

DERMATOSE A IGA LINEAIRE: REVUE DE LA LITTERATURE

Actualisation 2015

Linear IgA bullous dermatosis : a review

Saskia Ingen-Housz-Oro

Service de Dermatologie, hôpital Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal De Lattre de
Tassigny, 94000 Créteil

Tel : 01 49 81 25 36

Fax : 01 49 81 25 08

Mail : saskia.oro@aphp.fr

Aucun conflit d'intérêt

Résumé

Introduction : La dermatose à IgA linéaire (DIgAL) est une maladie bulleuse auto-immune rare de l'adulte ou de l'enfant.

Objectifs : Revue de la littérature sur l'épidémiologie, la physiopathologie, les circonstances de déclenchement, la clinique, les aspects immunologiques et le traitement de la DIgAL.

Méthodes : Recherche sur Medline sans limite de période jusqu'à avril 2015. Les essais thérapeutiques randomisés étant inexistant dans la DIgAL, les études rétrospectives et les séries de cas ont été retenues lorsqu'elles étaient jugées pertinentes pour ce travail.

Résultats : La DIgAL est caractérisée par des auto-anticorps IgA dirigés typiquement contre un fragment protéolytique de la BP180, l'antigène 97 ou 120 kD, et/ou d'autres auto-antigènes de la membrane basale dermo-épidermique. Elle peut être idiopathique ou déclenchée par un médicament, le plus souvent la vancomycine, mais aussi d'autres antibiotiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des anti-hypertenseurs, des anti-épileptiques... Cliniquement, l'éruption est typique chez l'enfant avec une disposition des bulles en rosettes et une atteinte évocatrice de certaines zones anatomiques. Chez l'adulte, l'éruption est polymorphe, des formes très atypiques sont décrites, notamment des formes mimant une nécrolyse épidermique toxique, plus fréquentes dans les DIgAL médicamenteuses. Le diagnostic est confirmé par l'immunofluorescence directe qui montre des dépôts linéaires d'IgA +/- IgG, C3, le long de la membrane basale. La recherche d'anticorps circulants est inconstamment positive. L'immunoblot et l'immunomicroscopie électronique confirment le diagnostic en cas de doute et confirment le polymorphisme immunologique de la maladie. La DIgAL peut être associée à diverses colopathies inflammatoires. Il n'y a pas de sur-risque de cancer mais des associations à des lymphomes ont été rapportées. Dans les DIgAL médicamenteuses, l'arrêt du médicament déclenchant entraîne une guérison rapide. Le traitement des DIgAL idiopathiques repose sur la dapsone. La colchicine, la sulfapyridine et la corticothérapie générale sont réservées aux situations d'échec ou d'intolérance à la dapsone. Certains auteurs rapportent l'intérêt d'une antibiothérapie de première intention chez l'enfant.

Conclusion : Devant toute DIgAL, un médicament déclenchant doit être recherché et arrêté. La dapsone est le médicament de référence des formes idiopathiques.

Summary

Background: Linear IgA bullous dermatosis (LABD) is a rare auto-immune bullous disease occurring in adults or childhood.

Objective: Review of literature about epidemiology, physiopathology, triggering factors, clinical features, immunological aspects, and treatment of LABD.

Methods: Research on Medline database without any time limit until April 2015. Because of the lack of randomized therapeutic trials in LABD, retrospective series and case reports have been analyzed when interesting for this review.

Results: LABD is due to IgA auto-antibodies typically directed against a proteolytic fragment of BP180 antigen, a 97 or 120 kD protein, and/or other components of dermal-epidermal junction. The disease may be either idiopathic or triggered by several drugs, most often vancomycin, but also other antibiotics, non-steroid anti-inflammatory, anti-hypertensive and anti-epileptic drugs... Clinically, eruption is typical in childhood with cluster of jewels and herpetiform arrangement of blisters and involvement of evocative anatomical sites. In adults, eruption is polymorphic, very atypical presentations are described, especially mimicking toxic epidermal necrolysis in patients with drug-induced LABD. Diagnosis is confirmed by direct immunofluorescence which shows linear IgA +/- IgG, C3, deposits on the basement membrane zone. Immunoblot and immunoelectron microscopy are evocative in case of diagnosis hesitation and confirm the immunological polymorphism of the disease. LABD may be associated with inflammatory bowel disorders. There is no increased risk of cancer but cases associated with lymphomas have been described. For drug-induced LABD, withdrawal of the medication allows a quick healing of the lesions. Dapsone is effective in idiopathic LABD. Colchicine, sulfapyridine and systemic corticosteroids are used in case of intolerance or failure of dapsone. Some authors emphasize the efficacy of first-intent antibiotics in childhood LABD.

Conclusion: A triggering drug should be always suspected and stopped. Dapsone is the reference treatment in idiopathic cases of LABD.

