

PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Original

Caracterización clínico-patológica de la dermatitis vesicular subepidérmica en el hospital Hermanos Ameijeiras, 2004-2008

Yahima Santana Trébol^a, Elisa Ortúzar Menesia^a, Elena Mery Cortina Morales^b, Ernesto Arteaga Hernández^b, Abel Pernas González^b e Israel Alfonso-Trujillo^{b,*}

^aPoliclínica Docente Luis Galván Soca, La Habana, Cuba

^bHospital Clínico Quirúrgico Universitario «Hermanos Ameijeiras», La Habana, Cuba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de enero de 2010

Aceptado el 23 de febrero de 2010

Palabras clave:

Dermatitis vesicular subepidérmica

Membrana basal

Unión dermoepidérmica

Penfigoides

Enfermedades ampollares
autoinmunitarias

R E S U M E N

Antecedentes: La Dermatitis vesicular subepidérmica es un patrón morfológico de reacción de enfermedades cutáneas inflamatorias, caracterizándose por la separación en la unión dermoepidérmica, de naturaleza inmune o no

Pacientes y método: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de las biopsias de piel diagnosticadas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Hermanos Ameijeiras, que informaron el patrón morfológico de Dermatitis vesicular subepidérmica (DVS). La investigación se enmarcó en el periodo del 1^o de enero del 2004 al 31 de marzo del 2008, e involucró a los servicios de Dermatología y de Anatomía Patológica de dicho centro. Como objetivos se trazaron conocer la frecuencia del patrón en relación a las biopsias de piel realizadas, identificar las enfermedades comprendidas en este patrón y su frecuencia de presentación, así como establecer la correspondencia entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico anatomopatológico. El universo estuvo constituido por el total de biopsias de piel por inclusión en parafina recibidas en el centro en dicho periodo, llegando a la cifra de 6620; y la muestra fue de 50 biopsias. Se aplicó el método estadístico Coeficiente de Kappa para medir la correlación entre variables de interés.

Resultado: Se detectó una baja frecuencia de presentación del patrón morfológico de DVS, de 0.8%. Se hallaron múltiples enfermedades contenidas en este patrón, predominando el grupo de los penfigoides, constituyendo un 24% del total. Existió una buena correspondencia clínico-anatomopatológica en el 68% de los casos.

Comentario: Una buena correspondencia clínico-anatomopatológica en estas enfermedades es imprescindible para alcanzar un diagnóstico final certero y oportuno.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isralfonso@infomed.sld.cu (I. Alfonso-Trujillo)

Clinical-pathological features of subepidermal vesicular dermatitis in the Hermanos Ameijeiras Hospital, 2004-2008

A B S T R A C T

Keywords:

Subepidermal vesicular dermatitis
Basement membrane
Dermo-epidermal junction
Pemphigoid
Autoimmune bullous diseases

Background: The subepidermal vesicular dermatitis (SVD) is a morphological pattern of reaction due to inflammatory skin diseases, characterized by the separation of dermoepidermal junction, by immune nature or not.

Patients and methods: We made an observational, descriptive and retrospective study of skin biopsys prescribed by Pathological Anatomy Service of "Hermanos Ameijeiras" hospital, that informed the morphological pattern of SVD. The research was directed in the period of January 1st, 2004 to March 31st, 2008, and it involved the Dermatology and Pathological Anatomy Service of that center. The objectives were to know the frequency of this pattern in relation to the skin biopsys that were taken, to identify the diseases into the pattern and their frequency of presentation, as well as to establish the correspondence between the clinical diagnosis and anatomopathological diagnosis. The study universe was conformed by the totality of skin biopsys by inclusion in parafine, those were received in the center in that period, they were 6620, and the sample was 50 biopsys. We applied the statistic method of Kappa coefficient to measure the relation between interest variables.

Results: We detected a low frequency presentation of morphological pattern of SVD, it was 0.8%. We found many diseases into this pattern, the most representative was pemphigoids group, it constituted a 24% of the total. It had a good clinical-anatomopathological correspondence in 68% of the cases.

