

EL ESPECTRO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO DE LA EPIDERMOLISIS AMPOLLAR ADQUIRIDA. REPORTE DE TRES CASOS

Dres. Elizabeth Ball, * Elena Muriel, ** Omaira Camejo, *
Francisco González. * Adriana Calebotta*

Dres. Elizabeth Ball, Elena Muriel, Omaira Camejo, Francisco González, Adriana Calebotta. **El Espectro Clínico e Histopatológico de la Epidermolisis Ampollar Adquirida. Reporte de tres casos.** Derm. Venez, 2000, 38: 100-106

RESUMEN

La epidermolisis ampollar adquirida (EAA) es una enfermedad ampollar subepidérmica, crónica, poco frecuente, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos circulantes y/o tisulares tipo IgG dirigidos contra el colágeno tipo VII de las fibrillas de anclaje de la unión dermo-epidérmica. Su espectro clínico e histopatológico es variable y se han definido tres presentaciones: la forma clásica similar a una porfiria cutánea tarda o a una epidermolisis ampollar distrófica, la forma tipo penfigoide ampollar y la forma tipo penfigoide cicatricial. El diagnóstico definitivo se establece mediante la inmunofluorescencia directa con piel perilesional separada con NaCl 1 molar o mediante la inmunomicroscopía electrónica. En nuestro medio, es una enfermedad poco frecuente o no es detectada ya que plantea dificultades diagnósticas con otras enfermedades ampollares. En este estudio presentamos tres casos catalogados como EAA recolectados de la consulta de enfermedades ampollares de nuestro centro, que ilustran la diversidad clínica e histológica de esta entidad.

Palabras clave: Ampollas subepidérmicas, Epidermolisis ampollar adquirida, Separación cutánea por NaCl.

Clinical and Pathologic Spectrum of Epidermolysis Bullosa Acquisita. Report of three cases.

ABSTRACT

Epidermolysis bullosa acquisita is a chronic, infrequent, subepidermal blistering disease characterized by the presence of circulating and/or tissue-bound IgG autoantibodies directed against type VII collagen within anchoring fibril structures that are located at the dermo-epidermal junction. The clinical and histologic spectrum of the disease is variable and there are at least three clinical variants: the classic presentation reminiscent of porphyria cutanea tarda or hereditary dystrophic epidermolysis bullosa, the bullous pemphigoid-like form and the cicatricial pemphigoid-like presentation. The diagnosis is established by direct salt-split skin immunofluorescence of perilesional skin or by immunoelectron microscopy. In our country it is an infrequent or undetected disease, mainly because of the difficulties in the differential diagnosis with other subepidermal blistering diseases. In this study we report three cases of EAA from the clinic of blistering diseases of our hospital, which reflect the clinical and histologic diversity of this entity.

Key words: Epidermolysis Bullosa Acquisita, Salt-Split Skin Methods, Subepidermal Bullae.

INTRODUCCIÓN

La epidermolisis ampollar adquirida (EAA) es una enfermedad ampollar crónica subepidérmica caracterizada por la presencia de autoanticuerpos circulantes y/o tisulares dirigidos contra el colágeno, tipo VII de las fibrillas de anclaje

localizadas en la unión dermo-epidérmica (UDE).¹ Para entender las manifestaciones clínicas y las dificultades diagnósticas de esta enfermedad es importante revisar brevemente las bases moleculares de la misma.

Las fibrillas de anclaje son estructuras formadas por colágeno tipo VII que emanan en forma perpendicular de la lámina densa y se introducen en la dermis papilar, donde se asocian con estructuras globulares llamadas placas de anclaje, permitiendo la unión de la epidermis y su mem-

* Docentes del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas.

** Egresada del posgrado de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas.

brana basal a la dermis.² El colágeno tipo VII está formado por un homotrímero de 3 cadenas idénticas. Cada cadena consiste en una porción globular amino terminal de gran tamaño llamada dominio no-colágeno tipo 1 (NC 1), luego un dominio helicoidal y finalmente un dominio globular carboxilo terminal llamado no-colágeno tipo 2 (NC 2) que es mucho más pequeño que el NC 1.³ Lapiere y col. y Iones y col. han demostrado que los autoanticuerpos de la EAA reconocen 4 epítopes antigénicos dentro del dominio NC 1 y no reconocen la porción helicoidal ni el dominio NC 2.^{1,6}

Estos autoanticuerpos tipo IgG dirigidos contra el dominio NC 1 de las cadenas del colágeno tipo VII resultan en disminución de las fibrillas de anclaje. Se ha propuesto que las cadenas del colágeno tipo VII recién sintetizadas pero cubiertas con los autoanticuerpos de la EAA, no son capaces de formar estructuras helicoidales triples y por lo tanto de formar fibrillas de anclaje estables.