1. Matériel et méthode

a. Méthodologie de la revue de la littérature publiée en 2011 :

Une recherche automatisée d'articles scientifiques publiés dans les revues de langue française et anglaise a été effectuée en interrogeant la base de données informatiques Medline, sans limite de période et jusqu'à janvier 2010. Les mots-clé sélectionnés ont été : « Linear IgA bullous dermatosis » et « Chronic bullous disease of childhood » auxquels ont été associées les limites suivantes (type d'article) : « clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, practical guidelines, review ». Une recherche manuelle sur 10 ans a également été effectuée sans limites, en s'intéressant essentiellement aux articles publiés dans les grandes revues dermatologiques francophones ou anglo-saxonnes : « Archives of Dermatology », « British Journal of Dermatology », « Journal of the American Academy for Dermatology », « Dermatology », « Journal of Investigative Dermatology », « Journal of European Academy of Dermatology and Venereology », « Pediatric Dermatology » et « Annales de Dermatologie et Vénérologie ».

La sélection des articles a été effectuée selon la recommandation du guide d'analyse de la littérature proposée par l'HAS. Une première sélection a été effectuée sur le titre de l'article, la revue dans laquelle il était publié (élimination des articles publiés dans des langues autres que le français et l'anglais), la lecture du résumé (élimination des articles ne comportant pas de résumé). Les essais cliniques et thérapeutiques sont quasi inexistant dans cette pathologie, les séries de cas ou des études rétrospectives homogènes ont donc été retenues. En dehors des revues générales, seuls les articles avec des données originales ont été retenus. Les articles n'apportant pas d'information utile ou nouvelle pour le diagnostic ou la prise en charge thérapeutique ont été écartés, ainsi que les cas cliniques très anecdotiques. Globalement, le niveau de preuve apporté par la littérature dans cette maladie est faible, de niveau 4.

b. Méthodologie de l'actualisation

Une recherche automatisée des articles publiés entre janvier 2010 et avril 2015 a été effectuée dans Medline avec les mêmes mots-clés que précédemment. En l'absence d'essais thérapeutiques publiés sur la période, les articles semblant pertinents au plan de la physiopathologie, de la clinique, et du traitement ont été retenus pour actualiser la revue de la littérature précédemment publiée [1].

c. Epidémiologie, physiopathologie

La dermatose à IgA linéaire (DIgAL) est une maladie bulleuse auto-immune (MBAI) rare, dont l'incidence est estimée à moins de 1 cas par million d'habitants et par an [2,3]. Elle est historiquement définie par les critères clinico-histologiques suivants [4,5] : éruption bulleuse cutanéomuqueuse, bulle sous-épidermique avec infiltrat neutrophilique, dépôts linéaires d'IgA en immunofluorescence directe (IFD). Cependant, il est admis que sont considérés comme ayant une DIgAL les patients ayant des dépôts associés mais non prédominants d'IgG, M, ou C3 [6,7]. Alors que la pemphigoïde bulleuse est la MBAI la plus fréquente de l'adulte, la DIgAL est la MBAI la plus fréquente chez l'enfant [8]. La maladie est significativement plus fréquente chez les patients porteurs des antigènes HLA Cw7, B8, DR3 et DQ2 [9]. L'antigène cible est une protéine de 97 kD (LABD97) ou 120 kD (LAD-1), selon la technique d'extraction, correspondant à un fragment protéolytique de la portion extracellulaire de la BP180 situé à la jonction du domaine NC16A et du domaine non collagénique 15 [10–14]. Certains sérums reconnaissent d'autres antigènes épidermiques ou dermiques comme la BP230 et le fragment NC16A de la BP180 reconnus par les sérums de pemphigoïde bulleuse [12,15], la protéine p200 [16], la laminine 332 ou ses sous-unités [17], et, tout comme dans l'épidermolyse bulleuse acquise, le collagène VII [18–20]. Les anticorps circulants sont essentiellement des IgA1 [21], et, lorsqu'il existe des IgG associées, celles-ci ont la même cible antigénique [22,23]. Un modèle animal basé sur un transfert passif d'anticorps IgA dirigés contre l'antigène de la maladie à des souris SCID a pu montrer la pathogénicité de ces anticorps [24]. La physiopathologie de la maladie fait intervenir plusieurs voies inflammatoires, comme l'activation de la voie alterne du complément, une activation lymphocytaire CD4+ HLA-DR+ et CD30+, la synthèse par les kératinocytes de cytokines comme l'IL8 et le GM-CSF et le recrutement de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. C'est la fixation des IgA sur les polynucléaires, via un récepteur Fc, et non leur fixation directe sur l'antigène, qui induirait in situ le relargage d'enzymes protéolytiques comme la collagénase et l'élastase, provoquant ainsi le décollement dermo-épidermique [25,26].