Comment: A good clinical-anatomopathological correspondence in these diseases is indispensable to reach an accurate and appropriate final diagnosis.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La dermatitis vesicular subepidérmica (DVS) es un patrón morfológico donde el daño producido es la separación en la unión dermoepidérmica, dado por fenómenos inmunológicos por depósitos de autoanticuerpos a este nivel, constituyendo las enfermedades ampollares autoinmunes (EAA); o no inmunológicos por lesión directa en esta estructura ultramicroscópica, expresadas por las enfermedades ampollares no autoinmunes (EANA), en las cuales pueden intervenir además factores inmunológicos desencadenados por estímulos externos. En ambos casos el resultado es la producción de ampollas subepidérmicas^{1,2}.

Actualmente no se acepta mundialmente la histopatología como criterio diagnóstico absoluto, por lo que se ha hecho necesaria la aplicación de otras técnicas anatomopatológicas, dadas por la inmunofluorescencia³. Una de ellas es la inmunofluorescencia directa (IFD), la que detecta inmunoglobulinas, complemento y fibrinógeno en la piel del paciente. En el grupo de las enfermedades ampollares subepidérmicas dichos elementos se localizan en la zona de la membrana basal (ZMB)^{2,4,5}.

Clínicamente, estas enfermedades tienen en común la formación de ampollas y/o vesículas espontáneas, tensas, grandes y difíciles de romper por poseer un techo más grueso. Son de curso crónico con exacerbaciones periódicas⁵⁻⁷. A pesar de ello presentan diferencias bien características que permiten en la mayoría de los casos efectuar el diagnóstico exacto solo por la clínica⁸, no obstante en ocasiones ocurre una superposición de síntomas y signos de diversas entidades^{6,8}.

Las razones que nos motivaron a realizar este estudio fueron en primer lugar conocer la frecuencia de presentación

del patrón morfológico de DVS en nuestro medio, así como de las enfermedades que se incluyen en el mismo. En segundo lugar por tratarse de un grupo de afecciones donde se pueden mezclar los criterios clínicos, con las técnicas anatomopatológicas complementarias de biopsia por inclusión en parafina y de inmunofluorescencia; pudiendo explotar esta última posibilidad, pues este centro es el único en el país donde se encuentra disponible la técnica de IFD. Todo lo anterior conduce a un diagnóstico rápido y efectivo, con imposición oportuna del tratamiento adecuado, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos

El principal objetivo es caracterizar el patrón morfológico de DVS en estudios histológicos de piel. Los objetivos secundarios son conocer la frecuencia de dicho patrón en relación a la totalidad de biopsias de piel realizadas, identificar las enfermedades que están comprendidas en este patrón y su frecuencia de presentación, y establecer la correspondencia entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico anatomopatológico.

Material y método

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo de las biopsias de piel que informaron el patrón morfológico de DVS. La investigación se enmarcó en el

periodo comprendido del 1 de enero del 2004 al 31 de marzo del 2008, involucrando a los servicios de dermatología y de anatomía patológica del Hospital «Hermanos Ameijeiras».

El universo estuvo constituido por el total de biopsias de piel por inclusión en parafina recibidas en el departamento de anatomía patológica, llegando a la cifra de 6.620. La muestra fue de 50 biopsias, según criterios de inclusión.

Se tomaron como criterios de inclusión: que se visualizara el patrón morfológico de DVS, y que los datos generales y clínicos de la boleta de solicitud de biopsia se encontraran correctamente detallados.

Los criterios de exclusión fueron: biopsias de piel donde se visualizaron además lesiones tumorales y/o quísticas concomitantes, y que los datos de la orden de biopsia estuviesen incompletos.

Técnicas anatomopatológicas

El procesamiento de las biopsias de piel que se observaron por microscopía convencional fue por inclusión en parafina, con cortes de 5-7 μ de espesor, y con tinción de hematoxilina y eosina⁴.