Los dos primeros casos de EAA fueron reportados por Elliot en 1895, presentando fragilidad de la piel, erosiones, ampollas y tendencia a la cicatrización y formación de quistes de milio, similar a la epidermolisis ampollar distrófica hereditaria.⁷ En 1970, Roenigk sugiere los primeros criterios diagnósticos de la enfermedad:

1. Ausencia de historia familiar o personal de enfermedad ampollar.
2. Inicio en la edad adulta.
3. Ampollas espontáneas o inducidas por trauma.
4. Exclusión de otras enfermedades ampollares.

En 1973, Kushniruk demuestra que los pacientes con EAA presentaban depósitos de IgG y complemento a lo largo de la UDE y ocasionalmente, anticuerpos (Ac) antimembrana basa) circulantes en plasma. Por lo tanto, los estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta (IFD e IFI) no permitían diferenciar la EAA del penfigoide ampollar (PA).¹ Además los reportes clínicos sugieren que la EAA es una enfermedad pleomórfica, con características clínicas e histológicas muy similares al penfigoide ampollar (PA) o al penfigoide cicatricial (PC).⁸

En 1980, los trabajos de Nieboer y Yaoita comprueban que la inmunomicroscopía electrónica (NE) permite diferenciar la EAA del PA. En la EAA los depósitos de IgG se localizan en la sublámina densa (SLD), mientras que en el PA se depositan en la lámina lúcida o en los hemidesmosomas. Este método se convierte en el estándar de oro para la clasificación y diagnóstico de las enfermedades ampollares subepidérmicas.^{9,10} Otro método diagnóstico es el Western Immunoblot que permite detectar en el suero de pacientes con EAA la presencia de un Ac de 290 Kd y con menos

frecuencia de 145 Kd dirigidos contra la cadena alfa del colágeno tipo VII.¹¹

En 1978, Scaletta y col. demostraron que la incubación de la piel con NaCl 1 mol/L separaba la membrana basa) a través de la lámina lúcida (LL), dejando la membrana plasmática del queratinocito basal y los hemidesmosomas del lado epidérmico y la lámina densa (LD) del lado dérmico.¹² En 1984, Gammon y col. realizan IFI en piel separada con NaCl 1 M de pacientes con EAA y PA. Observaron que en la EAA los Ac circulantes dirigidos contra la SLD y LD se unían exclusivamente al lado dérmico de la piel separada, mientras que en el PA se unían exclusivamente al lado epidérmico (85% de los casos) o tanto al dérmico como al epidérmico (15%).¹³ En 1991, realizan IFD con piel separada, los Ac IgG se depositaron en el lado epidérmico y dérmico en 12 de 12 pacientes con PA y sólo del lado dérmico en 9 de 9 pacientes con EAA.¹⁴ De acuerdo a sus resultados, los estudios de IFD con piel separada parecen ser 100% efectivos para diferenciar casos de EAA tipo PA y PA y posiblemente un 95% efectivo en la diferenciación entre EAA tipo PC y PC, siendo de gran ayuda en la evaluación inicial de pacientes con sospecha de enfermedad ampollar subepidérmica.¹²

Con el desarrollo de estos nuevos métodos, los criterios diagnósticos, de EAA son más precisos e incluyen los siguientes:²

1. Enfermedad ampollar con un espectro clínico variable.
2. Ausencia de historia familiar o personal de enfermedad ampollar.
3. Ampolla subepidérmica en el estudio histológico.
4. Depósitos de IgG a lo largo de la UDE en piel perilesional demostrado por IFD.
5. Depósitos de IgG localizados en LD y SLD demostrado mediante EME.
6. Alternativamente a 5. IFD o IFI de piel separada con NaCl o presencia de una banda de 290 Kd y/o de 145 Kd con la técnica Western Blot.