d. Circonstances de déclenchement

La maladie peut être idiopathique, mais le déclenchement par un médicament n'est pas rare et doit être systématiquement recherché à l'interrogatoire, même chez l'enfant. Le médicament

le plus connu pour déclencher des DIgAL est la vancomycine, de nombreux cas ont été rapportés [27–30]. Cependant, de nombreux autres médicaments ont été incriminés, parmi lesquels la phénytoïne [31], le furosémide [32], les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme le diclofénac, le naproxène ou le piroxicam [33,34], les inhibiteurs de l'enzyme de conversion comme le captopril [35], le verapamil [36], l'atorvastatine [37], des antibiotiques comme les pénicillines [38,39] ou les céphalosporines [40], le triméthoprime-sulfaméthoxazole, le lithium [41], l'amiodarone [42], les produits de contraste iodés, l'interféron alpha-2a [43], l'ustekinumab [44]. Enfin, quelques cas induits par des rayons ultraviolets ont été rapportés [45]. Souvent, l'éruption survient chez des patients polymédicamentés, rendant l'imputabilité parfois difficile, d'autant qu'aucun test de réintroduction n'est en général réalisé. Le concept de DIgAL médicamenteuse a d'ailleurs été remis récemment en cause par certains [46,47], même si dans le cas de la vancomycine, l'accumulation des cas et des réintroductions positives permettent de conforter la réalité d'un déclenchement médicamenteux possible de la maladie [48]. Le délai de déclenchement de la DIgAL après administration du médicament déclenchant est variable, allant de quelques jours à plusieurs semaines (5-28 jours en général). Le mécanisme par lequel un médicament peut provoquer la survenue aussi rapide d'une auto-immunité n'est à ce jour pas connu. La guérison à l'arrêt du médicament déclenchant survient généralement en quelques jours à quelques semaines, avec un simple traitement symptomatique.

e. Clinique

L'âge de début chez l'adulte est variable, avec un pic de fréquence dans la sixième décennie et chez l'enfant, il varie selon les études de 2.5 ans à 8 ans [4,8,49–51]. La DIgAL se manifeste typiquement par des bulles de taille variable en peau saine ou érythémateuse, groupées en bouquets herpétiformes ou en « rosettes », siégeant préférentiellement sur le visage, les oreilles, les fesses, le périnée, les organes génitaux. Tout le tégument peut être atteint. L'éruption est plus monomorphe et typiquement en rosette chez l'enfant que chez l'adulte, où elle est peut revêtir un caractère plus polymorphe et trompeur [4,52]: mimant une pemphigoïde bulleuse, une dermatite herpétiforme [5] ou un prurigo [53], à type d'érythème polymorphe [54] ou d'érythème annulaire centrifuge [55], à type de nécolyse épidermique toxique [56] ou au contraire sans bulle [57]. Le polymorphisme clinique de la maladie explique que le diagnostic de DIgAL n'est pas toujours évoqué de prime abord comme illustré

dans une série danoise récente chez l'adulte et l'enfant [51]. Une étude comparant la présentation clinique des DIgAL idiopathiques et médicamenteuses a montré que les formes graves mimant une nécrolyse épidermique toxique sont plus fréquentes au cours des DIgAL médicamenteuses, justifiant la pratique systématique d'une IFD devant toute dermatose bulleuse ou décollée [58]. L'atteinte muqueuse est rare chez l'enfant [59], plus fréquente chez l'adulte voire parfois isolée, expliquant l'intégration de la DIgAL à présentation muqueuse pure ou prédominante dans le concept des pemphigoïdes des muqueuses [60].

f. Maladies associées

A la différence de la dermatite herpétiforme, la DIgAL n'est pas associée à une entéropathie au gluten. Par contre, des DIgAL survenant de façon concomitante à des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif ont été décrites [61–65]. Plusieurs cas de cancers associés à des DIgAL ont été rapportés [66], mais dans une série de 70 patients atteints de DIgAL et suivis pendant une moyenne de 8 ans et demi, le taux de cancers survenant chez ces patients n'était pas supérieur au taux attendu dans une population témoin appariée. Par contre 3 cas de lymphomes non-hodgkiniens B de topographie variable étaient relevés, alors que seulement 0,2 cas auraient été attendus ($p < 0,001$) [67]. La survenue d'un autre type d'hémopathie a été rapportée dans des observations isolées, maladie de Hodgkin [68,69], lymphadénopathie angio-immunoblastique [70].

