub antybiotyki przed pojawieniem się LABD.

Są całkiem liczne doniesienia o indukcji LABD przez wankomycynę, a pojedyncze o indukcji przez diklofenak, paracetamol, interferon γ , interleukinę 2, sole litu, fenytoinę, wigabatrynę, naproksen, penicylinę, ampicylinę, cefamandol, sulfonamidy, cyklosporynę, amiodaron, kaptopryl, benazepryl, glibenklamid, somatostatynę, atorwastatynę, związki jodu po użyciu miejscowym, miejscowym zastosowaniu oleju z drzewa herbacianego, szczepienia dziecięce, być może też ibuprofen. Doniesiono o przypadku z niewydolnością nerek, który rozwinął LABD po 2 tyg. od zakończenia leczenia wankomycyną, co sugeruje, że u niektórych chorych wankomycyna może być ledwie jednym z zespołu czynników sprawczych. U starszej chorej z polekową LABD stwierdzono limfocyty T proliferujące po stymulacji ceftriaksonem i metronidazolem. Poprzedzające choroby, jak dur brzuszny, brucelloza, gruźlica, teżec leczony antybiotykami, zakażenia wirusami *herpes*, infekcje ginekologiczne, górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc wywołane przez *Paecilomyces* zostały opisane u chorych na LABD. Trudno spekulować na temat związków przyczynowych między poprzedzającymi infekcjami a LABD, być może początkowo dochodzi do stymulacji śluzówkowej odpowiedzi immunologicznej mediowanej przez IgA. Doniesiono także o kobiecie w średnim wieku, u której rozwinęła się

LABD po przeszczepie serca w trakcie jednoczesowego leczenia immunosupresyjnego cyklosporyną i prednizonem.

Donoszono o LABD w związku ze złośliwymi procesami rozrostowymi w 5% przypadków. Szczególnie często donoszono o złośliwych rozrostach układu chłonnego, jak choroba Hodgkina, chłoniaki niehodgkinowskie, przewlekła białaczka limfatyczna, w tym przewlekła białaczka włochatokomórkowa, szpiczak, także mnogi, czerwienica prawdziwa, choroba Castlemana. Także często donoszono o rakach, jak raku płaskonabłonkowym przełyku, piersi, macicy, okrężnicy, tarczycy, przetrzeni zaotrzewnowej, przerzutowym raku jasnokomórkowym nerki, raku gruczołów ekrynowych, przerzutowym raku kolczystokomórkowym, również o zaśniedziałym groniastym. Trudno domniemywać o rzeczywisty związek patogenetycznym między LABD a złośliwieniem. Są jednak możliwe liczne hipotezy: 1) uwalnianie autoantygenów przez guzy, których komórki obumierają na drodze innej niż apoptoza, autoantygeny te stają się następnie początkiem reakcji paraneoplastycznej, 2) kwasy nukleinowe wirusów wbudowane w tkankę limfatyczną gospodarza (jako część transformacji nowotworowej) odgrywać mogą rolę antygenów stymulujących do reakcji prawidłowe limfocyty B i T, 3) uwalniane przez komórki nowotworowe liczne cytokiny mogą brać następnie udział w rozwoju autoimmunizacji, 4) produkcja paraprotein przez komórki nowotworowe, 5) odsłonięcie neoepitopów przez substancje niszczące tkankę produkowane przez komórki nowotworowe, 6) produkcja przeciwciał i cytokin przez układ immunologiczny gospodarza w odpowiedzi na antygeny komórek nowotworowych, które następnie reagują krzyżowo z prawidłowymi białkami gospodarza.

Związki z innymi chorobami z autoimmunizacji mogą być przypadkowe, jednak trzeba je przytoczyć. Opisano przypadki związku LABD i bielactwa, łuszczycy (u starszej chorej z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu C), układowego tocznia rumieniowatego, zapalenia skórno-mięśniowego, reumatoidalnego zapalenia stawów, zespołu bólu wielomięśniowego, niedoczynności i nadczynności tarczycy, przewlekłego zapalenia wątroby, choroby Crohna, wrzodziejącego zapalenia okrężnicy (u jednego chorego osiągnięto remisję LABD po całkowitej proktokolektomii), stwardnienia rozsianego, nefropatii IgA, autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej, cukrzycy typu 2. Do 50% dorosłych z LABD może mieć podwyższone miana autooprzeciwciał tkankospecyficznych. Doniesiono też o związku LABD z niedoborem lipazy trzustkowej. Generalnie nie ma związku LABD z enteropatią glutenozależną (GSE), jak w DH, ale może się zdarzyć chory na LABD z GSE, u którego zmiany skórne poprawiają się po zastosowaniu diety bezglutenowej. Opisano chorą w średnim wieku z LABD, u której następnie rozwinęła się idopatyczna plamica małopłytkowa, być może pochodzenia autoimmunizacyjnego. U niektórych chorych LABD może współistnieć z przewlekłą niewydolnością nerek lub stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych.

Niektórzy chorzy mają długi okres świądu lub uczucia palenia skóry przed pojawieniem się osutki LABD. Chorzy z zajęciem układu ocznego skarżą się na ból, uczucie zapiaszczenia lub wydzielinę. Pęcherze mogą pojawiać się przewlekle, lub

nagle, jak w przypadkach polekowych. Osutka pojawiała się w przypadkach po wankomycynie w ciągu od 1 do 13 dni od zażycia pierwszej dawki leku. Istotne jest zebranie wywiadu w kierunku stosowania leków poprzedzającego wysiew osutki.

U dzieci choroba rozpoczyna się zwykle nagle i może jej towarzyszyć choroba ogólnoustrojowa, z gorączką i jadłowstrętem. Jednak u pewnych dzieci LABD rozpoczyna się bardziej podstępnie, ze swędzącą osutką trwającą kilka tygodni (nie jest jednakże charakterystyczny długi prodromalny okres świądu, jaki czasami obserwuje się w BP). Często najwcześniejsze wykwyty to zmiany pokrzywkowate w układzie obrączkowym lub tarczy strzelniczej, lecz morfologia wykwitów zmienia się w czasie. Pęcherze nie są zwykle duże, a świeże pęcherzyki o dobrze napiętej pokrywie grupują się dookoła obwodu dłuższej trwającego lub gojącego się pęcherza (*cluster of jewels*), tworząc rozety na podłożu rumieniowym, lub są widoczne na granicy zmiany obrączkowej lub wielopierścieniowej (*string of beads*) (fot. 1.–3.). Pęcherze mogą być krwotoczne, z tworzeniem prosaków w dalszym przebiegu choroby. Prawie wszystkie okolice ciała mogą być zajęte, lecz szczególnie często choroba lokalizuje się na tułowiu i kończynach. Częste jest



Fot. 1. Pęcherzyki w układzie rozetowym (*cluster of jewels*) na przyśrodkowej powierzchni uda i okolicy narządów płciowych u chłopca z LABD



Fot. 2. Pęcherz na karku i pęcherzyki w układzie rozetowym (*cluster of jewels*) w okolicy międzyłopatkowej u chłopca z LABD



Fot. 3. Pęcherz wypełniony treścią wodnojasną na przyśrodkowej powierzchni uda u chłopca z LABD



Fot. 4. Polimorficzne wykwity z grudkami przekształcającymi się w pęcherzyki z nadżerkami na szczycie w układzie festonowatym w okolicy podbrzusza i narządów płciowych u dziewczynki z LABD



Fot. 5. Rozsiane polimorficzne wykwity [pęcherzyki (niektóre w układzie skupionym, opryszczkowatym), grudki z nadżerkami na pokrzywkowatym podłożu] na podbrzuszu u młodego mężczyzny z LABD

zajęcie rąk, stóp, okolicy okołoustnej i głowy owłosionej. Odbarwienia mogą być wyraźne w chorych z ciemniejszą skórą. Zajęcie okolic płciowych z pęcherzami i nadżerkami, częste u dzieci (fot. 4.), może prowadzić do nieprawidłowego rozpoznania zakażenia wirusem *herpes* lub nawet molestowania płciowego dzieci. Pediatrzy i pracownicy działający na polu molestowania seksualnego muszą być więc świadomi istnienia LABD u dzieci. Zgodnie z danymi Wojnarowskiej, zajęcie śluzówek u dzieci jest bardzo częste (aż 91%), a zajęcie śluzówek narządów płciowych zdaje się być najczęstsze. Śluzówki nosa, spojówki (65%) i jamy ustnej są zajęte w różny sposób u poszczególnych chorych. Zajęcie spojówek może prowadzić do bliznowacenia (donoszono o bliznowaceniu aż u 43% chorych z objawami ocznymi, co może doprowadzić nawet do ślepoty). Bliznowacenie może także zająć w jamie ustnej. Ciężkość choroby jest zmienna; są dzieci tylko z nielicznymi pęcherzami, a inne mają zajęte rozległe powierzchnie skóry z rozległymi nadżerkami na śluzówkach.

U dorosłych (fot. 5., 6.) choroba jest najczęstsza na tułowiu i kończynach, a zajęcie okolicy kroczka i okołoustnej jest rzadsze niż u dzieci. Zajęcie powierzchni wyprostnych kończyn, jak w DH, jest widywane nieczęsto. U dorosłych morfologia zmian skórnych jest podobna do widywanej u dzieci, ale drugi typ osutki z zadrapanymi zmianami grudkowymi i pęcherzykowymi jest widywany, co może doprowadzać do nieprawidłowej diagnozy *acne excoriata*. Nawet od 85% do 100% dorosłych ma zajęte śluzówki (opisano nawet zajęcie przely-



Fot. 6. Wyniosłe skupione grudki z nielicznymi pęcherzykami, niektóre skupienia grudek na podłożu pokrzywkowatym, w okolicy pachowej u mężczyzny w średnim wieku z paraneoplastycznym LABD

ku). Objawy ze strony jamy nosowej obejmują krwawienie i uczucie zalegania i dyskomfortu spowodowanego tworzeniem strupów. Chorzy z zajęciem krtani wspominają epizody chrypki, a opisano nawet świst krtaniowy. Chory z zajęciem tchawicy i oskrzeli miał krwioplucie i sapanie wraz z pogarszaniem się zmian skórnych. U chorego z zajęciem odbytu stwierdzono krwotoczne zapalenie odbytnicy, opisano chorego z objawami dysurycznymi, sugerującymi zajęcie śluzówki cewki moczowej. Zajęcie układu ocznego było stwierdzone u 30 do 72 % chorych; zwykle jest to zapalenie spojówek o łagodnym przebiegu, jednak zdarzyć się może agresywny przebieg, prowadzący do ślepoty. U dorosłych zmiany w jamie ustnej mogą poprzedzać zmiany skórne o nawet 5 lat, jak to zdarzyło się w przypadku starszej kobiety, u której liczne badania DIF śluzówki były ujemne, a badanie DIF skóry wypadło dodatnio. Opisano przypadek dorosłej chorej na LABD, która przyjęła obraz złuszczonego zapalenia pochwy. Doniesiono o dorosłym chorym na LABD, u którego był widoczny tylko izolowany pompholyx, lecz pompholyx, także krwotoczny, jest często widywany u chorych ze zmianami gdzie indziej.