La EAA es poco frecuente, con una incidencia anual estimada en 0,17 a 0,26 x 1 millón de habitantes.¹⁵ En nuestro medio es infrecuente o no es detectada, ya que debido a su amplio espectro clínico e histopatológico se plantean dificultades diagnósticas con otras enfermedades ampollares subepidérmicas. Por otra parte, los nuevos métodos diagnósticos tales como el inmunoblot y la NE no se encuentran a nuestro alcance. La técnica de Inmunofluorescencia Directa (IFD) de piel perilesional separada con NaCl 1 M es sencilla, económica y puede ser empleada en nuestro medio hospitalario.

Estas consideraciones y el deseo de aprender más sobre esta enfermedad poco conocida e infrecuente, nos motivaron a realizar una revisión de posibles casos de EAA de la consul-

ta de enfermedades ampollares del Servicio de Dermatología del HUC. El objetivo del presente trabajo fue recopilar los casos de EAA, con sus diferentes formas de presentación clínica, hallazgos histológicos y de IFD, con el fin de adquirir un conocimiento más preciso y profundo de la enfermedad y utilizar técnicas diagnósticas a nuestro alcance como la IFD con piel separada con NaCl 1 M.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluaron 188 historias clínicas de pacientes con enfermedades ampollares que acudieron a la consulta entre 1982 y 1997. Se seleccionaron tres posibles casos de EAA. A estos pacientes se les había realizado historia clínica, biopsia de piel (lesiona) con tinción de H/E e IFD de piel perilesional con la técnica ya conocida, utilizando Ac anti IgG, IgM, IgA y C3. Adicionalmente a uno de los casos se le realizó IFD con piel separada con NaCl 1 M mediante el siguiente procedimiento: la muestra de piel obtenida con sacabocados de 6 mm, se incubó en fresco con 40 cc de solución de NaCl 1 M a 4°C durante 72 horas. Posteriormente se deslizó la epidermis de la dermis, teniendo la precaución de no separarla totalmente. Por último, se realiza el procedimiento habitual de IFD.

RESULTADOS

Las características clínicas y los resultados de la histología e IFD de los tres casos de EAA se presentan en la Tabla 1.

DISCUSIÓN

La EAA es una enfermedad de amplio espectro clínico. Afecta adultos entre la cuarta y quinta década de la vida. Cerca del 50% de los pacientes presentan lesiones tipo PA, con vesículas y ampollas tensas, sobre piel eritematosa e incluso habones. El prurito es intenso y no hay formación de cicatrices atróficas o quistes de milio.^{2,8} La segunda forma clínica es la clásica, como una enfermedad ampollar no inflamatoria, de distribución más acral, con tendencia a la formación de cicatrices y quistes de milio. La presentación es reminiscente de porfiria cutánea tarda (PCT) cuando es leve y de epidermolisis ampollar distrófica hereditaria cuando es severa.^{2,7} Ambos tipos pueden coexistir en un mismo paciente y afectar las mucosas. La tercera forma clínica compromete predominantemente las mucosas, con o sin lesiones en piel glabra, simulando un PC y ocurre en menos del 10%.¹⁶ Una cuarta forma es similar al penfigoide cicatricial de Brunsting y Perry, con lesiones localizadas exclusivamente en cabeza y cuello.¹²

La histopatología de la EAA es también variable. Existen 2 patrones histológicos. Uno inflamatorio con una ampolla subepidérmica, presencia de variable número de neutrófilos y/o eosinófilos en el interior de la ampolla y un infiltrado mixto alrededor de las vénulas del plexo vascular superficial. Este patrón puede ser indistinguible histológicamente de la dermatitis herpetiforme, lupus eritematoso ampollar o PA pobre en células. El segundo patrón es el no inflamatorio, con formación de una ampolla subepidérmica, pobre en células inflamatorias, muy similar a la histología de una PCT o EA hereditaria.