Las biopsias de piel perilesional para IFD se enviaron embebidas en suero fisiológico para evitar la desecación. Luego se introdujeron las muestras en nitrógeno líquido para su preservación, así se cortaron a 4 μ . Más tarde se incubaron los cortes con anticuerpos anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM, anti-C3, anti-C1q y anti-fibrina, conjugados con isotiocianato de fluoresceína. Así se visualizaron en microscopio de inmunofluorescencia con sistema de epiluminación marca Olympus BH-Z⁴.

Colección de los datos

Se revisaron y contabilizaron todas las boletas de solicitud de biopsias de piel por inclusión en parafina archivadas, seleccionándose aquellos casos en que se presentó el patrón de DVS. Luego se procedió a conocer la descripción de los hallazgos y el diagnóstico histopatológico, así como los datos clínicos. Posteriormente se solicitaron las láminas histológicas y se observaron al microscopio óptico, tomándoseles fotografías.

Seguidamente se inspeccionaron las boletas de IFD de piel, con el objetivo de hallar las de los pacientes de nuestro estudio, que se la hubiesen practicado. Se analizaron y recopilamos sus resultados. Se verificó si poseían fotografías de esta técnica.

Finalmente, a todos los pacientes se les solicitó su permiso para la obtención y uso de imágenes clínicas (en caso de presentar lesiones activas), tomándose las mismas.

Procesamiento y análisis de los resultados

Se confeccionó una base de datos en el sistema Microsoft Excel, y se resumió la información a través de números absolutos y porcentajes, mediante el sistema SPSS versión 11.5. Para darle salida al tercer objetivo se realizó el Coeficiente de Kappa para algunas de las enfermedades más frecuentes presentadas, con una significación del 95%, se consideró significativa la correlación cuando la p fue menor

de 0,05. También se analizó este coeficiente cuantitativamente, con una concordancia desde pobre hasta muy buena según el valor de k.

Resultados

Los dividimos en:

Frecuencia del patrón de DVS

Se detectó una baja frecuencia de presentación del patrón morfológico de DVS, de 0,8%. Durante los años 2004-2007 se mantuvo una frecuencia del patrón de DVS por debajo del 1%, mientras que en el primer trimestre del 2008 ascendió hasta un 1,3% (fig. 1).

Enfermedades comprendidas en el patrón y su frecuencia de presentación

Múltiples enfermedades se presentaron en este patrón, siendo el grupo de los penfigoides el más frecuente, con un 24% del total. Le sucedieron el eritema multiforme, para un 14% y la dermatitis herpetiforme con un 10%. Se hallaron con un 8% de frecuencia para cada enfermedad el lupus eritematoso ampollar, el liquen plano ampollar y la reacción tóxico-medicamentosa. La dermatitis IgA lineal y el prurigo ampollar se detectaron en un 6% cada uno. Así en el 4% se ubicaron la epidermolisis bulosa Adquirida, la Vasculitis leucocitoclástica y la porfiria cutánea tarda. Por igual con un 2% se encontraron el liquen escleroatrófico y la infección por el virus del herpes simple (fig. 2).

Correspondencia clínica-anatomopatológica

Al establecer la correspondencia entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico histológico por inclusión en parafina hallamos

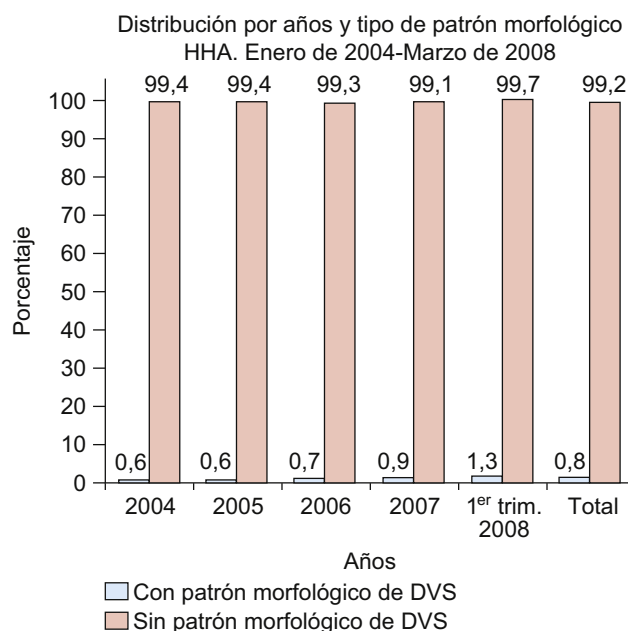


Figura 1 – Distribución por años del patrón morfológico de DVS.