Zmiany skórne u dorosłych i dzieci mogą być symetryczne, bądź asymetryczne, można stwierdzić początkowo umiejscowienie w okolicach urazów skóry (koebneryzacja). Zmiany skórne niezależnie od wieku mogą obejmować strupy, przerwosy, nadżerki lub nawet owrzodzenia. Obecność pęcherzy i pęcherzyków nie jest koniecznym kryterium diagnostycznym, jednak u chorego z procesem złośliwym i swędzącą osutką zawsze warto przeprowadzić badania w kierunku choroby pęcherzowej z autoimmunizacji, bo może trafić się LABD. W jamie ustnej stwierdzić można pęcherzyki, owrzodzenia, nadżerki, tarczki rumieniowe, złuszczone zapalenie dziąseł, może być widoczne nadżerkowe zapalenie warg, co może utrudniać przełykanie. Nawet przy braku objawów podmiotowych, można stwierdzić oczne objawy przedmiotowe, jak podspojówkowe włóknienie, skurczenie się otworu dla gałki ocznej, tworzenie się zrostów między powieką a gałką oczną i bliznowaciejące podwinięcie powieki z podwinięciem rzęs i zmętnieniem rogówki. Takie same zmiany oczne można zauważyć w *mucous membrane pemphigoid*. Opisano dziecko i osobę dorosłą z LABD z silnymi bólami stawów po infekcji gardła. Ukazało się doniesienie o młodej kobiecie z LABD wraz z głuchotą typu percepcyjnego.

Teorie patogenetyczne

Stwierdzono, poszukując różnic i podobieństw między LABD i DH, że u chorych na LABD skórne złogi są prawie wyłącznie w podklasie IgA1, lecz nie IgA2 (tylko jeden chory miał złogi IgA2 w badaniach europejskich, a autorzy japońscy donieśli o dziewczynce z LABD i złogami zarówno IgA1, jak i IgA2, ale przeciwciałami krążącymi wyłącznie w podklasie IgA1), nie ma także fragmentu sekrecyjnego i generalnie fragmentu J, co sugeruje, że IgA nie jest pochodzenia śluzówkowego. U 3 chorych na LABD indukowaną wankomycyną również stwierdzono tylko złogi IgA1. Nie wykazano, aby u chorych na LABD limfocyty krwi obwodowej uwalniały nadmierne ilości IgA.

Nie wiadomo, dlaczego w LABD dochodzi do autoimmunizacji mediowanej głównie przez IgA1, lecz nie, jak w innych podnaskórkowych dermatozach autoimmunizacyjnych, szczególnie BP, głównie przez IgG4 i IgG1. Nie jest wyjaśnione, co powoduje utratę tolerancji wobec własnych tkanek. Być może do odwracalnej utraty tolerancji dochodzi u dzieci po chorobach infekcyjnych leczonych chemioterapeutykami, także proces złośliwienia mógłby się do niej przyczyniać.

Fascynująca i ciągle otwarta jest sprawa swoistości antygenowej przeciwciał IgA w LABD. Można by powiedzieć, nieco upraszczając, że historia badań nad LABD zatoczyła koło, od tropienia odmienności LABD od BP do wynajdywania zbieżności między nimi. W opozycji do danych badań immunofluorescencyjnych, gdzie większość chorych ma przeciwciała IgA, reagujące wzdluznie po naskórkowej stronie rozdziału, sugerując lokalizację autoantygeny w przestrzeni *lamina lucida*, opisano liczne wzory reakcji przy użyciu różnych technik mikroskopii immunoelektronowej. Złogi IgA stwierdzano w *sublamina densa*, *lamina densa*, po obu stronach *lamina densa*, w *lamina lucida*, w obrębie półdesmosomu i na powierzchni podstawnych keratynocytów. Badania techniką pośredniej mikroskopii immunoelektronowej z surowicą zawierającą przeciwciała IgA przeciwko antygenowi 97 kDa uwiarydociły reakcję w przestrzeni *lamina lucida* poniżej półdesmosomów, a z surowicą z przeciwciałami IgA przeciwko kolagenowi typu VII uwiarydociły reakcję z fibrylami zakotwiczącymi. Nie stwierdza się ekspresji antygenów LABD w śluzówce pęcherza moczowego. Zarówno keratynocyty, jak i fibroblasty z hodowli wykazują ekspresję antygenów LABD, jednak surowice chorych na LABD znacznie częściej reagują z białkami pochodzenia keratynocytowego. BP180, a właściwie jego krótsza, rozpuszczalna forma o masie 120/97 kDa, jest autoantygenem w LABD typu *lamina lucida* (typ ten jest najczęstszy) u dorosłych i u dzieci, w którym autoprzeciwciała IgA wiążą się z naskórkową częścią rozszczepionej skóry. Surowice chorych na LABD reagowały z białkiem o masie 120 kDa, nazwanym LAD-1, uzyskany metodą radioimmunoprecypitacji przy użyciu nadszczu hodowli keratynocytów, obecnym w filamentach zakotwiczących i produkowanym przez keratynocyty. Surowice te reagowały z białkiem o masie 97 kDa przy użyciu techniki immunoblotu z zastosowaniem wyciągów naskórkowych (Zone i wsp., 1990; Zone i wsp., 1996). Homologię obu białek 180 kDa i 120/97 kDa sugerowały liczne doświadczenia, aczkolwiek tylko w pośredni sposób [Labib i wsp., 1986 (niektóre surowice BP mają przeciwciała IgG rozpoznające antygen 97 kDa); Meyer i wsp., 1991 (białko 97 kDa powstaje podczas proteolizy BP180 podczas preparatyki tkanki do immunoblotu); Giudice i wsp., 1992, Dmochowski i wsp., 1993 (surowice LABD zawierają przeciwciała IgA reagujące z białkiem 97 kDa, które migruje w tym samym doświadczeniu dokładnie tak samo jak białko 97 kDa rozpoznawane przez przeciwciała IgG od chorych z BP z przeciwciałami IgG rozpoznającymi także BP180); Marinkovich i wsp., 1997 (LAD-1 i BP180 wykazują prawidłową ekspresję we wszystkich postaciach łączącej odmiany *epidermolysis bullosa* z wyjątkiem postaci uogólnionego zanikowego łagodnego *epidermolysis bullosa*); Pas i wsp., 1997

(surowice BP i LABD rozpoznają podobne białka 120 kDa, które mają wspólne epitopy z BP180); Pas i wsp., 1998 (BP180 i LAD-1 zdają się być trimerami *in vivo*); Jonkman i wsp., 1998 (mutacje w genie kodującym BP180 powodują brak ekspresji LAD-1); Shimizu i wsp., 1998 (antygen 97 kDa nie wykazał ekspresji u chorego na uogólnione zanikowe łagodne z mutacjami w obu allelach genu kodującego BP180)]. BP180 i LAD-1 mogą tworzyć jednak oddzielne trimery. Badania immunomikroskopowo-elektronowe wykazały, że przeciwciała anty-97 kDa w LABD wiążą się z *lamina lucida* poniżej hemidesmosomów, a na rozszczepie skórnym lokalizują się wzdłuż naskórkowej strony rozdziału (Legrain i wsp., 1991; Haftek i wsp., 1994; Ishiko i wsp., 1996). Antygen LAD-1 odpowiada zewnątrzkomórkowej części BP180 (Klatte i wsp., 1989; Kurpakus i wsp., 1991; Hirako i wsp., 1998; Zone i wsp., 1998). Antygen ten lokalizuje się w obrębie *lamina lucida* między domeną NC 16a a domeną karboksyterminalną BP180 (Ishiko i wsp., 1998). Ekspresja epitopów białka 120/97 kDa może być wynikiem działania enzymów na cząsteczkę kolagenu XVII, aczkolwiek dla obu form BP180, 180 kDa i 120/97 kDa, istnieją osobne mRNA (Molnar i wsp., 2000). Zdaje się, że ekspresja BP180 jest zmniejszona w rakach skóry (Fairley i wsp., 1995), jednak mRNA dla krótszej formy BP180 występuje w komórkach raka kolczystokomórkowego obficie (Molnar i wsp., 2000). Nie i wsp. z grupy Hashimoto sugerują, że najbardziej immunogenną dla LABD jest 15. kolagenowa domena BP180 (COL15). Georgi i wsp. również stwierdzili, że jakkolwiek przeciwciała IgG i IgA od chorych z LABD typu *lamina lucida* reagowały z epitopami na całym zewnątrzkomórkowym fragmencie BP180, to jednak najsilniejszą reakcję obserwowano z karboksyterminalnym fragmentem tej domeny, jak w *mucous membrane pemphigoid*. Egan i wsp. wykazali, że przeciwciała IgA rozpoznające antygen 97 kDa od chorych na LABD należą przeważnie do podklasy IgA1. Są chorzy na LABD z przeciwciałami IgA przeciwko antygenowi 97 kDa, i przeciwciałami IgG przeciwko BP180 i BP230 (Darling i wsp., 1995). Opisano także chorych na LABD z przeciwciałami IgA przeciwko epitopowi BP230 innemu od najbardziej immunogennego epitopu BP230 dla przeciwciał IgG w surowicach BP, lub z przeciwciałami IgA przeciwko BP180 (Ghohestani i wsp., 1997). Arechalde i wsp. opisali dzieci z typowymi klinicznymi cechami dziecięcej postaci LABD, które miały krążące przeciwciała IgA przeciwko BP180, bądź BP230 badane techniką immunoblotu i krążące przeciwciała IgG przeciwko fragmentowi zewnątrzkomórkowemu BP180 badane techniką elisa. Istnieje podgrupa LABD z przeciwciałami w klasie IgA reagującymi z NC 16a, a więc fragmentem BP180 rozpoznawanym także przez przeciwciała IgG od chorych na BP (Zillikens i wsp., 1999). Ostatnio uzyskano dane sugerujące, że zewnątrzkomórkowy rozpuszczalny fragment BP180 o masie 120 kDa, najprawdopodobniej uwalniany przez proteolizę mediowaną przez furynę (*furin*), i zawierający 15. domenę kolagenową, jest rozpoznawany zarówno przez przeciwciała LABD u dorosłych i dzieci, jak i BP oraz *mucous membrane pemphigoid* (Schumann i wsp., 2000; Roh i wsp., 2000). W LABD stwierdza się również przeciwciała w klasie IgG, które reagują ze środkowym fragmentem BP180 (Egan i wsp., 2001). Także Egan i wsp. stwierdzili, że surowice BP