Los 3 casos presentados en este trabajo reflejan el pleomorfismo clínico e histológico de la enfermedad. El caso N° 1 (Figs. 1-3) se trata de una paciente con vesículo-ampollas muy pruriginosas de 6 años de evolución, diagnosticada inicialmente como una dermatitis herpetiforme y tratada con dianodifenilsulfona (DDS). Años más tarde, en nuestro centro, se plantean los diagnósticos de lupus eritematoso y enfermedad ampollar mixta. Dos biopsias iniciales fueron compatibles con eritema multiforme y erupción medicamentosa, respectivamente. En el año 1997 aparecen cicatrices atróficas, milia y una nueva biopsia que evidencia una ampolla subepidérmica con escasos polinucleares (PMNS). El caso N° 2 (Figs. 4-6) fue clínica e histológicamente similar a una PCT, descartándose este diagnóstico con el estudio de porfirinas. El caso N° 3 (Figs. 7-9) fue desde el inicio una enfermedad vesículo-ampollar severa, generalizada, con compromiso importante de las mucosas y una histología que demostraba una ampolla subepidérmica casi carente de infiltrado inflamatorio, similar a una EA distrófica hereditaria.

Otro aspecto resaltante en estos casos, es la resistencia a los tratamientos convencionales. La EAA es una entidad de difícil tratamiento. Entre los tratamientos utilizados se encuentran: prednisona, DDS, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate, sales de oro, ciclosporina, colchicina, fotoquimioterapia extracorpórea e inmunoglobulinas en altas dosis. La forma inflamatoria de la enfermedad parece responder mejor a estos tratamientos.

El caso N° 1 fue inicialmente tratado con DDS pero presentó una anemia hemolítica. Posteriormente es tratada con prednisona y tetraciclina con pobre respuesta. Se inicia entonces tratamiento con ciclosporina. La ciclosporina A es una droga inmunosupresora que actúa selectivamente sobre los linfocitos T (LT) colaboradores CD4+ inhibiendo la síntesis de IL-1 e IL-2.²⁰ Su aplicación en el tratamiento de la EAA se basa en la premisa de que en esta enfermedad parecen estar implicados autoanticuerpos dependientes de LT CD4+ dirigidos contra el colágeno tipo V11.²¹ Existen escasos reportes sobre el empleo de la ci-

Fig. 1 - Caso N° 1. Múltiples erosiones y cicatrices en tronco.



Fig. 4 - Caso N° 2. Cicatrices y milia en dorso de manos

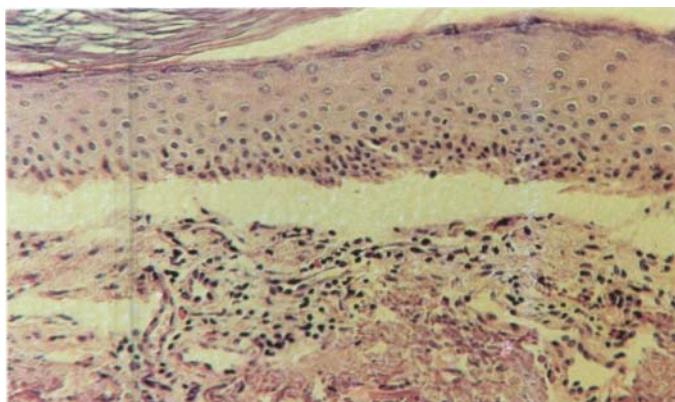


Fig. 2 - Caso N° 1. Biopsia de piel. 1-UE (x40): Ampolla subepidérmica infiltrado linfocitario perivascular con eosinófilos en el piso de la ampolla simulando un pénfigoide ampollar.

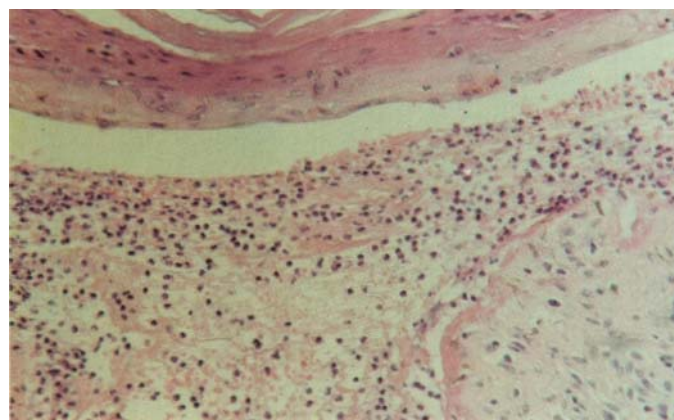


Fig. 5 - Caso N° 2. Biopsia de piel. Tinción H/E (40x): Ampolla sub epidérmica con numerosos neutrófilos en su interior. Papilas dérmicas rígidas en la base de la ampolla simulando porfiria cutánea tarda.