Un cas de néphropathie à IgA (maladie de Berger) survenant chez un enfant de 10 ans atteint de DIgAL a été décrit [71].

g. Diagnostic positif

Il repose sur l'histologie (bulle sous-épidermique, afflux de polynucléaires neutrophiles au sommet des papilles dermiques, image très proche de celle observée dans la dermatite herpétiforme) et l'IFD (dépôts linéaires, ou granuleux-linéaires, d'IgA +/- IgG, M, C3 le long de la membrane basale). La recherche d'anticorps circulants anti-membrane basale est très inconstamment positive (10%), la technique réalisée en peau clivée par le NaCl est plus sensible et révèle en général une fixation des auto-anticorps au toit de la bulle. Cependant, un taux variable (15 à 50% selon les études) de sérums fixent au plancher de la bulle, ou au toit

et au plancher, sans que cliniquement la maladie bulleuse ne présente de particularité [52,72]. L'immunomicroscopie électronique doit être idéalement réalisée de façon systématique, en tout cas dès qu'il existe une atteinte muqueuse [73], et montre un aspect variable : typiquement une image en miroir, avec dépôts des anticorps de part et d'autre de la lamina densa [74], ou des aspects similaires à ceux observés dans la pemphigoïde bulleuse (dépôts sur les hémidesmosomes ou la lamina lucida), la pemphigoïde cicatricielle (dépôts sur la lamina densa), ou l'épidermolyse bulleuse acquise (dépôts sur la zone des fibrilles d'ancrage) ont été décrits, illustrant bien le polymorphisme immunologique de la maladie et la difficulté à en poser les critères diagnostiques consensuels [75]. Ainsi, certains patients présentent en fait une pemphigoïde bulleuse, une pemphigoïde cicatricielle ou une épidermolyse bulleuse acquise médiée par les IgA [76,77]. L'immunoblot montre une bande de 97 kD (antigène LABD97) et/ou de 120 kD (antigène LAD-1), parfois associée ou remplacée par une réactivité beaucoup moins caractéristique, illustrant là aussi le polymorphisme immunologique de la maladie : fragment NC16A de la BP180 [78], bande en 200 kD [16], 230 kD [79] ou en 290 kD, correspondant au collagène VII, antigène de l'épidermolyse bulleuse acquise [72,80].

Plus récemment, un test ELISA BP180 NC16A IgA a été développé [81], ainsi que des techniques de diagnostic in vivo utilisant la microscopie confocale, permettant de différencier la DIgAL de l'épidermolyse bulleuse acquise [82], techniques encore non développées en routine.

h. Traitement

Dans les DIgAL médicamenteuses, le traitement repose avant tout sur l'arrêt du médicament responsable. Dans la plupart des cas, aucune thérapeutique spécifique n'est nécessaire. Dans les cas exceptionnels d'évolution traînante, la dapsons ou une courte corticothérapie générale sont parfois employées [27].

Le traitement de la DIgAL idiopathique de l'adulte repose sur la dapsons [4], qui a l'autorisation de mise sur le marché chez l'adulte et l'enfant pour cette pathologie. Le traitement d'attaque débute à 50 ou 100 mg/j mais des doses plus importantes sont souvent nécessaires [83]. Après contrôle de la maladie, un traitement prolongé à dose minimale efficace est nécessaire pendant plusieurs mois voire années, jusqu'à négativation de l'IFD [73]. Les autres traitements possibles sont la sulfapyridine [84] et/ou la corticothérapie

générale à doses modérées. La colchicine a été rapportée comme efficace dans quelques observations [50]. L'évolution est classiquement rapportée comme favorable, notamment chez l'enfant [51].

Chez l'enfant, la dapsone et la sulfapyridine sont également les traitements de choix. Il est souhaitable d'éviter au maximum le recours à la corticothérapie générale à cet âge. Pour certains, une antibiothérapie antistaphylococcique par pénicilline M ou macrolide ou de la colchicine peuvent être tentées avec succès en première intention [85–88] ou après échec de la dapsone ou de la corticothérapie. Localement, on utilise fréquemment les dermocorticoïdes sur les lésions bullo-érosives, le tacrolimus peut être efficace également, y compris chez l'enfant [89].

Enfin, dans les DIgAL résistantes aux thérapeutiques conventionnelles, le mycophénolate mofétil ou les immunoglobulines intraveineuses peuvent être proposés [90–94]. Récemment, un patient présentant une DIgAL associée à une rectocolite hémorragique a été traité avec succès par infliximab [95].

Références :

- [1] Ingen-Housz-Oro S. [Linear IgA bullous dermatosis: a review]. *Ann Dermatol Vénérologie* 2011;138:214–20. doi:10.1016/j.annder.2011.01.010.
- [2] Bertram F, Bröcker E-B, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG* 2009;7:434–40. doi:10.1111/j.1610-0387.2008.06976.x.
- [3] Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995;131:48–52.
- [4] Chorzelski TP, Jabłońska S, Maciejowska E. Linear IgA bullous dermatosis of adults. *Clin Dermatol* 1991;9:383–92.
- [5] Egan CA, Zone JJ. Linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol* 1999;38:818–27.
- [6] Leonard JN, Haffenden GP, Ring NP, McMinn RM, Sidgwick A, Mowbray JF, et al. Linear IgA disease in adults. *Br J Dermatol* 1982;107:301–16.
- [7] Wilson BD, Beutner EH, Kumar V, Chorzelski TP, Jablonska S. Linear IgA bullous dermatosis. An immunologically defined disease. *Int J Dermatol* 1985;24:569–74.
- [8] Monia K, Aida K, Amel K, Ines Z, Becima F, Ridha KM. Linear IgA bullous dermatosis in tunisian children: 31 cases. *Indian J Dermatol* 2011;56:153–9.
- [9] Collier PM, Wojnarowska F, Welsh K, McGuire W, Black MM. Adult linear IgA disease and chronic bullous disease of childhood: the association with human lymphocyte antigens Cw7, B8, DR3 and tumour necrosis factor influences disease expression. *Br J Dermatol* 1999;141:867–75.
- [10] Zone JJ, Taylor TB, Meyer LJ, Petersen MJ. 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. doi:10.1046/j.1523-1747.1998.00129.x.