z przeciwciałami IgG przeciw BP180 mogą zawierać przeciwciała reagujące z epitopami antygeny 97 kDa umiejscowionymi dystalnie od domeny NC 16a. Sugerowano też, że pewni chorzy z LABD indukowaną lekami mogą mieć przeciwciała IgA przeciw BP230, a inni antygenowi 97 kDa (Paul i wsp., 1996). Są surowice LABD z przeciwciałami przeciwko antygenowi 97 kDa w klasach IgG i IgA (Chan i wsp., 1995). U psów może wystąpić LABD z surowiczymi przeciwciałami IgG i IgA przeciwko LAD-1. Wspomnieć należy o drugiej odmianie LABD, LABD typu *sublamina densa*, która jest rzadsza od LABD typu *lamina lucida*, w której przeciwciała IgA wiążą się ze skórną stroną rozszczepu skórnego, a antygenem może być tu kolagen typu VII, jak w EBA (Kárpáti i wsp., 1992; Hashimoto i wsp., 1996; Allen i wsp., 1997; Caux i wsp., 1997; Bauer i wsp. 1999). Wspomnieć należy także o ladininie (*ladinin*), którą uważano za antygen LABD. To mysie białko zdaje się być produktem nowo opisanego genu, jednak pomimo bycia składową mysiego DEJ, nie wydaje się być wiązane przez przeciwciała IgA od chorych na LABD (Motoki i wsp., 1997). Wreszcie istnieją chorzy na LABD z przeciwciałami IgA reagującymi wzdłuż zarówno naskórkowej, jak i skórnej strony rozdziału w immunofluorescencji pośredniej na skórze rozszczepionej w 1M roztworze NaCl, o których da się jedynie powiedzieć, że nie rozpoznają ani kolagenu typu VII, ani lamininy 5, ani BP180 (Harman i wsp., 1999). Trudno powiedzieć, jaka jest natura białka 285 kDa, które Wojnarowska uważa za jeden z autoantygenów LABD. W technice immunoblotu przez nią stosowanej stwierdzono przeciwciała IgA przeciwko temu białku także w surowicy 2 chorych z LABD indukowaną wankomycyną, którzy mieli również przeciwciała IgA i IgG przeciwko BP180. Przedstawione dane zdają się sugerować heterogenność antygenów LABD. Uważam, że choroba określana jako LABD na poziomie molekularnym nie jest odrębną jednostką chorobową i powinna być rozpatrywana jako składowa kręgu BP i składowa kręgu EBA. Być może istnieje też LABD bez molekularnego związku z zarówno BP, jak i EBA. W miarę pojawiania się nowych, czulszych metod badawczych, takich jak technika immunoblotu z wyciągami naskórkowymi, z nadsączeniem hodowli keratynocytów, czy z użyciem rekombinowanych fragmentów BP180, okazuje się, że znaczny odsetek surowic chorych na BP posiada obok przeciwciał w klasie IgG również przeciwciała IgA (do 88–100%). Podobnie rzecz ma się w odniesieniu do LABD, gdzie również znaczny procent surowic, obok klasy IgA, zawiera przeciwciała krążące w klasie IgG (do 60–76%) (Christophoridis i wsp., 2000; Kromminga i wsp., 2000). Region NC16a może wzbudzać autoimmunologiczną odpowiedź humoralną, ale też odpowiedź komórkową z komórkami T uwalniającymi cytokiny Th1 i Th2 u niektórych chorych na LABD. Chorzy klasyfikowani jako BP i LABD mogą mieć przeciwciała IgA i IgG reagujące także z cytoplazmatycznym regionem BP180. Bez wątpliwości mikroskopia konfokalna będzie mogła być użyta do badania zależności między różnymi postaciami LABD, a innymi podnaskórkowymi dermatozami autoimmunizacyjnymi.

Naturalne uwalnianie zewnątrzkomórkowej rozpuszczalnej domeny BPAG2 o masie 120 kDa, będącej antygenem dla

m.in., LABD (LAD-1) i zawierającej fragment NC 16a wraz z fragmentem karboksyterminalnym kolagenu typu XVII zdaje się być efektem działania enzymów (Reddy i wsp., 1999, Schumann i wsp., 2000). Proces ten w warunkach eksperymentalnych przy użyciu hodowli ludzkich keratynocytów, był stymulowany przez PMA i IL-1 (Franzke i wsp., 2000). Jednym z tych enzymów może być produkowana przez keratynocyty konwertaza TNF (TACE, ADAM-17) (Franzke i wsp., 2001), należąca do oddzielnej grupy metaloproteinaz zwanej ADAM (*a disintegrin and metalloproteinase*, ang.), których hamowanie prawdopodobnie nie następuje przez TIMP (Cawston, 1998). To naturalne uwalnianie (*shedding*, ang.) rozpuszczalnego fragmentu związanego z błoną białka dotyczy m.in. TNF- α , CD-23, TGF- α i odbywa się przy udziale metaloproteinaz (Whittaker i wsp., 2001). Wspomniane wyżej metaloproteinazy MMP-2 i MMP-9 oraz metaloproteinaza typu błonowego (MT1-MMP) wydają się nie uczestniczyć w uwalnianiu LAD-1, jak sugerowano uprzednio w przypadku MMP-2 (Reddy i wsp., 1999), natomiast trawią cząsteczki BP180 w innym miejscu, wewnątrzkomórkowo, oddzielając fragmenty o masie 140 kDa (Franzke i wsp., 2000).

Także w skórze chorych na LABD obserwuje się nacieki złożone z neutrofilii i eozynofili wykazujących cechy aktywacji z ekspresją odpowiednio mieloperoksydazy i ECP. Obserwowano znaczną ekspresję IL-8 w skórze chorych na LABD. Skórne złogi IgA w chorobach mediowanych przez autoprzeciwiactwa IgA, w tym LABD, są ligandami dla uczynionych neutrofilii. Enzymy granulocytów mogą niszczyć tkankę, opisano przypadek LABD, u którego stwierdzono złogi poniżej *lamina densa*, a tworzenie pęcherza w *lamina lucida*.

Różnicowanie kliniczne i drobnowidowe

W różnicowaniu powinno się uwzględnić liczne, a najpewniej wszystkie z powodu licznych chorych niepodręcznikowych, choroby pęcherzowe skóry z autoimmunizacji, przede wszystkim: DH, opryszczkowatą odmianę pęcherzycy zwykłej i liściastej; pęcherzycę IgA w typach *subcorneal pustular dermatosis* i *intraepidermal neutrophilic*; pęcherzycę IgG/IgA; dermatozy kręgu pemfigoidu pęcherzowego (BP), szczególnie pęcherzową odmianę BP; dermatozy kręgu EBA, w tym postać pęcherzową układu tocznia rumieniowatego; *anti-p200 pemphigoid* (nowo wyróżnioną dermatozę łączącą cechy kliniczne i laboratoryjne DH, BP i EBA, być może tożsamą z postacią BP kiedyś opisywaną jako polimorficzny pemfigoid). Szczególnie kłopoty może sprawić *mucous membrane pemphigoid*, który może być identyczny z LABD na poziomie klinicznym i histopatologicznym; ponieważ odpowiedź autoimmunologiczna mediowana przez IgG i IgA jest częsta u chorych na *mucous membrane pemphigoid*, niektórzy badacze nawet sugerują, że pewne przypadki powinny być uważane po prostu jako IgA *mucous membrane pemphigoid*, szczególnie u dzieci. Są sugestie, że u dzieci z BP często można stwierdzić autoprzeciwiactwa IgA. Jednak nie doniesiono o przypadku LABD, który miałby przeciwiactwa przeciwko lamininie 5. Trzeba wykluczyć przejściową dermatozę akantolityczną i chorobę Sneddon-Wilkinsona (być może pęcherzycę IgA bez wykładników autoimmunizacji mediowanej przez IgA). Zwykle dane z wywiadu jednoznacznie

wskazują na rozpoznanie wrodzonego oddzielania się naskórka, jednak czasami trzeba w różnicowaniu uwzględnić liczne postaci tej grupy genodermatoz, szczególnie *epidermolysis bullosa hereditaria simplex herpetiformis* (zespół Dowlinga-Meara). LABD trzeba różnicować niekiedy z rumieniem wielopostaciowym, postacią pęcherzową pokrzywki barwnikowej (fot. 7.), zakażeniami wirusami *Herpes* i liszajcem zakaźnym, zwłaszcza pęcherzowym (fot. 8.). LABD indukowana lekami może przypominać toksyczną nekrolizę naskórka. Szpiczak mnogi z paraproteiną IgA κ objawił się jako swędząca osutka pęcherzykowo-pęcherzowa. U 3 starszych kobiet LABD przypominał klinicznie rumień obrączkowy odśrodkowy. Doniesiono o mężczyźnie w średnim wieku z rozetowym układem pęcherzyków przechodzących w krosty, u którego zdiagnozowano piodermię zgorzelinową z paraproteinemią IgA. Nadżerkowe zmiany w jamie ust-



Fot. 7. Pęcherz w okolicy podbródkowej u niemowlęcia z pęcherzową odmianą pokrzywki barwnikowej