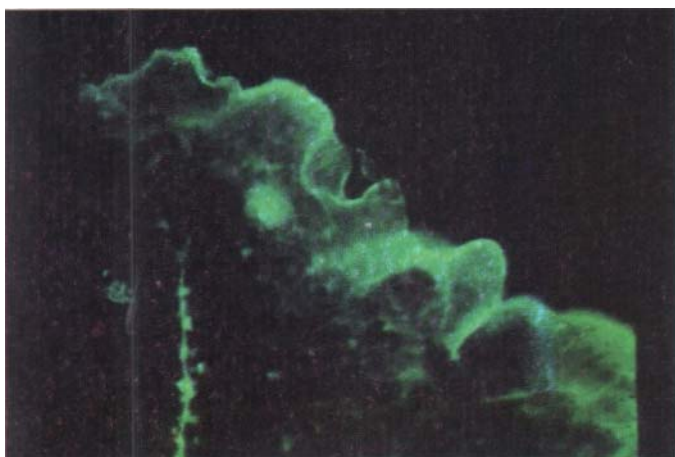


Fig. 3 - Caso N° 1. IFD con piel separada NaCl 1 MOL: Depósito lineal continuo de IgG del lado dérmico.

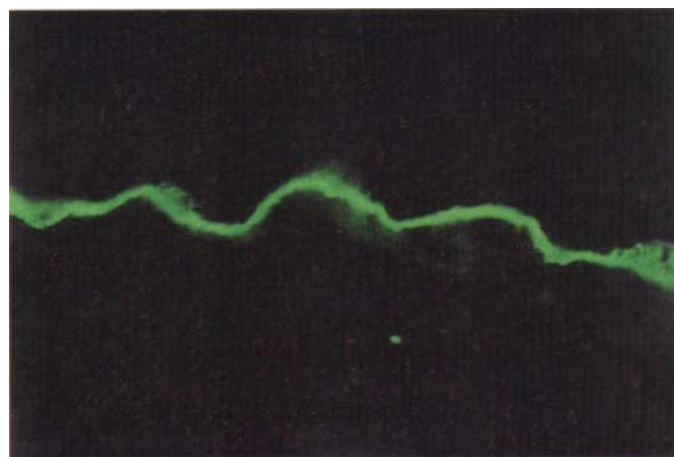


Fig. 6 - Caso N° 2. IFD Piel: Depósito lineal continuo de IgG en unión dermo epidérmica.

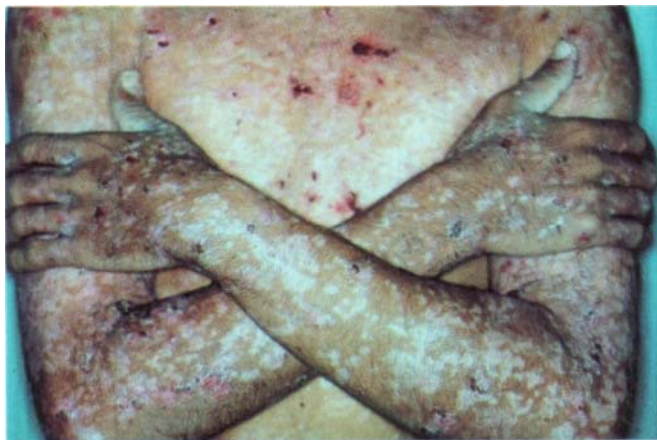


Fig. 7 - Caso N° 3. Extensas erosiones y costras en tronco y extremidades.



Fig. 8 - Caso N° 3. Ampollas y erosiones mucosa oral.