- [11] Christophoridis S, Büdinger L, Borradori L, Hunziker T, Merk HF, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 2000;143:349–55.
- [12] Zillikens D, Herzele K, Georgi M, Schmidt E, Chimanovitch I, Schumann H, et al. Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol* 1999;113:947–53. doi:10.1046/j.1523-1747.1999.00808.x.
- [13] Ishiko A, Shimizu H, Masunaga T, Yancey KB, Giudice GJ, Zone JJ, 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. doi:10.1046/j.1523-1747.1998.00231.x.
- [14] Yamauchi T, Matsushita S, Hashimoto T, Hirako Y. Major cleavage-dependent epitopes for linear IgA bullous dermatosis are formed at the boundary between the non-collagenous 16A and collagenous 15 domains of BP180. *J Dermatol Sci* 2014;76:25–33. doi:10.1016/j.jdermsci.2014.07.008.
- [15] Allen J, Wojnarowska F. Linear IgA disease: the IgA and IgG response to the epidermal antigens demonstrates that intermolecular epitope spreading is associated with IgA rather than IgG antibodies, and is more common in adults. *Br J Dermatol* 2003;149:977–85.
- [16] Wozniak K, Hashimoto T, Fukuda S, Ohyama B, Ishii N, Koga H, et al. IgA anti-p200 pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011;147:1306–10. doi:10.1001/archdermatol.2011.303.
- [17] Zenke Y, Nakano T, Eto H, Koga H, Hashimoto T. A case of vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis and IgA antibodies to the $\alpha 3$ subunit of laminin-332. *Br J Dermatol* 2014;170:965–9. doi:10.1111/bjd.12720.
- [18] Allen J, Zhou S, Wakelin SH, Collier PM, Wojnarowska F. 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.
- [19] Hashimoto T, Ishiko A, Shimizu H, Tanaka T, Dodd HJ, Bhogal BS, et al. A case of linear IgA bullous dermatosis with IgA anti-type VII collagen autoantibodies. *Br J Dermatol* 1996;134:336–9.
- [20] Tsuchisaka A, Ohara K, Ishii N, Nguyen NT, Marinkovich MP, Hashimoto T. Type VII collagen is the major autoantigen for sublamina densa-type linear IgA bullous dermatosis. *J Invest Dermatol* 2015;135:626–9. doi:10.1038/jid.2014.381.
- [21] Wojnarowska F, Bhogal BS, Black MM. Chronic bullous disease of childhood and linear IgA disease of adults are IgA1-mediated diseases. *Br J Dermatol* 1994;131:201–4.
- [22] Chan LS, Traczyk T, Taylor TB, Eramo LR, Woodley DT, Zone JJ. Linear IgA bullous dermatosis. Characterization of a subset of patients with concurrent IgA and IgG anti-basement membrane autoantibodies. *Arch Dermatol* 1995;131:1432–7.
- [23] Hertl M, Büdinger L, Christophoridis S, Yancey KB, Borradori L. IgG and IgA antibodies in linear IgA/IgG bullous dermatosis target the ectodomain of bullous pemphigoid antigen 2. *Br J Dermatol* 1999;140:750–2.
- [24] Zone JJ, Egan CA, Taylor TB, Meyer LJ. IgA autoimmune disorders: development of a passive transfer mouse model. *J Invest Dermatol Symp Proc Soc Invest Dermatol Inc Eur Soc Dermatol Res* 2004;9:47–51. doi:10.1111/j.1087-0024.2004.00840.x.
- [25] Zone JJ. Clinical spectrum, pathogenesis and treatment of linear IgA bullous dermatosis. *J Dermatol* 2001;28:651–3.
- [26] Caproni M, Rolfo S, Bernacchi E, Bianchi B, Brazzini B, Fabbri P. The role of lymphocytes, granulocytes, mast cells and their related cytokines in lesional skin of linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 1999;140:1072–8.