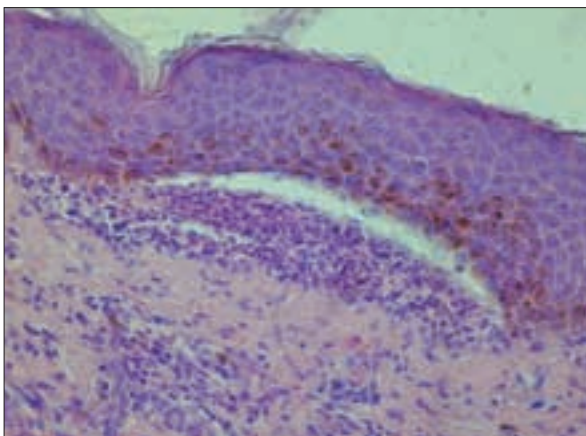
Fot. 8. Liczne pęcherze, niektóre wypełnione treścią ropną z poziomem płynu i nadżerki, niektóre z resztkami pokrywy pęcherzy, w okolicy pachowej u dziewczynki z liszajcem zakaźnym pęcherzowym. Wykwity pojawiły się kilka dni po kąpielach w jeziorze latem

nej mogą klinicznie i histopatologicznie imitować nadżerkowy liszaj płaski. Uważne analizy danych klinicznych wraz z badaniami pracownianymi, w tym szczególnie DIF, powinny umożliwić prawidłowe rozpoznanie. Lekarze różnych specjalności, przede wszystkim stomatolodzy, powinni być świadomi różniującej wartości badania DIF. W różnicowaniu LABD trzeba uwzględnić ewolucyjność obrazu klinicznego i drobnowidowego zarówno LABD, jak i dermatozy różnicowanej. Różnicowanie może utrudnić fakt, że nasilenie złogów w poszczególnych klasach może zmieniać się wraz z przebiegiem choroby.

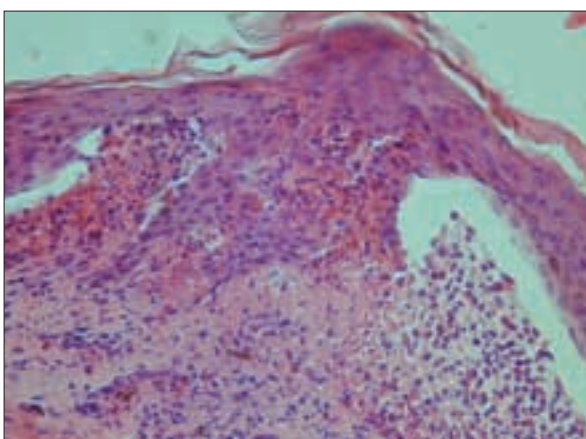
Postępowanie diagnostyczne

Badanie histopatologiczne skóry

Obraz histopatologiczny LABD nie jest specyficzny dla tej dermatozy. Duży podnaskórkowy pęcherz z obfitym podnaskórkowym naciekiem neutrofilowym (fot. 9., 10.) widuje się w innych chorobach pęcherzowych mediowanych przez neu-



Fot. 9. Pęcherz podnaskórkowy z podnaskórkowym naciekiem zapalnym bogatym w neutrofile u młodego mężczyzny z LABD. H+E

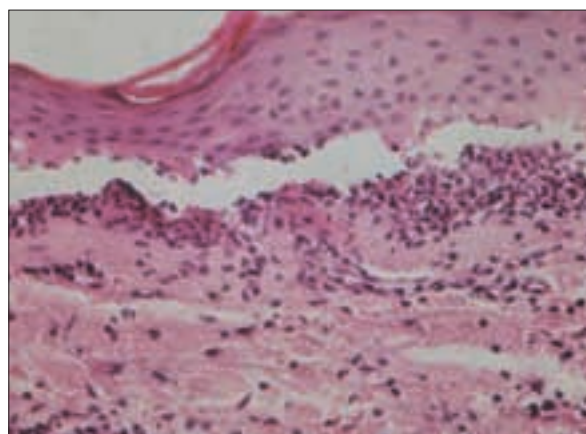


Fot. 10. Podnaskórkowy mikroropień neutrofilowy i podnaskórkowy pęcherz z podnaskórkowym naciekiem zapalnym bogatym w neutrofile u mężczyzny w średnim wieku z paraneoplastycznym LABD. H+E

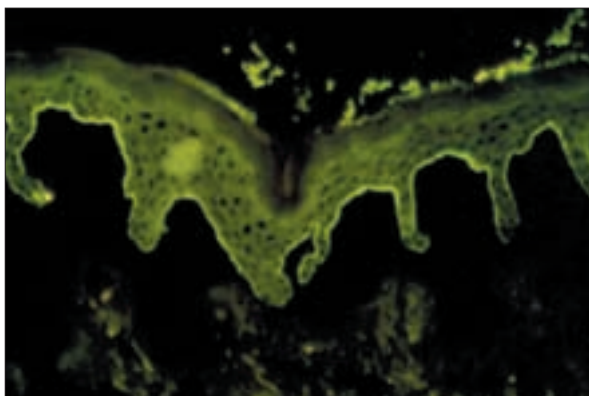
trofile, szczególnie DH i choroby kręgu EBA (fot. 11.). LABD statystycznie różni się od DH w dwóch aspektach: akantoliza i złogi fibryny z leukocytoklazją na szczytach brodawk są częstsze u chorych na DH. LABD statystycznie różni się od BP w pięciu aspektach: tworzenie mikroropnia na szczycie brodawki, mnogie mikroropnie i złogi fibryny z leukocytoklazją na szczytach brodawek są częstsze u chorych na LABD, podczas gdy linijny nacieki eozynofilowy wzdłużnie w DEJ i liczne eozynofile w pęcherzu i poniżej niego są częstsze w BP.

DIF skóry nierozdzielonej i rozdzielonej

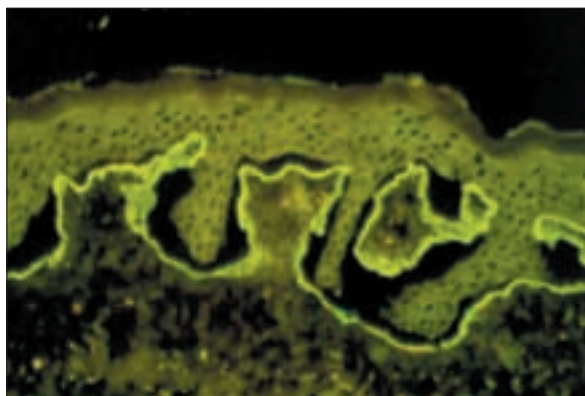
W DIF na skórze chorego z okolicy zmiany stwierdza się linijne złogi IgA wzdłużnie w DEJ. Takie złogi są zjawiskiem definiującym dla LABD; nie można postawić diagnozy LABD bez ich stwierdzenia. Mogą się zdarzyć badania ujemne, zwłaszcza gdy pobiera się tkankę ze zgięciowej powierzchni przedramienia, co wymaga powtórzenia biopsji. Niektórzy chorzy mają złogi C3 i IgM wzdłużnie w DEJ. Istnieje grupa chorych ze złogami zarówno IgA, jak i IgG wzdłużnie w DEJ, co jest kłopotliwe interpretacyjnie. Postulowano, aby w przypadkach ze złogami IgA o większym nasileniu od złogów IgG i przeciwciałami krążącymi wyłącznie w klasie IgA rozpoznawać LABD, a w przypadkach ze złogami IgA i IgG o równym nasileniu, lub ze złogami IgG o większym nasileniu od złogów IgA rozpoznawać chorobę szeroko pojętego kręgu BP. DIF na spojówce oka wypadł ujemnie u wszystkich badanych chorych na LABD z klinicznymi wykładnikami zajęcia spojówek. Opublikowano przypadek LABD, który początkowo miał złogi IgG, a po 3 latach złogi IgA. Doniesiono również o przypadku ze złogami IgA zarówno typu *pemphigus*, jak i wzdłużnie w DEJ. W wielu przypadkach nie jest więc możliwe jednoznacznie zdiagnozowanie chorego techniką DIF i trzeba zastosować badania technikami biochemicznymi identyfikującymi autoantygen, przy założeniu, że chory ma przeciwciała krążące. Na skórze rozdzielonej w 1N roztworze NaCl najczęściej stwierdza się złogi IgA wzdłużnie po naskórkowej stronie rozdziału, rzadziej po skórnej stronie rozdziału, a najrzadziej po obu stronach. DIF na skórze rozdzielonej pompą próżniową najczęściej ma dawać skórny typ złogów. Ci sa-



Fot. 11. Pęcherz podnaskórkowy z podnaskórkowym naciekiem zapalnym bogatym w neutrofile u starszego mężczyzny z EBA. H+E



Fot. 12. Krążące surowicze auto przeciwciała IgA reagujące linijnie wzdłużnie po naskórkowej części rozdziału. IIF na prawidłowej ludzkiej skórze rozdzielonej w 1N roztworze NaCl



Fot. 13. Krążące surowicze auto przeciwciała IgA reagujące linijnie wzdłużnie po skórnej części rozdziału. IIF na prawidłowej ludzkiej skórze rozdzielonej w 1N roztworze NaCl

mi chorzy badani DIF na skórze rozdzielonej w 1N roztworze NaCl najczęściej wykazywali jednak naskórkowy typ złogów.