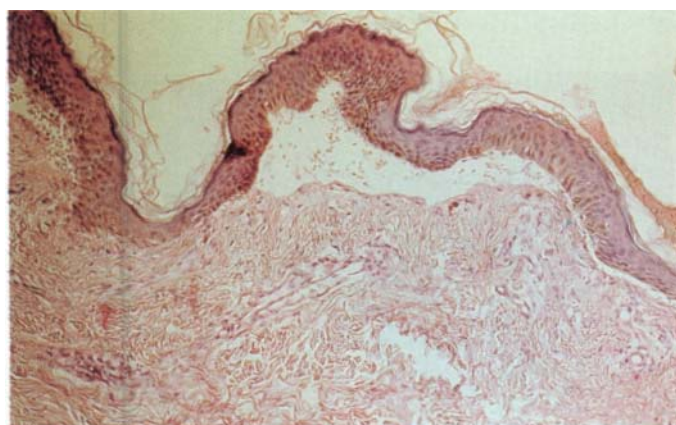


Fig. 9 - Caso N° 3. Biopsia de piel. Tinción RÍE (40x): Ampolla subepidérmica. Ausencia de infiltrado inflamatorio, simulando una epidermolisis ampollar hereditaria

closporina en el tratamiento de la EAA. El primer caso fue tratado por Connolly y Sander en 1987, seguido por el de Zachariae, con buena respuesta empleando una dosis de 9 mg/kg/día." Crow y Gupta obtienen buenos resultados con dosis de 6 mg/kg/día.²³ En nuestra paciente se obtuvo mejoría clínica importante y excelente tolerancia con una dosis inicial de 5 mg/kg/día + prednisona 10 mg durante un mes, con reducción posterior a 3 mg/kg/día. Sin embargo, la paciente recidió al omitir la ciclosporina. El caso N° 2 con manifestaciones tipo PCT ha presentado buena respuesta a dosis bajas de prednisona, con brotes ocasionales que ameritan aumento de la prednisona. Por el contrario, el caso N° 3 presentó una enfermedad severa, refractaria a todos los tratamientos utilizados, falleciendo por sépsis con punto de partida cutáneo.

El tercer aspecto a destacar es la falta de métodos diagnósticos que estén al alcance en nuestro medio para el diagnóstico preciso de la enfermedad. La inmunomicroscopía electrónica, el Inmunoblot y más recientemente la técnica FOAM (fluorescente overlay antigen mapping) desarrollado por De Jong y col. que utiliza la doble IF con microscopio óptico pero con imágenes digitalizadas y procesadas por computadora,^{24,25} son todas técnicas de alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico diferencial de la EAA con otras enfermedades ampollares subepidérmicas. Pero son métodos costosos, técnicamente complicados y no están a nuestro alcance. La IFD con piel separada con NaCl es sencilla, poco costosa y accesible, pero no siempre permite diferenciar la EAA de otras enfermedades como el PA y PC.²⁷

Recientemente Chen et al han desarrollado un método cuantitativo rápido de ELISA para detectar el autoanticuerpo dirigido contra el dominio NC 1 del colágeno tipo VII, mediante el uso de antígeno humano recombinante NC 1 expresado por células eucariotas, que permite detectar la presencia de este autoanticuerpo en pacientes con EAA y LES ampollar. Este método de ELISA es más sensible que la IF y el Western blot y es muy específico para la detección de los autoanticuerpos contra el colágeno tipo VII.²⁸

Los casos presentados en este trabajo destacan 3 aspectos fundamentales de la EAA. En primer lugar, su presentación clínica variable con manifestaciones similares al PA, PC, PCT e incluso al lupus eritematoso ampollar y la dermatitis herpetiforme. En segundo lugar, una histología diversa e inconsistente. Ante la presencia de una ampolla subepidérmica con escasas células inflamatorias o con un infiltrado inflamatorio con variable cantidad de neutrófilos y/o eosinófilos, el dermatólogo debe plantearse la posibilidad de una EAA y correlacionar la histología con la clínica y la IFD, proponiendo la realización de la técnica de IFD con piel separada, a falta de otros métodos diagnósticos más pre-