que hubo una excelente correspondencia en el lupus eritematoso ampollar, en la porfiria cutánea tarda y en la infección por el virus del herpes simple, para un 100% cada uno fue bueno en el eritema multiforme, en los penfigoides y en la dermatitis herpetiforme, para un 85,7%, 83,3% y 80%

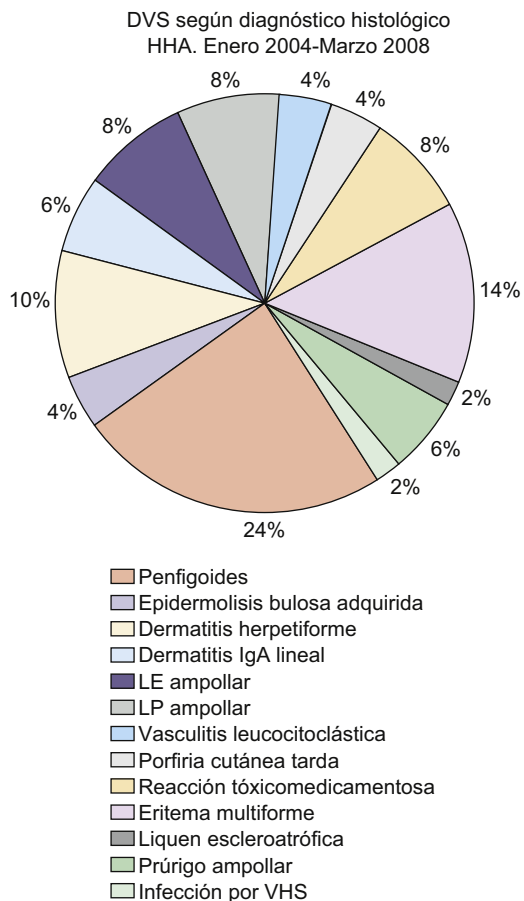


Figura 2 – DVS según el diagnóstico histológico.

respectivamente. Se encontró regular en el liquen plano ampollar, dermatitis iga lineal, con un 75% y un 66,6% respectivamente, así como en la epidermolisis bulosa adquirida y en la reacción tóxico-medicamentosa, para un 50% cada uno. Se halló mala correspondencia en el prúrigo ampollar, 33,4%, en la vasculitis leucocitoclástica y en el liquen escleroatrófico que fue en ambas de 0% (fig. 3).

Al efectuar la correlación entre el diagnóstico histológico por inclusión en parafina y el diagnóstico por ifd se encuentra que existió una excelente correlación en los penfigoides. En la epidermolisis bulosa adquirida, en la dermatitis herpetiforme, dermatitis iga lineal, en el lupus eritematoso ampollar, de un 100% cada uno. En el caso del liquen plano ampollar la correlación correcta fue de un 75% (fig. 4). Cabe destacar que esta técnica anatomopatológica generalmente se realiza en el caso de las EAA, no siendo así en las demás, a pesar de que se puede efectuar en otras alteraciones donde se vean involucrados mecanismos inmunológicos no autoinmunes.

Al relacionar la correspondencia clínica, histológica por biopsia de piel por parafina, y de la técnica de IFD llegamos a la conclusión de que en nuestra muestra hubo una adecuada correspondencia entre estos 3 diagnósticos en un 68% del total (fig. 5). Estadísticamente hubo una correlación significativa, ya que en ellos la p siempre fue menor de 0,05, resultando $p=0,00$; así como existió una buena concordancia diagnóstica en todos los casos, con una k entre 0,61 a 1,00⁹.