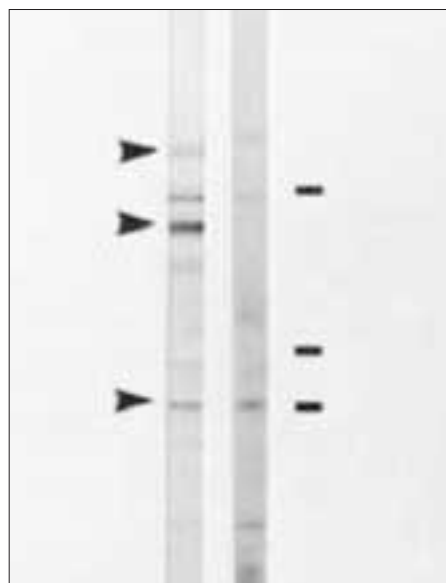
Immunofluorescencja pośrednia (IIF) z różnymi substratami

Przeciwciała krążące w klasie IgA reagujące wzdłużnie w DEJ stwierdzić można w niskim mianie częściej u dzieci (do 80%) niż u dorosłych (mniej niż 30%) z LABD. Prawidłowa ludzka spojówka, pomimo nieprzydatności do DIF, może być bardziej czułym substratem od prawidłowej ludzkiej śluzówki jamy ustnej i prawidłowej ludzkiej skóry. Zastosowanie prawidłowej skóry ludzkiej rozdzielonej w 1N roztworze NaCl zwiększa czułość techniki immunofluorescencyjnej; uzyskuje się nie tylko zwykłą miana u już pozytywnego chorego, ale także wzrasta liczba pozytywnych przypadków. W celu rozdziału skóry można zastosować także pompę próżniową, która byc może rozdziela skórę też w przestrzeni *lamina lucida*, ale nieco powyżej od rozdziału wynikłego po inkubacji w 1N roztworze NaCl. Na skórze rozdzielonej w 1N roztworze NaCl najczęściej stwierdza się złogi IgA wzdłużnie po naskórkowej stronie rozdziału (fot. 12.), rzadziej po skórnej stronie rozdziału (fot. 13.), a najrzadziej po obu stronach (czasami wcale). Przy użyciu pompy próżniowej najczęstszy ma być również naskórkowy typ reakcji, najrzadszy jest również typ obustronny. Chorzy z LABD typu *sublamina densa*, czyli IgA EBA, wykażą pozytywną fluorescencję na prawidłowej ludzkiej skórze, a negatywną na skórze pozbawionej ekspresji kolagenu typu VII. Być może badanie przeciwciał w podklasie IgA1 zwiększy czułość metody, gdyż badając dużą grupę kilkudziesięciu dorosłych i dzieci z LABD stwierdzono u wszystkich chorych wyłącznie przeciwciała krążące w podklasie IgA1, lecz nie IgA2. Donoszono, że użycie skoncentrowanych surowic także może zwiększyć czułość techniki IIF wykrywającej przeciwciała IgA. Wojnarowska próbowała IIF na substracie guza oblaka. Opisano przypadek kobiety w średnim wieku z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, która miała przeciwciała surowicze IgA zarówno typu *pemphigus*, jak i reagujące wzdłużnie po naskórkowej stronie rozdziału, oba w niskim mianie.

nie. Być może płyn pęcherzowy od chorych na LABD da się wykorzystać do rutynowego przeprowadzenia IIF.

Ocena auto przeciwciał krążących w LABD przeciwko autoantygenu DEJ

Technika immunoblotu przy użyciu wyciągów naskórkowego i skórnoego z prawidłowej ludzkiej skóry i keratynocy-



Fot. 14. Krążące surowicze auto przeciwciała IgA przeciwko antygenowi 97 kDa od chorego na LABD (pasek z prawej) i IgG od chorego na BP z auto przeciwciałami IgG przeciwko BP180 (pasek z lewej). Z lewej zaznaczono migrację, od góry do dołu, BP230, BP180 i antygenowi 97 kDa. Z prawej zaznaczono migrację wskaźników masy cząsteczkowej 200 kDa, 116 kDa i 97 kDa. Technika immunoblotu z wyciągiem naskórkowym z prawidłowej ludzkiej skóry rozdzielonej w EDTA

tów z hodowli umożliwia wykrycie autoprzeciwciał IgA przeciwko antygenowi 97kDa/120 kDa, będącemu fragmentem BP180 (fot. 14.) lub przeciwko kolagenowi typu VII. Badania te, zwłaszcza w przypadku przeciwciał IgA, są trudne do standaryzacji i powinny być uważane ciągle jeszcze jako metody badawcze, a nie diagnostyczne do zastosowania w rutynowym postępowaniu z chorym. Doniesiono, że inkubacja surowic w temperaturze pokojowej obniża możliwość wykrycia przeciwciał IgA przeciwko BP180 techniką immunoblotu. Istotną sprawą z punktu widzenia prostoty wykonania jest, aby substrat do immunoblotu zawierał możliwie wszystkie autoantygenu. Są obecnie próby w tym kierunku z wyciągiem z komórek A431z hodowli, czy wyciągiem z ludzkiej owodni łożyskowej. Byłoby celowe opracowanie komercyjnie dostępnych zestawów elisa z antygenem LAD-1 i przystosowanie istniejącej metody elisa, oznaczającej przeciwciała IgG przeciwko rekombinacyjnemu fragmentowi NC1 ludzkiego kolagenu typu VII wyprodukowanego w systemie eukariotycznym do oznaczeń przeciwciał IgA. Badania biochemiczne z użyciem czułych technik immunoblotu lub elisa umożliwiają wykrycie licznych chorych niepodręcznikowych; doniesiono o chorym ze skórnymi linijnymi złogami IgA wzdłużnie w DEJ z zapaleniem kłębuszków nerkowych i autoprzeciwciałami przeciwko łańcuchom alfa 5 i alfa 6 kolagenu typu IV.

Inne badania

U chorych na LABD nie stwierdza się autoprzeciwciał IgA przeciwko tkankowej transglutaminazie, co odróżnia tych chorych od chorych na DH. U niektórych chorych pomocne może być barwienie płynu pęcherzowego metodą Grama i posiew płynu w celu wykluczenia liszajca zakaźnego pęcherzowego oraz badanie cytologiczne Tzancka zeszkobin z dna pęcherza i treści płynu w celu uwidocznienia balonowatych keratynocytów (olbrzymich komórek, które mają kilka, często nieprawidłowych, jąder) u chorych z zakażeniem wirusami *Herpes*.

Postępowanie lecznicze

Nieliczni chorzy nie wymagają leczenia farmakologicznego. Przypadki indukowane lekowo wymagają odstawienia winowajcy. Inni chorzy dadzą się prowadzić tylko przy stosowaniu miejscowym glukokortykosteroidów dużej mocy i pielęgnacyjnym postępowaniu miejscowym. Decyzja o zastosowaniu leczenia ogólnego wymaga rozważenia korzyści takiego postępowania i jego objawów ubocznych, i musi być indywidualizowana. Istotnym elementem postępowania jest dokładne badanie w kierunku nowotworu złośliwego, bo mogą się zdarzyć przypadki paraneoplastycznego LABD. Chory musi być przebadany w kierunku chorób towarzyszących, mogących upośledzać tolerancję proponowanego leczenia ogólnego. Wskazana jest konsultacja okulisty w związku z możliwością subtelnych zmian ocznych. Wydaje się, z oczywistych powodów, że każdy lek immunosupresyjny w powiązaniu z lekiem hamującym działanie neutrofilii może być skuteczny w LABD. Często w ogólnym leczeniu LABD używa się dapsonu i sulfametoksypirydazyny. Czasami stosuje się prednizon/prednizolon i azatioprynę. Sporadycznie stosuje się kolchicynę, cyklosporynę A, tetracyklinę w połączeniu z nikotynamidem lub bez, erytromycynę (początkowo 250 mg 3 razy dziennie, następnie podtrzymująco 250 mg raz

dziennie w ciągu wielu miesięcy). Antybiotyki makrolidowe mogą być skuteczne w LABD poprzez hamowanie chemotaksji neutrofilii. Ukazały się 2 doniesienia o leczeniu LABD u dzieci dikloksacyliną doustnie (stosowano dawkę 1 g dziennie w ciągu wielu miesięcy). Historycznie stosowano też sulfapirydynę i preparaty arsenowe. Współcześnie próbuje się, jak w innych autoimmunizacyjnych dermatozach pęcherzowych, immunoglobuliny dożylnie, także u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, i mykofenolan mofetylu. Przykładowo dożylnie immunoglobuliny w dawce 2 mg/kg w ciągu 5 dni z comiesięcznym powtarzaniem i codzienny metyloprednizolon 10 mg dziennie zastosowano u mężczyzny w średnim wieku z LABD, który nie mógł być leczony dapsonem z powodu objawów ubocznych oraz u chorego na LABD z bliznowaciejącymi zmianami spojówek, które nie odpowiadały przez 6 lat na miejscowe i ogólne glikokortykosteroidy, w obu przypadkach z dobrym skutkiem.

Dapson jest użyteczny w LABD, co nie jest niezwykle, bo lek ten, nieco upraszczając, powinien być skuteczny w tych dermatozach, w których patogenezie współgrają złogi IgA z neutrofilami. Dapson jest stosowany w monoterapii albo w skojarzeniu z innymi lekami. Dapson w monoterapii lub skojarzeniu stosowało 79% dorosłych i 75% dzieci. W monoterapii miał on być skuteczny u 45% dorosłych chorych na LABD i 42% dzieci z LABD. Dawka waha się w granicach 50 mg do 200 mg dziennie; u dzieci dawką wyjściową jest 1 mg/kg/dobę. Dawkę zmienia się w zależności od odpowiedzi terapeutycznej i objawów ubocznych. Zone poleca początkowo niskie dawki (u dorosłych dawkę wstępną 25 mg dziennie i u dzieci dawkę wstępną 6,25 mg dziennie) ze stopniowym wzrostem co tydzień w zależności od objawów ubocznych do dawki podtrzymującej (100–200 mg u dorosłych i 25–50 mg u dzieci dziennie). U niemowląt do methemoglobinemii może dojść po użyciu kremu EMLA do znieczulenia miejscowego. Opisano dziecko chore na LABD z toksyczną nekrolizą naskórka indukowaną leczeniem choroby podstawowej dapsonem. Dapson został szczegółowo opisany w doniesieniu o DH.

Sulfametoksypirydazyna (nazwa handlowa: Sulfalex) jest drugim najczęściej przepisywanym lekiem w Zjednoczonym Królestwie. Być może jest ona równie skuteczna jak dapson, a ma mieć mniejszą od niego zdolność do wywoływania hemolizy i niektórzy lekarze tamże uważają ją za lek pierwszego rzutu. Problemem jest fakt, iż jest to lek trudno dostępny w wielu krajach europejskich. Zwykłą dawką wyjściową jest 500 do 1 500 mg dziennie. Lek może wywołać neutropenię, agranulocytozę, zapalenie wątroby, a rzadko zarostowe zapalenie oskrzelików, objawiające się podstępnie zaburzeniami oddychania. Autorzy brytyjscy rekomendują, aby lek ten stosować u dzieci w dawce wyjściowej 1 mg/kg/dobę i zwiększać dawkę, biorąc pod uwagę objawy uboczne, w odstępach tygodniowych, aż osiągnie się zadowalające działanie lecznicze.