Tabla N° 1		Caso N° 1	Caso N° 2	Caso N° 3
Sexo	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino
Edad	46años	60 años	29años	3 años
Tiempo de evolución	6 años	8 meses		
Tipo de lesión	Vesículas, ampollas sobre piel eritematosa. Erosiones cubiertas por costras serohemáticas y milicéricas. Prurito intenso.	Ampollas y vesículas tensas y flácidas de contenido claro. Erosiones en mucosa oral.	Vesículas y ampollas confluentes, tensas. Erosiones y costras en mucosa oral.	
Localización	Generalizadas. Predominio de tronco y extremidades	Generalizadas, predominio de cara, cuero cabelludo, extremidades, dorso de manos y mucosa oral	Generalizadas. Mucosa oral severamente afectada	
Cicatriz, quistes de milio	Sí	Sí		
Biopsia de piel (H/E)	8/9/96: necrosis epitelial, formación de ampolla subepidérmica. Mínimo infiltrado mononuclear en dermis. Dx compatible con eritema multiforme.	Ampolla subepidérmica con numerosos polimorfonucleares y contenido serohemático en su interior. Papilas rígidas en la base de la ampolla.	Ampolla subepidérmica por clivaje dermoepidérmico. Ausencia casi completa de infiltrado inflamatorio.	
	15/1/97: queratinocitos necróticos. Infiltrado mononuclear difuso y perivascular con eosinófilos en dermis superior. Dx compatible con erupción medicamentosa.	1. Porfiria cutánea tarda.	1. Epidermolisis ampollar adquirida.	
IFD piel lesiona)	11/7/97: ampolla subepidérmica. Infiltrado mononuclear perivascular, escasos eosinófilos. Dx compatible con epidermolisis ampollar adquirida.	2. Epidermolisis ampollar adquirida.	2. Penfigoide ampollar.	
IFD piel lesiona)	IgG: +++ depósito lineal continuo en UDE. C3: ++ depósito lineal discontinuo en el tope de una papila dérmica.	IgG: +++ depósito lineal continuo en UDE. C3: +++ depósito lineal continuo en UDE	IgG: +++ depósito lineal continuo en UDE. C3: ++ depósito lineal continuo en UDE.	
IFD (NaCl 1 M)	IgG: +++ depósito lineal continuo lado dérmico. IgM: +++ depósito lineal discontinuo lado dérmico.	-----	-----	
Exámenes laboratorio	ANA, anti DNA, anti-Ro, anti-La: negativos. C3, C4, CH 50: normales	Estudio bioquímico de porfirinas en sangre y orina: negativos	-----	
Tratamiento inicial	DDS: anemia hemolítica. Prednisona 100 mgr/día + Oxitetraciclina 2 gr/día : sin respuesta terapéutica	Prednisona a altas dosis con descenso progresivo, Recaida al disminuir la dosis a 65 mg/día. Exacerbaciones ocasionales con dosis bajas de prednisona,	Prednisona a altas dosis. DDS: 100 mg/día. Eritromicina: 1 g/día, difenilhidantoína, azatioprina. Escasa mejoría. Un año más tarde reingresa por ampollas generalizadas y muere	
Evolución	Ciclosporina 5 mg/Kg/día por 1 mes, 3 mg/Kg/día asociado a Prednisona (100 mg/día): excelente respuesta. Recaida al suspender ciclosporina.	Recaida al disminuir la dosis a 65 mg/día. Exacerbaciones ocasionales con dosis bajas de prednisona.	Eritonicina: 1 g/día. Difenilhidantoína, azatioprina. Escasa mejoría. Un años más tarde reingresa por ampollas generalizadas y muere por spsis punto de partida piel.	

cisos. En tercer lugar, la resistencia o poca respuesta de la enfermedad a los tratamientos convencionales utilizados en enfermedades ampollares autoinmunes, es otro rasgo consistente de la enfermedad. Ante la presencia de un paciente con una enfermedad ampollar subepidérmica, con pobre respuesta a estos tratamientos, debemos plantearnos la posibilidad de una EAA. Tomar en cuenta estas consideraciones nos permitirá detectar con mayor facilidad casos de esta enfermedad, adquirir mayor experiencia en su diagnóstico y tratamiento y en la utilización y desarrollo de mejores técnicas diagnósticas en nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