- [27] Kuechle MK, Stegemeir E, Maynard B, Gibson LE, Leiferman KM, Peters MS. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:187–92.
- [28] Baden LA, Apovian C, Imber MJ, Dover JS. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis. *Arch Dermatol* 1988;124:1186–8.
- [29] Carpenter S, Berg D, Sidhu-Malik N, Hall RP, Rico MJ. Vancomycin-associated linear IgA dermatosis. A report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:45–8.
- [30] Whitworth JM, Thomas I, Peltz SA, Sullivan BC, Wolf AH, Cytryn AS. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis (LABD). *J Am Acad Dermatol* 1996;34:890–1.
- [31] Acostamadiedo JM, Perniciaro C, Rogers RS. Phenytoin-induced linear IgA bullous disease. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:352–6.
- [32] Cerottini JP, Ricci C, Guggisberg D, Panizzon RG. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis probably induced by furosemide. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:103–5.
- [33] Bouldin MB, Clowers-Webb HE, Davis JL, McEvoy MT, Davis MD. Naproxen-associated linear IgA bullous dermatosis: case report and review. *Mayo Clin Proc* 2000;75:967–70. doi:10.4065/75.9.967.
- [34] Camilleri M, Pace JL. Linear IgA bullous dermatosis induced by piroxicam. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 1998;10:70–2.
- [35] Friedman IS, Rudikoff D, Phelps RG, Sapadin AN. Captopril-triggered linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol* 1998;37:608–12.
- [36] Schroeder D, Saada D, Rafea M, Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Sigal M-L. [Verapamil-induced linear IgA disease mimicking toxic epidermal necrolysis]. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2011;138:302–6. doi:10.1016/j.annder.2010.10.028.
- [37] König C, Eickert A, Scharfetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Linear IgA bullous dermatosis induced by atorvastatin. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:689–92. doi:10.1067/mjd.2001.113462.
- [38] Combemale P, Gavaud C, Cozzani E, Nicolas JF, Guennoc B, Dusseau JY. [Linear IgA dermatosis induced by penicillin G]. *Ann Dermatol Vénéréologie* 1993;120:847–8.
- [39] Ho JCC, Ng PLP, Tan SH, Giam YC. Childhood linear IgA bullous disease triggered by amoxicillin-clavulanic acid. *Pediatr Dermatol* 2007;24:E40–3. doi:10.1111/j.1525-1470.2007.00438.x.
- [40] Espagne E, Prost C, Chosidow O, Saiag P, Revuz J, Roujeau JC. [Linear IgA drug-induced dermatosis. Report of 3 cases]. *Ann Dermatol Vénéréologie* 1990;117:898–9.
- [41] McWhirter JD, Hashimoto K, Fayne S, Ito K. Linear IgA bullous dermatosis related to lithium carbonate. *Arch Dermatol* 1987;123:1120–2.
- [42] Primka EJ, Liranzo MO, Bergfeld WF, Dijkstra JW. Amiodarone-induced linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:809–11.
- [43] Kocyigit P, Akay BN, Karaosmanoglu N. Linear IgA bullous dermatosis induced by interferon-alpha 2a. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e123–4. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.03160.x.
- [44] Becker JG, Mundi JP, Newlove T, Mones J, Shupack J. Development of linear IgA bullous dermatosis in a patient with psoriasis taking ustekinumab. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:e150–1. doi:10.1016/j.jaad.2011.11.955.
- [45] Wozniak K, Kalinska-Bienias A, Hashimoto T, Kowalewski C. Ultraviolet-induced linear IgA bullous dermatosis: a case report and literature survey. *Br J Dermatol* 2014;171:1578–81. doi:10.1111/bjd.13154.
- [46] Fortuna G, Salas-Alanis JC, Guidetti E, Marinkovich MP. A critical reappraisal of the current data on drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: a real and separate nosological entity? *J Am Acad Dermatol* 2012;66:988–94. doi:10.1016/j.jaad.2011.09.018.