Prednizon/prednizolon stosuje się w dawkach do 60 mg dziennie. Jest to skuteczny lek, ale jego stosowanie ograniczają liczne objawy uboczne. Może być stosowany w połączeniu z dapsonem lub azatiopryną.

Kolchicyna zmniejsza ruchliwość leukocytów i fagocytozę w reakcji zapalnej oraz hamuje przyleganie neutrofilii do naskór-

ka. Zastosowano ją u starszej chorej ze zlokalizowaną LABD na prawej piersi w doustnej dawce 0,6 mg 2 razy dziennie, co spowodowało uzyskanie remisji w ciągu tygodnia. Po 5 tyg. stosowania odstawiono kolchicynę i nie obserwowano nawrotu w ciągu 6 mies. dalszej obserwacji. Lek ten zastosowano również u dziecka z LABD, które było leczone wcześniej dapsonem wraz z prednizolonem, a następnie tylko dapsonem z dobrym wynikiem, lecz dapson trzeba było odstawić z powodu niedokrwistości hemolitycznej. Kolchicina w dawce 0,5 mg 2 razy dziennie była skuteczna, a dziewczynka pozostawała w remisji na dawce 0,5 mg leku dziennie bez objawów ubocznych. Lek daje objawy uboczne ze strony układu pokarmowego u 80% chorych (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha), lecz są one zależne od dawki i najczęstsze są u chorych otrzymujących więcej niż 2 mg tego leku dziennie. Rzadkie, lecz poważne objawy uboczne to neuropatia, niewydolność nerek i pancytopenia.

Immunoglobuliny dożylnie (IVIG) (nazwy handlowe: Bioglobulina, Endobulin, Gamimune N, Gammagard S/D, Gamma-Venin HS, Gammonativ N, Intraglobin F, Sandoglobulin, Venimmun) mają działać immunosupresyjnie poprzez: 1) mechanizmy zależne od fragmentów Fc przeciwciał zawartych w IVIG (blokada czynności receptorów Fc γ na makrofagach, regulacja czynności limfocytów B i T, hamowanie uczynniania układu dopełniacza, regulowanie wytwarzania cytokin); 2) mechanizmy zależne od regionów zmiennych fragmentów Fab przeciwciał zawartych w IVIG [neutralizacja krążących autoprzeciwciał przez komplementarne (przykładowo antyidiotypowe) przeciwciała w IVIG, regulacja ekspresji repertuarów nabytej odporności humoralnej, regulacja czynności limfocytów T i B przez interakcje z powierzchniowymi cząsteczkami komórek innymi niż receptory antygenowe]. Wpływ immunomodulujący IVIG może wynikać z działania innych niż przeciwciała składników preparatu. Mogą to być niezwiązane z komórkami czynniki białka, jak antygeny HLA klasy I i II, CD4 i CD8, mogące wpływać na reakcje międzykomórkowe zachodzące w reakcjach odpornościowych. Dawka dziecięca i u dorosłych wynosiła 2 g/kg /dożylnie w ciągu 2–5 dni. U chorego z niewydolnością nerek stosowano dawkę 35 g dziennie przez 3 kolejne dni, powtarzając taki cykl początkowo co 2 tyg., a następnie stopniowo wydłużając odstępy między cyklami. Przeciwwskazania obejmują udokumentowaną nadwrażliwość, niedobór immunologiczny IgA z przeciwciałami anty-IgA. IVIG mogą zwiększyć lepkość krwi i spowodować zjawiska zatorowo-zakrzepowe. Objawy uboczne obejmują rzuty migreny, zwiększone ryzyko jałowego zapalenia opon mózgowych, pokrzywki, świądu z wybroczynami, martwicy cewek nerkowych u chorych w starszym wieku, chorych na cukrzycę, odwodnionych i chorych na poprzedzające choroby nerek.

Gdy chory jest pod kontrolą, trzeba stopniowo wycofywać się z leczenia farmakologicznego w ciągu wielu miesięcy, aby wreszcie dojść do minimalnej dawki jeszcze skutecznej, lub też wycofać się z leczenia całkowicie u chorych z trwałą remisją.

Podziękowanie

Dziękuję dr hab. med. Monice Bowszyc-Dmochowskiej za współudział w wykonaniu zdjęć drobnowidowych. Część badań biochemicznych autor wykonał w *Department of Dermatology, Keio University School of Medicine* w Tokio.

Piśmiennictwo

1. Aboobaker J, et al.: 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.
2. Allen J, et al.: Linear IgA disease: a report of two dermal binding sera which recognize a pepsin-sensitive epitope (? NC-1 domain) of collagen type VII. *Br J Dermatol* 1997, 137, 526-33.
3. Allen J, et al.: The cellular origins of the linear IgA disease target antigens: an indirect immunofluorescence study using cultured human keratinocytes and fibroblasts. *Br J Dermatol* 2003, 148, 945-53.
4. Ang P, Tay YK: Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with colchicine. *Pediatr Dermatol* 1999, 16, 50-2.
5. Arechalde A, et al. Childhood bullous pemphigoid associated with IgA antibodies against BP180 or BP230 antigens. *Br J Dermatol* 1999, 140, 112-8.
6. Avci O, et al.: Acetaminophen-induced linear IgA bullous dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48, 299-301.
7. Bauer JW, et al.: Ocular involvement in IgA-epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol* 1999, 141, 887-92.
8. Balevičiūnė G: Pusliniu, pusleliniu ir pulineliniu odos ligų atlasas. Atkula, Vilnius, 2000.
9. Bédane C, et al.: Clinical and immunopathological heterogeneity of linear IgA dermatosis in adults. *J Invest Dermatol* 2000, 115, 925.
10. Benbenisty KM, et al.: Localized linear IgA disease responding to colchicine. *Int J Dermatol* 2002, 41, 56-8.
11. Blenkinsopp WK, et al.: Histology of linear IgA disease, dermatitis herpetiformis, and bullous pemphigoid. *Am J Dermatopathol* 1983, 5, 547-54.
12. MB, et al.: Naproxen-associated linear IgA bullous dermatosis: case report and review. *Mayo Clin Proc* 2000, 75, 967-70.
13. Caproni M, et al.: The role of lymphocytes, granulocytes, mast cells and their related cytokines in lesional skin of linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 1999, 140, 1072-8.
14. Carpenter S, et al.: Vancomycin-associated linear IgA dermatosis. A report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26, 45-8.
15. Caux F, et al.: IgA-epidermolysis bullosa acquisita in a child resulting in blindness. *Br J Dermatol* 1997, 137, 270-5.
16. Cawston T. Matrix metalloproteinases and TIMPs: properties and implications for the rheumatic diseases. *Molecular Med Today* 1998, 130-7.
17. Chan LS, et al.: Oral manifestations of linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22, 362-5.
18. Chan LS, et al.: Linear IgA Bullous Dermatitis. Characterization of a subset of patients with concurrent IgA and IgG anti-basement membrane antibodies. *Arch Dermatol* 1995, 131, 1432-7.
19. Chan LS, et al.: The first international consensus on mucous membrane pemphigoid. Definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002, 138, 370-9.
20. Chen M, et al.: Development of an ELISA for rapid detection of anti-type VII collagen autoantibodies in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 1997, 108, 68-72.
21. Christophoridis S, et al.: IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP 180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 2000, 143, 349-55.
22. Cohen DM, et al.: Linear IgA disease histopathologically and clinically masquerading as lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999, 88, 196-201.
23. Collier PM, et al. Variation in the deposition of the antibodies at different anatomical sites in linear IgA disease of adults and chronic bullous disease of childhood. *Br J Dermatol* 1992, 127, 482-4.
24. Collier PM, Wojnarowska F. Linear IgA disease and chronic bullous disease of childhood. *Eur J Dermatol* 1993, 3, 623-34.
25. Condon C, et al.: Localized linear IgA disease and platelet abnormalities. *Br J Dermatol* 1994, 131, 139-41.