Comentario

Se detectó una baja frecuencia del patrón morfológico de DVS en los años estudiados, siendo de 0,8%, a pesar de estar incluidos en este patrón morfológico numerosas enfermedades. Esto puede relacionarse con la baja frecuencia de presentación de las EAA, y dentro de ellas son aún más infrecuentes las que cursan con ampollas subepidérmicas. En un estudio epidemiológico realizado en Costa Rica detectaron una prevalencia de las EAA de 0,9-1,31 casos, por 100.000

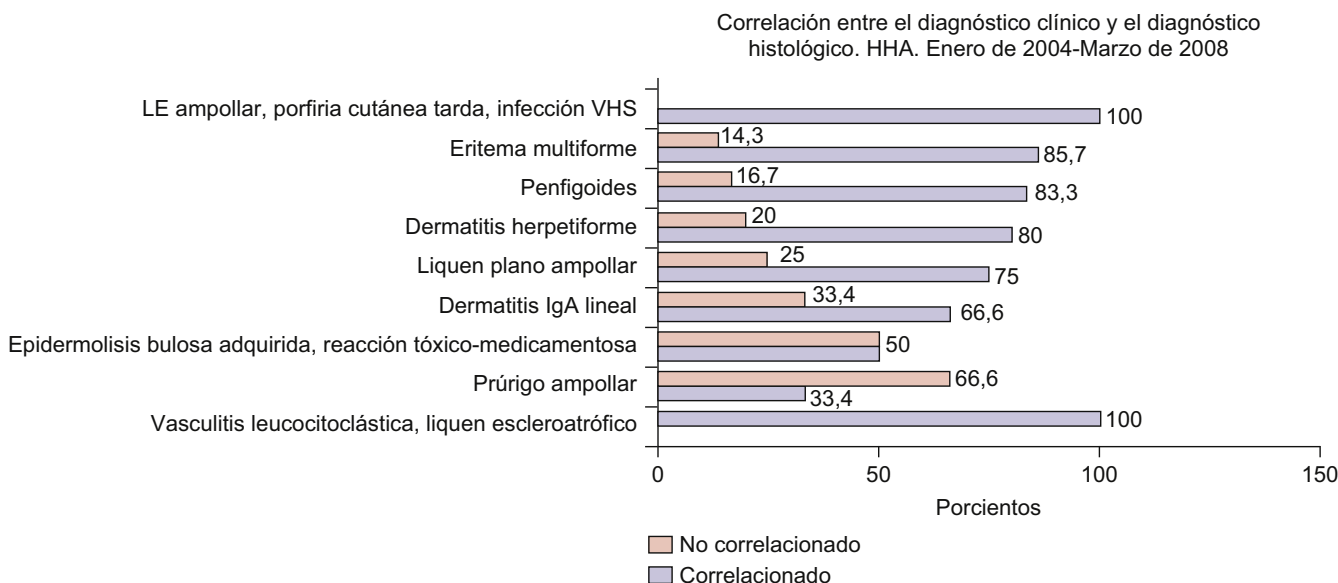


Figura 3 – Correlación entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico histológico.

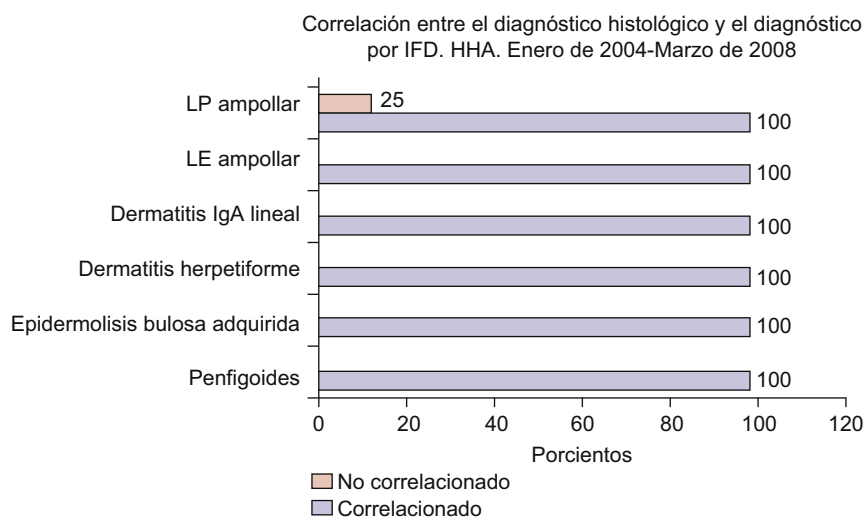


Figura 4 – Correlación entre el diagnóstico histológico y el diagnóstico por IFD.