- [47] Fortuna G, Aria M, Marasca F, Salas-Alanís JC. Linear Immunoglobulin A disease and Vancomycin: two real ancestral enemies? *Br J Dermatol* 2014. doi:10.1111/bjd.13014.
- [48] Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Chanal J, Chosidow O, Wolkenstein P. Linear Immunoglobulin A Disease and Vancomycin: Letter in reply. *Br J Dermatol* 2014. doi:10.1111/bjd.13174.
- [49] Kulthanan K, Akaraphanth R, Piamphongsant T, Kullavanijaya P. Linear IgA bullous dermatosis of childhood: a long-term study. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet* 1999;82:707–12.
- [50] Denguezli M, Ben Nejma B, Nouria R, Korbi S, Bardi R, Ayed K, et al. [Iga linear bullous dermatosis in children. A series of 12 Tunisian patients]. *Ann Dermatol Vénérologie* 1994;121:888–92.
- [51] Lings K, Bygum A. Linear IgA bullous dermatosis: a retrospective study of 23 patients in Denmark. *Acta Derm Venereol* 2015;95:466–71. doi:10.2340/00015555-1990.
- [52] Sobjanek M, Sokolowska-Wojdylo M, Sztaba-Kania M, Barańska-Rybak W, Maciejewska A, Wlodarkiewicz A. Clinical and immunopathological heterogeneity of 22 cases of linear IgA bullous dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2008;22:1131. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02553.x.
- [53] Antiga E, Bellandi S, Bianchi B, Del Bianco E, Pierini I, Cozzani E, et al. A further case of subacute prurigo-like linear IgA bullous dermatosis: growing evidence of a new subset. *Int J Dermatol* 2012;51:1500–1. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05138.x.
- [54] Armstrong AW, Fazeli A, Yeh SW, Mackool BT, Liu V. Vancomycin-induced linear IgA disease manifesting as bullous erythema multiforme. *J Cutan Pathol* 2004;31:393–7. doi:10.1111/j.0303-6987.2004.00190.x.
- [55] Dippel E, Orfanos CE, Zouboulis C. Linear IgA dermatosis presenting with erythema annulare centrifugum lesions: report of three cases in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2001;15:167–70.
- [56] Waldman MA, Black DR, Callen JP. Vancomycin-induced linear IgA bullous disease presenting as toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:633–6. doi:10.1111/j.1365-2230.2004.01649.x.
- [57] Billet SE, Kortuem KR, Gibson LE, El-Azhary R. A morbilliform variant of vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis. *Arch Dermatol* 2008;144:774–8. doi:10.1001/archderm.144.6.774.
- [58] Chanal J, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Duong TA, Thomas M, Valeyrie-Allanore L, et al. Linear IgA bullous dermatosis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol* 2013;169:1041–8. doi:10.1111/bjd.12488.
- [59] Kenani N, Mebazaa A, Denguezli M, Ghariani N, Sriha B, Belajouza C, et al. Childhood linear IgA bullous dermatosis in Tunisia. *Pediatr Dermatol* 2009;26:28–33. doi:10.1111/j.1525-1470.2008.00817.x.
- [60] Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, 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.
- [61] Fernández-Guarino M, Sáez EM, Gijón RC, García BP, Olasolo PJ. Linear IGA dermatosis associated with ulcerative colitis. *Eur J Dermatol EJD* 2006;16:692–3.
- [62] De Simone C, Guerriero C, Pellicano R. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Eur J Dermatol EJD* 1998;8:48–50.
- [63] Birnie AJ, Perkins W. A case of linear IgA disease occurring in a patient with colonic Crohn's disease. *Br J Dermatol* 2005;153:1050–2. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06888.x.

- [64] Swensson O, Stüber E, Nickel T, Sticherling M, Ghohestani RF, Nitsche R, et al. Linear IgA disease associated with lymphocytic colitis. *Br J Dermatol* 1999;140:317–21.
- [65] Shipman AR, Reddy H, Wojnarowska F. Association between the subepidermal autoimmune blistering diseases linear IgA disease and the pemphigoid group and inflammatory bowel disease: two case reports and literature review. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:461–8. doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04383.x.
- [66] van der Waal RI, van de Scheur MR, Pas HH, Jonkman MF, Van Groenigen CJ, Nieboer C, et al. Linear IgA bullous dermatosis in a patient with renal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2001;144:870–3.
- [67] Godfrey K, Wojnarowska F, Leonard J. Linear IgA disease of adults: association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors. *Br J Dermatol* 1990;123:447–52.
- [68] Barnadas MA, Moreno A, Brunet S, González MJ, Rodríguez JL, Gelpí C, et al. Linear IgA bullous dermatosis associated with Hodgkin's disease. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1122–4.
- [69] Gantzer A, Bouaziz J-D, Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Bagot M. [Acute linear IgA bullous dermatosis with circulating IgA monoclonal antibody associated with Hodgkin's disease]. *Ann Dermatol Vénérologie* 2010;137:819–20. doi:10.1016/j.annder.2010.06.027.
- [70] Nassar D, Gabillot-Carré M, Ortonne N, Belhadj K, Allanore L, Roujeau J-C, et al. Atypical linear IgA dermatosis revealing angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2009;145:342–3. doi:10.1001/archdermatol.2008.607.
- [71] Rositto AE, Cobeñas C, Drut R. Linear IgA disease of childhood developing IgA nephropathy. *Pediatr Dermatol* 2008;25:339–40. doi:10.1111/j.1525-1470.2008.00677.x.
- [72] Lally A, Chamberlain A, Allen J, Dean D, Wojnarowska F. Dermal-binding linear IgA disease: an uncommon subset of a rare immunobullous disease. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:493–8. doi:10.1111/j.1365-2230.2007.02428.x.
- [73] Ingen-Housz-Oro S, Bernard P, Bedane C, Prost C, Joly P. [Linear IgA dermatosis. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie]. *Ann Dermatol Vénérologie* 2011;138:267–70. doi:10.1016/j.annder.2011.01.018.
- [74] Prost C, De Leca AC, Combemale P, Labeille B, Martin N, Cosnes A, et al. Diagnosis of adult linear IgA dermatosis by immunoelectronmicroscopy in 16 patients with linear IgA deposits. *J Invest Dermatol* 1989;92:39–45.
- [75] Antiga E, Caproni M, Fabbri P. Linear immunoglobulin a bullous dermatosis: need for an agreement on diagnostic criteria. *Dermatol Basel Switz* 2013;226:329–32. doi:10.1159/000350818.
- [76] Zambruno G, Manca V, Kanitakis J, Cozzani E, Nicolas JF, Giannetti A. Linear IgA bullous dermatosis with autoantibodies to a 290 kd antigen of anchoring fibrils. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:884–8.
- [77] Vodegel RM, de Jong MCJM, Pas HH, Jonkman MF. IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita: two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:919–25. doi:10.1067/mjd.2002.125079.
- [78] Ishii N, Ohyama B, Yamaguchi Z, Hashimoto T. IgA autoantibodies against the NC16a domain of BP180 but not 120-kDa LAD-1 detected in a patient with linear IgA disease. *Br J Dermatol* 2008;158:1151–3. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08492.x.
- [79] Kanitakis J, Mauduit G, Cozzani E, Badinand P, Faure M, Claudy A. Linear IgA bullous dermatosis of childhood with autoantibodies to a 230 kDa epidermal antigen. *Pediatr Dermatol* 1994;11:139–44.