26. Cooper SM, et al.: Linear IgA disease: successful treatment with erythromycin. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 677-9.
27. Darling TN, et al.: A child with antibodies targeting both linear IgA bullous dermatosis and bullous pemphigoid antigens. *Arch Dermatol* 1995, 131, 1438-42.
28. Dippel E, et al.: Linear IgA dermatosis presenting with erythema annulare centrifugum lesions: report of three cases in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000, 15, 167-70.
29. Dmochowski M, et al.: Immunoblotting studies of linear IgA disease. *J Dermatol Sci* 1993, 6, 194-200.
30. Dmochowski M, et al.: Concomitant occurrence of circulating IgA anti-intercellular and anti-basement zone antibodies in autoimmune blistering diseases: immunofluorescence and immunoblot studies. *J Dermatol* 1993, 20, 131-7.
31. Dmochowski M, Bowszyc-Dmochowska M: Uwspółcześiona patogeniza pemfigoidu pęcherzowego. *Postępy Dermatologii* 1998, 15, 241-56.
32. Dmochowski M, Bowszyc-Dmochowska M: Bieżące wiadomości o patogenizie pemfigoidu pęcherzowego. *Postępy Dermatologii* 2000, 17, 167-74.
33. Dmochowski M i wsp.: Linijna IgA dermatoza pęcherzowa u pacjenta z białaczką włochoatokomórkową w okresie remisji. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2003, 20, 106-12.
34. Dmochowski M: Autorska klasyfikacja chorób pęcherzowych skóry z autoimmunizacji. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2003, 20, 164.
35. Duhra P, Charles-Holmes R: Linear IgA disease with haemorrhagic pompholyx and dapsone-induced neutropenia. *Br J Dermatol* 1991, 125, 172-4.
36. Egan CA, Zone JJ: Linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol* 1999, 38, 818-27.
37. Egan CA, et al.: IgA antibodies recognizing LABD97 are predominantly IgA1 subclass. *Acta Derm Venereol* 1999, 79, 343-6.
38. Egan CA, et al.: Bullous pemphigoid sera that contain antibodies to BPAg2 also contain antibodies to LABD97 that recognize epitopes distal to the NC16A domain. *J Invest Dermatol* 1999, 112, 148-52.
39. Egan CA, et al.: Linear IgA bullous dermatosis responsive to a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2001, 96, 1927-9.
40. Egan CA, et al.: IgG anti-LABD97 antibodies in bullous pemphigoid patients' sera react with the mid-portion of the BPAg2 ectodomain. *J Invest Dermatol* 2001, 116, 348-50.
41. Fairley JA, et al.: Expression pattern of the bullous pemphigoid-180 antigen in normal and neoplastic epithelia. *Br J Dermatol* 1995, 133, 385-91.
42. Femiano F, et al.: Linear IgA dermatosis induced by a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003, 95, 169-73.
43. Franzke CW, et al.: ADAMs may be involved in the physiological shedding process of human collagen XVII. *J Invest Dermatol* 2000, 115, 1170.
44. Franzke CW, et al.: TACE contributes to the release of collagen XVII ectodomain from keratinocyte surface. 62nd Annual Meeting of the SID, Washington, 9-12 maja 2001, Meeting Program, 28.
45. Georgi M, et al.: Mapping of epitopes on the BP180 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.
46. Ghohestani R, et al.: Linear IgA bullous dermatosis with IgA antibodies exclusively directed against the 180- or 230-kDa epidermal antigens. *J Invest Dermatol* 1997, 108, 854-8.
47. Ghohestani RF, et al.: Crescentic glomerulonephritis and subepidermal blisters with autoantibodies to alpha5 and alpha6 chains of type IV collagen. *Lab Invest* 2003, 83, 605-11.
48. Giudice GJ, et al.: Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J Invest Dermatol* 1992, 99, 243-50.
49. Glaser R, Sticherlin M: Successful treatment of Linear IgA bullous dermatosis with mycophenolate mofetil. *Acta Derm Venereol* 2002, 82, 308-9.
50. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W (red.): *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002.
51. Godfrey K, et al.: Obliterative bronchiolitis and alveolitis associated with sulphamethoxypyridazine (Lederkyn) therapy for linear IgA disease of adults. *Br J Dermatol* 1990, 123, 125-31.
52. Godfrey K, et al.: Linear IgA disease of adults: association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors. *Br J Dermatol* 1990, 123, 447-52.
53. Haftek M, et al.: Immunogold localization of the 97-kD antigen of linear IgA bullous dermatosis (LABD) detected with patients' sera. *J Invest Dermatol* 1994, 103, 656-9.
54. Hall RP III. Linear IgA dermatosis and chronic bullous disease of childhood. rozdział 63 w: Fitzpatrick's dermatology in general medicine, wyd. 5, Freedberg IM, et al. red., McGraw-Hill, New York, 1999, 680-5.
55. Hari CK, et al.: Sensorineural hearing loss in linear IgA disease. *Int J Clin Pract* 2001, 55, 571-2.
56. Harman KE, et al.: Defining target antigens in linear IgA disease using skin from subjects with inherited epidermolysis bullosa as a substrate for indirect immunofluorescence microscopy. *Br J Dermatol* 1999, 141, 475-80.
57. Hashimoto T, et al.: A case of linear IgA bullous dermatosis with IgA anti-type VII collagen autoantibodies. *Br J Dermatol* 1996, 134, 336-9.
58. Hayakawa K, et al.: Linear IgA bullous dermatosis associated with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26, 110-3.
59. Hecker MS, et al.: Linear IgA bullous dermatosis in a patient with sclerosing cholangitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002, 16, 83-4.
60. Hendrix JD, et al.: Cutaneous IgA deposits in bullous diseases function as ligands to mediate adherence of activated neutrophils. *J Invest Dermatol* 1990, 94, 667-72.
61. Hertl M red. *Autoimmune disease of the skin. Pathogenesis, diagnosis, management*. Springer, Wien, 2001.
62. Hirako Y, et al.: Cleavage of BP180, a 180-kDa bullous pemphigoid antigen, yields a 120-kDa collagenous extracellular polypeptide. *J Biol Chem* 1998, 273, 9711-7.
63. Holló P, et al.: Linear IgA dermatosis associated with chronic clonal myeloproliferative disease. *Int J Dermatol* 2003, 42, 143-6.
64. Horiguchi Y, et al.: Immunoelectron microscopic observations in a case of linear IgA bullous dermatosis of childhood. *J Am Acad Dermatol* 1986, 14, 593-9.
65. Ishiko A, 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, 739-43.
66. Ishiko A, et al.: 97 kDa linear IgA bullous dermatosis antigen localizes in the lamina lucida between the NC16A and carboxyl terminal domains of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen. *J Invest Dermatol* 1998, 111, 93-6.
67. Isonokami M, et al.: A case of linear IgA bullous dermatosis with atypical clinical and ultrastructural manifestations. *J Dermatol* 1994, 21, 268-72.
68. Janniger CK, et al.: Adult linear IgA bullous dermatosis: a polymorphic disorder. *Cutis* 1990, 45, 37-42.
69. Jolles S. High-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Dermatol* 2002, 129, 385-9.
70. Jonkman MF, et al.: Mosaic expression of uncein, linear IgA bullous dermatosis antigen and 180-kDa bullous pemphigoid antigen in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1998, 138, 904.
71. Jordon RE. *Immunopathology of the skin*. *J Am Acad Dermatol* 1988, 18, 601-2.

72. Jörg B, et al.: Juvenile lineare IgA-dermatose: möglichkeiten der diagnostic. *H+G* 1995, 70, 185-8.
73. Karpouzis A, et al.: Ultrastructural immunocytochemistry of autoimmune bullous disease. *Australasian J Dermatol* 2002, 43, 113-9.
74. Kárpáti S, et al.: Ultrastructural immunogold studies in two cases of linear IgA dermatosis. Are the two distinct types of this disease? *Br J Dermatol* 1992, 127, 112-8.
75. Kelly SE, et al.: A clinicopathological study of mucosal involvement in linear IgA disease. *Br J Dermatol* 1988, 119, 161-70.
76. Khan IU, et al.: Linear IgA bullous dermatosis in a patient with chronic renal failure: response to intravenous immunoglobulin therapy. *J Am Acad Dermatol* 199, 40, 485-8.
77. Kirtschig G, et al.: Acquired bullous diseases of childhood: re-evaluation of diagnosis by indirect immunofluorescence examination on 1M NaCl split skin and immunoblotting. *Br J Dermatol* 1994, 130, 610-6.
78. Klatte DH, et al.: Immunochemical characterization of three components of the hemidesmosome and their expression in cultured epithelial cells. *J Cell Biol* 1989, 109, 3377-90.
79. Klein PA, Callen JP: Linear IgA dermatosis. www.emedicine.com.
80. Klein PA, Callen JP: Drug-induced linear IgA bullous dermatosis after vancomycin discontinuance in a patient with renal insufficiency. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42, 316-23.
81. Korman NJ, Watson RD: Immune-mediated subepithelial blistering diseases of the mucous membranes. Improving the detection of circulating autoantibodies by the use of concentrated serum samples. *Arch Dermatol* 1996, 132, 1194-8.
82. König C, et al.: Linear IgA bullous dermatosis induced by atorvastatin. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44, 689-92.
83. Kratochvíl F: Využití a klinický význam imunofluorescenčních metod v dermatologii. *Lékařská Faculta Univerzity J. E. Purkyně v Brne*. 1988.
84. Kroiss MM, et al.: High-dose intravenous immune globulin is also effective in linear IgA disease. *Br J Dermatol* 2000, 142, 582.
85. Kromminga A, et al.: Patients with bullous pemphigoid and linear IgA disease show a dual IgA and IgG autoimmune response to BP180. *J Autoimmunity* 2000, 15, 293-300.
86. Kurpakus MA, et al.: Surface relocation of alpha 6 beta 4 integrins and assembly of hemidesmosomes in an in vitro model of wound healing. *J Cell Biol* 1991, 115, 1737-50.
86. Labib RS, et al.: Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol* 1986, 136, 1231-5.
87. Lau M, et al.: A case report of a patient with features of systemic lupus erythematosus and linear IgA disease. *Br J Dermatol* 1991, 124, 498-502.
88. Lee CW. An extract of cultured A431 cells contains major tissue antigens of autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol* 2000, 143, 821-3.
89. Legrain V, et al.: Linear IgA dermatosis of childhood: case report with an immunoelectron microscopic study. *Pediatr Dermatol* 1991, 8, 310-3.
90. Leigh G, et al.: Linear IgA dermatosis with severe arthralgia. *Br J Dermatol* 1988, 119, 789-92.
91. Letko E, et al.: Linear IgA bullous disease limited to the eye: a diagnostic dilemma: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Ophthalmology* 2000, 107, 1524-8.
92. Lin MS, et al.: Autoimmune responses in patients with linear IgA bullous dermatosis: both autoantibodies and T lymphocytes recognize the NC16A domain of the BP180 molecule. *Clin Immunol* 2002, 102, 310-9.
93. Litt JZ. Drug eruption reference manual 2000. The Parthenon, New York, 2000, 166-7, 624.
94. Marinkovich MP, et al.: 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, 734-8.
95. Marinkovich MP, et al.: LAD-1 is absent in a subset of junctional epidermolysis bullosa patients. *J Invest Dermatol* 1997, 109, 356-9.
96. Marinkovich MP: Blistering diseases, Electronic textbook of dermatology.
97. Marsden RA: Linear IgA disease of childhood (chronic bullous disease of childhood). rozdział 9 w: Management of blistering diseases, Wojnarowska F, Briggaman RA red., Raven Press, New York 1990, 119-25.
98. Meyer LJ, et al.: Bullous pemphigoid antigens: extraction and degradation of antigens during epidermal preparation. *J Invest Dermatol* 1991, 96, 991-3.
99. McCord ML, Hall III RP: IgA-mediated autoimmune blistering diseases. In: Bullous diseases. Fine JD red., Igaku-Shoin, New York, 1993, 97-120.
100. McEvoy MT, Connolly SM: Linear IgA dermatosis: association with malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22, 59-63.
101. McFadden JP, et al.: Sulphamethoxypyridazine for dermatitis herpetiformis, linear IgA disease and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1989, 121, 759-62.
102. Miller A, Jędrzejczak WW: Mechanizmy immunosupresyjnego działania immunoglobulin. *Post Hig Med Dośw* 2000, 54, 423-44.
103. Miyakawa K, et al.: Vesiculopustular dermatosis with ulcerative colitis. Concomitant occurrence of circulating IgA anti-intercellular and anti-basement membrane zone antibodies. *Eur J Dermatol* 1995, 5, 122-4.
104. Molnar K, et al.: Two type XVII collagen (BP180) mRNA transcripts in human keratinocytes: a long and a short form. *Clin Exp Dermatol* 2000, 25, 71-6.
105. Motoki K, et al.: Cloning and chromosomal mapping of mouse laminin, a novel basement membrane zone component. *Genomics* 1997, 39, 323-30.
106. Muncaster A, Lewis HM. Linear IgA disease in a patient with Castleman's disease. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 24-6.
107. Nie Z, et al.: IgA antibodies of linear IgA bullous dermatosis recognize the 15th collagenous domain of BP180. *J Invest Dermatol* 2000, 115, 1164-6.
108. Olivry T, et al.: Autoantibodies against the processed ectodomain of collagen XVII (BPAG2, BP180) define a canine homologue of linear IgA disease of humans. *Vet Pathol* 2000, 37, 302-9.
109. Onodera Y, et al.: A case of linear IgA bullous dermatosis of childhood: immunoelectron microscopic and IgA subclass studies. *Dermatologica* 1990, 180, 267-71.
110. Oranje AP, et al.: Immunobullous dermatoses in childhood. In: Pediatric dermatology: controversies and current concepts. Gelmetti C red. DM Medical Publishing, Oyster Bay, New York, 1994, 113-38.
111. Oyama N, et al.: Human placental amnion is a novel substrate for detecting autoantibodies in autoimmune bullous diseases by immunoblotting. *Br J Dermatol* 2003, 148, 939-44.
112. Palmer RA, et al.: Vancomycin-induced linear IgA disease with autoantibodies to BP180 and LAD285. *Br J Dermatol* 2001, 145, 816-20.
113. Pas HH, et al.: Bullous pemphigoid and linear IgA dermatosis sera recognize a similar 120-kDa keratinocyte collagenous glycoprotein with antigenic cross-reactivity to BP180. *J Invest Dermatol* 1997, 108, 423-9.
114. Pas HH, et al.: Temperature-dependent dissociation of trimeric BP180 and LAD-1 to their monomers. Plakat A19. Satellite Symposium on Hereditary and Acquired Bullous Diseases of the International Investigative Dermatology 1998 Meeting. 4-5 maja 1998, Salzburg, Austria.
115. Pas HH, et al.: Type XVII collagen (BP180) and LAD-1 are present as separate trimeric complexes. *J Invest Dermatol* 1999, 112, 58-61.
116. Pas HH, et al.: False-negative results in immunoblot assay of serum IgA antibodies reactive with the 1800-kDa bullous pemphigoid antigen: the importance of primary incubation temperature. *Br J Dermatol* 2001, 145, 986-9.