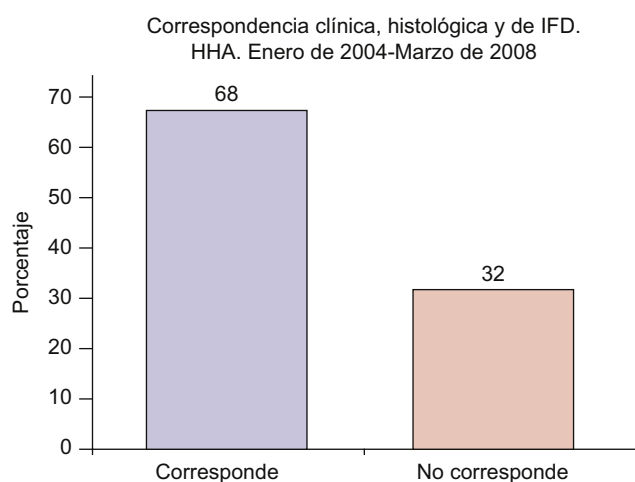


Figura 5 – Correspondencia clínico, histológica y de IFD.

habitantes, con la siguiente distribución: un 61% correspondió al grupo de los Pénfigos, un 23% a los penfigoides, un 6% a la dermatitis herpetiforme, y un 9% a otros¹⁰. Estudios con resultados similares se han reportado en Estados Unidos, Europa y Asia¹¹⁻¹³. En el caso de las EANA la formación de ampollas subepidérmicas es esporádica, a pesar de presentarse más frecuentemente en la práctica médica^{5,14-17}.

Al evaluar la frecuencia de presentación de las enfermedades contenidas en el patrón de DVS, se detecta que la entidad más representada fue el grupo de los penfigoides (24%), esto pudo deberse a que existe en el departamento de dermatología del Hospital Ameijeiras una consulta protocolizada de EAA, donde asisten gran cantidad de pacientes de todo el país. En estudios internacionales se plantea que es el grupo más frecuente de las EAA subepidérmicas, constituyendo el 74% de las mismas¹⁸. Le sucedió el eritema multiforme (14%), algunos autores afirman que no es una entidad muy frecuente, constituyendo el 1% de las consultas dermatológicas^{19,20}. Posteriormente encontramos a la dermatitis herpetiforme (10%), se ha descrito en la misma una prevalencia mundial de 10,4-11,2 por cada 100.000 habitantes, y una incidencia de 1,3 por 100.000 habitantes, diagnosticados

anualmente, lo que demuestra que es una afección rara²⁰⁻²². Menos frecuente se evidenció el lupus eritematoso ampollar, el liquen plano ampollar y la reacción tóxico-medicamentosa (8% cada uno), lo que coincide parcialmente con lo demostrado en estudios mundiales, planteándose que el lupus eritematoso ampollar representa el 2% de las EAA¹⁸, y que las toxidermias son uno de los padecimientos cutáneos más frecuentes en las consultas²³. Se presentaron la dermatitis IgA lineal y el prurigo ampollar (6% cada uno), planteándose que la primera es una rara enfermedad adquirida que representa el 5% de las EAA. La epidermolisis bulosa adquirida, la vasculitis leucocitoclástica y la porfiria cutánea tarda (4% cada una), según otros reportes la primera representa el 3% de las EAA¹⁸. Y por último (2% cada uno) se presentaron el liquen escleroatrófico y la infección por el virus del herpes simple, a pesar de esta última constituir una infección con amplia difusión mundial, sólo en Estados Unidos se registra una incidencia de 500.000 casos nuevos al año, y 1.370 diarios; se estima que 30.000.000 de habitantes en este país presentan infección clínica y subclínica; no obstante es extraño que curse con ampollas subepidérmicas^{15,24}.