- [80] Zhou S, Ferguson DJ, Allen J, Wojnarowska F. The localization of target antigens and autoantibodies in linear IgA disease is variable: correlation of immunogold electron microscopy and immunoblotting. *Br J Dermatol* 1998;139:591–7.
- [81] Csorba K, Schmidt S, Florea F, Ishii N, Hashimoto T, Hertl M, et al. Development of an ELISA for sensitive and specific detection of IgA autoantibodies against BP180 in pemphigoid diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:31. doi:10.1186/1750-1172-6-31.
- [82] Wozniak K, Hashimoto T, Ishii N, Koga H, Huczek M, Kowalewski C. Fluorescence overlay antigen mapping using laser scanning confocal microscopy differentiates linear IgA bullous dermatosis from epidermolysis bullosa acquisita mediated by IgA. *Br J Dermatol* 2013;168:634–8. doi:10.1111/bjd.12017.
- [83] Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P. [Disulone]. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2004;131:1062–73.
- [84] Fortuna G, Marinkovich MP. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol* 2012;30:38–50. doi:10.1016/j.clindermatol.2011.03.008.
- [85] Alajlan A, Al-Khawajah M, Al-Sheikh O, Al-Saif F, Al-Rasheed S, Al-Hoqail I, et al. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with flucloxacillin. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:652–6. doi:10.1016/j.jaad.2005.11.1102.
- [86] Cooper SM, Powell J, Wojnarowska F. Linear IgA disease: successful treatment with erythromycin. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:677–9.
- [87] de las Heras MN. Linear IgA bullous dermatosis of childhood: good response to antibiotic treatment. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:395–7.
- [88] Farrant P, Darley C, Carmichael A. Is erythromycin an effective treatment for chronic bullous disease of childhood? A national survey of members of the British Society for Paediatric Dermatology. *Pediatr Dermatol* 2008;25:479–82. doi:10.1111/j.1525-1470.2008.00741.x.
- [89] Dauendorffer JN, Mahé E, Saiag P. Tacrolimus ointment, an interesting adjunctive therapy for childhood linear IgA bullous dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2008;22:364–5. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02315.x.
- [90] Farley-Li J, Mancini AJ. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003;139:1121–4. doi:10.1001/archderm.139.9.1121.
- [91] Marzano AV, Ramoni S, Spinelli D, Alessi E, Berti E. Refractory linear IgA bullous dermatosis successfully treated with mycophenolate sodium. *J Dermatol Treat* 2008;19:364–7. doi:10.1080/09546630801958246.
- [92] Goebeler M, Seitz C, Rose C, Sitaru C, Jeschke R, Marx A, et al. Successful treatment of linear IgA disease with salazosulphapyridine and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 2003;149:912–4.
- [93] Passos L, Rabelo RF, Matsuo C, Santos M, Talhari S, Talhari C. Linear IgA/IgG bullous dermatosis: successful treatment with dapsone and mycophenolate mofetil. *An Bras Dermatol* 2011;86:747–50.
- [94] Nanda A, Khawaja F, Nanda M, Al-Sabah H, Selim MK, Dvorak R, et al. Linear immunoglobulin a bullous disease of childhood responsive to intravenous immunoglobulin monotherapy. *Pediatr Dermatol* 2012;29:529–32. doi:10.1111/j.1525-1470.2011.01475.x.
- [95] Yamada S, Makino T, Jinnin M, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, et al. Association of linear IgA bullous disease with ulcerative colitis: a case of successful treatment with infliximab. *Dermatol Basel Switz* 2013;227:295–8. doi:10.1159/000355354.