117. Paul C, et al.: Drug-induced linear IgA disease: target antigens are heterogenous. *Br J Dermatol* 1997, 136, 406-11.
118. Pazderka Smith E, et al.: Linear IgA bullous dermatosis. In: *Clinical Dermatology*. Demis DJ red., Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, CD95.
119. Pena-Penabad C, et al.: IgA mesangial nephropathy and autoimmune haemolytic anaemia associated with linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 1995, 133, 146-8.
120. Perrett CM. Tea tree oil associated with linear IgA disease. *Clin Exp Dermatol* 2003, 28, 167-70.
121. Peters MS, Rogers III RS. Clinical correlations of linear IgA deposition at the cutaneous basement membrane zone. *J Am Acad Dermatol* 1989, 20, 761-70.
122. Petersen MJ, et al.: A case of linear IgA disease presenting initially with IgG immune deposits. *J Am Acad Dermatol* 1986, 14, 1014-19.
123. Petit D, et al.: Linear IgA bullous dermatosis after heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22, 851.
124. Piketty C, et al.: Linear IgA dermatosis related to vancomycin. *Br J Dermatol* 1994, 130, 130-1.
125. Reddy D, et al.: Processing of the BP180 ectodomain by MMP-2 in keratinocytes: correlation with extracellular matrix organization, cell spreading and generation of the linear IgA disease autoantigen. *J Invest Dermatol* 1999, 113, 1142.
126. Poskitt L, Burge S: Pyoderma gangrenosum associated with IgA paraproteinaemia and ocular vasculitis. *Br J Dermatol* 1994, 131, 919-20.
127. Pothupitiya GM, et al.: 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, 175-82.
128. Prost C, et al.: Diagnosis of adult linear IgA dermatosis by immunoelectronmicroscopy in 16 patients with linear IgA deposits. *J Invest Dermatol* 1989, 92, 39-45.
129. Roh JY, et al.: 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.
130. Roitt IM, Delves PJ. Roitt's essential immunology. Wyd. 10. Blackwell Science, Oxford, 2001.
131. Rose C, et al.: Circulating autoantibodies to tissue transglutaminase differentiate patients with dermatitis herpetiformis from those with linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41, 957-61.
132. Rosińska-Borkowska D i wsp.: Trudności terapeutyczne u dziecka z LABD powikłanej methemoglobinemią na tle wrodzonego niedoboru reduktazy methemoglobiny NADH-zależnej krwinek czerwonych i toksyczną nekrolizą naskórka Lyella. *Przegląd Dermatologiczny* 1995, 82, 165-71.
133. Sachs JA, et al.: A comparative serological and molecular study of linear IgA disease and dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1988, 118, 759-64.
134. Schumann H, et al.: The shed ectodomain of collagen XVII/BP180 is targeted by autoantibodies in different blistering skin diseases. *Am J Pathol* 2000, 156, 685-95.
135. Serwin AB, et al.: Linear IgA bullous dermatosis in a diabetic patient with chronic renal failure. *Int J Dermatol* 2002, 41, 778-80.
136. Setterfield J, et al.: Mucous membrane pemphigoid: a dual circulating antibody response with IgG and IgA signifies a more severe and persistent disease. *Br J Dermatol* 1998, 138, 602-10.
137. Siegfried EC, et al.: Chronic bullous disease of childhood: successful treatment with dicloxacillin. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39, 797-800.
138. Shimizu H, 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 COL17A1. *J Invest Dermatol* 1998, 11, 887-92.
139. Skinner RB Jr, et al.: Treatment of chronic bullous dermatosis of childhood with oral dicloxacillin. *Pediatr Dermatol* 1995, 12, 65-6.
140. Takagi Y, et al.: Coexistence of psoriasis and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 2000, 142, 513-6.
141. Vogedel RM, et al.: IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita: two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2002, 47, 919-25.
142. Wetterwald E, et al.: Toxidermie bulleuse mimant un syndrome de Lyell. *Medical Staff Dermatologie* 1999, 45, 15-8.
143. Whittaker M, Ayscough A. Matrix metalloproteinases and their inhibitors – current status and future challenges. *Celltransmissions* 2001, 17, 3-14.
144. Williams REA. Linear IgA dermatosis with severe arthralgia. *Br J Dermatol* 1989, 121, 541-4.
145. Willsteed E, et al.: Use of 1M NaCl split skin in the indirect immunofluorescence of the linear IgA bullous dermatoses. *J Cutan Pathol* 1990, 17, 144-8.
146. Wojnarowska F, et al.: 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.
147. Wojnarowska F, et al.: Cutaneous IgA subclasses in dermatitis herpetiformis and linear IgA disease. *J Cutan Pathol* 1988, 15, 272-5.
148. Wojnarowska F, Perl S. Normal IgA production by peripheral blood lymphocytes in dermatitis herpetiformis and linear IgA dermatosis. *Arch Dermatol Res* 1989, 280, 494-6.
149. Wojnarowska F. Linear IgA disease of adults. (Rozdział 9). In: *Management of blistering diseases*, Wojnarowska F, Briggaman RA red., Raven Press, New York 1990, 105-18.
150. Wojnarowska F, et al.: Identification of the target antigen in chronic bullous disease of childhood and linear IgA disease of adults. *Br J Dermatol* 1991, 124, 157-62.
151. Wojnarowska F, et al.: Chronic bullous disease of childhood and linear IgA disease of adults are IgA1-mediated diseases. *Br J Dermatol* 1994, 131, 201-4.
152. Wojnarowska F, et al.: The localization of the target antigens and antibodies in linear IgA disease is heterogenous, and dependent on the methods used. *Br J Dermatol* 1995, 132, 750-7.
153. Wojnarowska F, et al.: A comparison of the expression of known basement membrane components with the linear IgA disease antigens using the novel substrate cylindroma. *Br J Dermatol* 1999, 141, 62-70.
154. Wong DA, et al.: IgA multiple myeloma presenting as an acquired bullous disorder. *Australasian J Dermatol* 1999, 40, 31-4.
155. Zhou S, et al.: Blister fluid for the diagnosis of subepidermal immunobullous diseases: a comparative study of basement membrane zone autoantibodies detected in blister fluid and serum. *Br J Dermatol* 1998, 139, 27-32.
156. Zillikens D, 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.
157. Zone JJ, et al.: Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *J Clin Invest* 1990, 85, 812-20.
158. Zone JJ: Dermatitis herpetiformis, linear IgA bullous disease, and chronic bullous disease of childhood. In: *Bullous diseases*. Provost TT, Weston WL red., Mosby Year Book, St. Louis, 1993, 157-212.
159. Zone JJ, et al.: IgA antibodies in chronic bullous disease of childhood react with a 97 kDa basement membrane zone protein. *J Invest Dermatol* 1996, 106, 1277-80.
160. Zone JJ, et al.: The 97 kDa linear IgA bullous disease antigen is identical to a portion of the extracellular domain of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen, BPAg2. *J Invest Dermatol* 1998, 110, 207-10.
161. Zone JJ. Clinical spectrum, pathogenesis and treatment of linear IgA bullous dermatosis. *Jpn J Dermatol* 2001, 111, 397.