Al correlacionar el diagnóstico clínico con el histológico por parafina, encontramos que fue excelente, con un 100%, en el lupus eritematoso ampollar, en la porfiria cutánea tarda y en la infección por virus del herpes simple; es importante tener en cuenta que en nuestra muestra existió una baja frecuencia de estas enfermedades. Buena correlación se evidenció en el eritema multiforme (85,7%), en los penfigoides (83,3%) y en la dermatitis herpetiforme (80%). Se encontró regular en el liquen plano ampollar, dermatitis IgA lineal, con un 75,0 y un 66,6% respectivamente, así como en la epidermolisis bulosa adquirida y en la reacción tóxico-medicamentosa, para un 50% cada uno. Se halló mala correspondencia en el prurigo ampollar, 33,4%, en la Vasculitis leucocitoclástica y en el liquen escleroatrófico que fue en ambas de 0%. Esto demuestra que en ocasiones ocurre una superposición de síntomas y signos afines a varias dolencias ampollares, lo que nos transforma el criterio clínico, estudios similares se han reportado en la literatura^{6,7,12,14,25,26}.

Al efectuar la correlación entre el diagnóstico histológico por inclusión en parafina y el diagnóstico por IFD se encuentra que existió una excelente correlación en las EAA, con un 100% cada uno, lo que destaca el beneficio de la IFD como confirmante del diagnóstico histológico por parafina^{6,14}, excepto en el liquen plano ampollar, que fue de un 75%, ya que en un caso no hubo una correlación adecuada pues a través del diagnóstico histológico por parafina se reveló un liquen plano ampollar, mientras que por la técnica de IFD resultó tratarse de un penfigoide ampollar; al reunir ambos criterios, y valorando el punto de vista clínico inicial se llegó al consenso que se trataba de un liquen plano penfigoide. Esta entidad es una variante de liquen plano con características especiales, en ella se presentan lesiones clásicas de esta con ampollas sobre dichas lesiones o sobre la piel normal; en la biopsia de piel se identifican signos de liquen plano coincidiendo con otros de penfigoide ampollar; y en la IFD se detectan anticuerpos dispuestos de forma lineal en la ZMB, como en los Penfigoides^{5,15,27}.

Al relacionar la correspondencia clínica, histológica por parafina, y de IFD llegamos a la conclusión de que en nuestra muestra hubo una adecuada correspondencia entre estos 3 diagnósticos en un 68% del total, siendo significativa, con $p=0,00$; así como existió una buena concordancia diagnóstica en todos los casos, con una k entre 0,61 a 1,00⁹. Lo anterior demuestra que las técnicas anatomopatológicas son imprescindibles en el diagnóstico de las enfermedades ampollares subepidérmicas, como reflejan otros autores^{6,14}, sobre todo en casos de superposición de síntomas y signos, pero que el papel protagónico lo tiene la clínica, siendo la orientadora principal hacia un diagnóstico correcto⁶.

Conclusiones

En este estudio se encontró una baja frecuencia de presentación del patrón morfológico de DVS; donde se detectaron múltiples enfermedades contenidas en el mismo, con predominio del grupo de los Penfigoides; existió una buena correspondencia clínica-anatomopatológica en la mayoría de los casos, siendo significativa. Así llegamos al criterio que por medio de la correlación clínico, histológica y de IFD se puede efectuar un diagnóstico final certero y oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