1. CW Lee, SC Kim, H Han. Distribution of BLA Class II Alleles in Korean Patients with Epidermolysis Bullosa Acquisita. *Dermatology* 1996; 193: 328-329.
2. Woodley DT, Gammon WR, Briggaman RA.: "Epidermolysis Bullosa Acquisita". En: Freedberg IM, Eisen A, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Mc Graw-Hill, 1999; 702-709.
3. Keene DR, Sakai LY, Lunstrum GP, et al. Type VII collagen forms an extended network of anchoring fibrils. *J Cell Biol* 1987; 104:611-621.
4. Sakai LY, Keene DR, Morris NP, et al. Type VII collagen is a major structural component of anchoring fibrils. *J Cell Biol* 1986; 103:1577-1586.
5. Lapiere JC, Woodley DT, Parente MG, et al. Epitope mapping of type VII collagen: Identification of discrete peptide sequences recognized by sera from patients with acquired epidermolysis bullosa. *J Clin Invest* 1993; 92: 1831-1839.
6. Jones DA, Hunt SW, Prisanlyah PS, et al. Immunodominant autoepitopes of type VII collagen are short, paired peptide sequences within the fibronectin type III homology region of the non-collagenous (NC 1) domain. *J Invest Dermatol* 1995; 104:231-235.
7. Roenigk HH, Ryan JG, Bergfeld W: Epidermolysis bullosa acquisita: Report of three cases and review of all published cases. *Arch Dermatol* 1971; 103: 1-10.
8. Gammon WR, Briggaman RA, Woodley DT, et al: Epidermolysis bullosa acquisita a pemphigoid-like disease. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 820-832.
9. Nieboer C, Boersma DM, Woerterman MJ, et al: Epidermolysis bullosa acquisita: Immunofluorescence electron microscope and immunoelectron microscope studies in four patients. *Br J Dermatol* 1980; 102: 383-392.
10. Yaoita H, Briggaman RA, Lawley TJ, et al: Epidermolysis bullosa acquisita: ultrastructural and immunological studies. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 288-292.
11. Woodley DT, Briggaman R, O'Keefe E, Inman A, et al: Identification of the skin basement membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J of Med* 1984; 310: 1007-1013.
12. Gammon WR, Fine JD, Forbes K et al: Immunofluorescence on split skin for the detection and differentiation of basement membrane zone autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 79-87.
13. Gammon WR, Briggaman RA, Inman AO111, et al: Differentiating antilamina lucida and anti-sublamina densa anti-13MZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chloride-separated skin. *J Invest Dermatol* 1984; 82:139-144.
14. Gammon WR, Kowalewski C, Chorzelski TP, et al: Direct immunofluorescence studies of sodium chloride-separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad. Dermatol* 1990; 22: 664-670.
15. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al: Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three french regions. *Arch Dermatol* 1995; 131: 48-52.
16. Dahl MGC: Epidermolysis Bullosa Acquisita: a sign of cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1979; 101: 405-407.
17. Kurzhals G, Stolz W, Meurer M et al: Acquired Epidermolysis Bullosa with the Clinical Features of Brunsting-Perry Cicatricial Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol* 1991; 27:391-395.
18. Ackerman AB, et al: *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*. Segunda Edición. Williams y Wilkins 1997: 339-343.
19. Fine JD: Management of Acquired Bullous Skin Diseases. *N Engl J of Med*, 1995; 333 (22): 1475-1484.
20. Lowe NJ, Wieder JK, Rosehbach A, et al: Long-term low dose cyclosporine for severe psoriasis. Effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 710-719.
21. Connolly SM, Sander HM: Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 890 (letter).
22. Zachariae H: Cyclosporine. A in epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 1058-1059.
23. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff B, et al: Oral Cyclosporine in the treatment of Inflammatory and Noninflammatory dermatosis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 339-350.
24. De Jong MC, Bruins S, Heeres K, et al: Bullous Pemphigoid and Epidermolysis Bullosa Acquisita. Differentiation by Fluorescent Overlay Antigen Mapping. *Arch Dermatol* 1996; 132: 151-157.
25. Yancey K: Advances in the Diagnosis of Subepidermal Bullous Diseases. *Arch Dermatol* 1996; 132: 220-222.
26. Pang BK, Lee YS, Ratnam KV: Floor-pattern salt split skin cannot distinguish bullous pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol* 1993; 129: 744-746.
27. Ghohestani RF, Nicolas JF, Rouselle P, et al: Diagnostic value of indirect immunofluorescence on sodium chloride-split skin in differential diagnosis of subepidermal autoimmune bullous disease. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1102-1107.
28. Chen M, Chan LS, Cai X, et al. Development of an ELISA for rapid detection of anti-type VII collagen autoantibodies in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 1997; 108 (1): 68-72.