- Murphy GF. Histología de la piel. En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson BJ, editors. *Lever Histopatología de la piel*, 8va ed. Buenos Aires: Inter-Médica editorial; 1999. p. 15-6.
- Bruckner-Tuderman L. Membranas basales. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen FK, editors. *Dermatología en Medicina General*, 6ta ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2005. p. 213-20.
- Onedera H, Mihm Jr MC, Yoshida A, Akasaka T. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *J Dermatol*. 2005;32:759-64.
- Elenitsas R, Van Belle P, Elder D. Métodos de laboratorio. En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson BJ, editors. *Lever Histopatología de la piel*, 8va ed. Buenos Aires: Inter-Médica editorial; 1999. p. 45-9.
- Cohen LM, Karp Skopicki D, Harrist TJ, Clark WH. Enfermedades vesiculoampollares y vesiculopustulosas no infecciosas. En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson BJ, editors. *Lever Histopatología de la piel*, 8va ed. Buenos Aires: Inter-Médica editorial; 1999. p. 193-4 209-25.
- Review autoimmune diseases: diagnosis and management. *Dermatol nurse*. 2006; 8: 20-5.
- Maharshak N, Brenner S. Gender differences in vesiculobullous autoimmune skin diseases. *Skinmed*. 2002;1:25-30.
- Devries DT, Warren SJ. Recent advances in subepidermal blistering diseases. *Adv Dermatol*. 2003;18:203-45.
- López de Ullibarri Galpalso I, Pita Fernández S. Medidas de concordancia: el Índice Kappa. *Metodología de la investigación*. Cad Aten Primaria. 1999;6:169-71.
- Chinchilla Lugo A, Hernández Franco A, Rivero Sosa J. Estudio epidemiológico de las Enfermedades ampollares autoinmunes en Costa Rica, años 1988-1996. *Dermatol Costa Rica*. 2001; 5:16-23.
- Stanley SR. Pénfigos y Penfigoides. En: Fitzpatrick TB, editor. *Dermatología en Medicina General*, 6ta ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A; 2005. p. 634-60.
- Masayuki A. Pénfigo. En: Bolognia JL, Jorizzo L, Rapini RP, editors. *Dermatología*, 1ra ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 449-62.
- Chan W. Adjuvant therapies of pemphigus vulgaris: a review. *Hong Kong Dermatol and Venereol Bull*. 2002;10:4-9.
- Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Ahmed RA. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther*. 2003;16:214-23.
- Ackerman AB, Kerl H, Sánchez J, Guo Y, Hofer A, Nelly P, et al. *Atlas clínico de enfermedades de la piel*, 2da ed. Madrid: Marbán libros, SL; 2005.
- Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatosis in the elderly: diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2003;20:663-81.
- Pérez Hernández M, Navarro Domínguez JL. Enfermedades ampollares. En: Manzur Katrib J, Díaz Almeida J, Cortés Hernández M, editors. *Dermatología*, 1ra ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. p. 135.
- Fine JD. Management of acquired bullous skin diseases. *N Engl J Med*. 2005;333:1475-84.
- Ayangco L, Rogers RS. Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin*. 2003;21:195-205.
- Gavaldá Esteve C, Murillo Cortés J, Poveda Roda R. Eritema multiforme: revisión y puesta al día. *RCOE*. 2004;9:415-23.
- Kárpai S. Dermatitis herpetiformis: closet o unravelling a disease. *J Dermatol Sci*. 2004;34:83-90.
- Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol*. 2002;12:523-31.
- Ruiz Maldonado R. Dermatitis por apoptosis de queratinocitos inducido por medicamentos. *Dermatol Pediatr Lat*. 2006;4:93-9.
- Steben A, Marc MD. Incidence and prevalence of Herpes simple virus in american population. *DES Fam Med*. 2005;48: 838-44.
- Catacora JG. Enfermedades ampollares: bases de diagnóstico y tratamiento. *Dermatol Diagnostica*. 2004;43:35-8.
- Gadwyn Sánchez F, editor. *Novedades en enfermedades ampollares*. *Dermatología peruana*. 2000;25(edición especial):13-20.
- Fernández Herrera J, Requena Caballero L. Enfermedades eritematosas y eritematoedematosas. En: Iglesias Diez L, Guerra Tapia A, Ortiz Romero PL, editors. *Tratado de Dermatología*, 2da ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España S.A. SAU; 2004. p. 446-9.