REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

# IMPACTE DELS AVENÇOS TECNOLÒGICS EN EL CONEIXEMENT DEL PÈMFIG

DISCURS
llegit per l'Acadèmic Electe
Dr. JOSEP Mª de MORAGAS I VIÑAS
el dia 16 de maig de 1993
en l'acte de la seva recepció

DISCURS
de benvinguda de l'Acadèmic Numerari
Molt Il·lustre Doctor
JOSEP LAPORTE I SALAS

BARCELONA
1993

# IMPACTE DELS AVENÇOS TECNOLÒGICS EN EL CONEIXEMENT DEL PÈMFIG

REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

# IMPACTE DELS AVENÇOS TECNOLÒGICS EN EL CONEIXEMENT DEL PÈMFIG

DISCURS
llegit per l'Acadèmic Electe
Dr. JOSEP Mª de MORAGAS I VIÑAS
el dia 16 de maig de 1993
en l'acte de la seva recepció

DISCURS
de benvinguda de l'Acadèmic Numerari
Molt Il·lustre Doctor
JOSEP LAPORTE I SALAS

BARCELONA
1993

*A tots els que al llarg dels anys han*
*fet possible aquest esdeveniment.*

Excel·lentíssim Sr. President
Molt il·lustres Senyors Acadèmics
Digníssimes autoritats
Senyores, Senyors,

Permetin que les meves primeres paraules en el discurs d'ingrés en aquesta Reial Acadèmia siguin d'agraïment als Il·lustres Membres que formen aquesta corporació per haver-me escollit per ocupar el setial del meu il·lustre predecessor el Dr. Antoni Carreras Verdaguer, de l'especialitat a la qual he dedicat les meves activitats durant els últims quaranta anys, la Dermatologia. L'any 1949 vaig acabar els estudis de llicenciatura formant part d'una promoció que vàrem batejar amb el nom d'Hipòcrates, a la qual dec els primers estímuls competitius de treball seriós i de dedicació professional, estímuls que em foren esperonats amb l'exemple dels meus companys durant tots els anys d'estudis. A ells el meu agraïment per l'exemple que em van donar i per les amistats que férem durant aquells anys i que avui dia continuen sòlides i profundes, sense cap fissura des del dia que vàrem deixar la Facultat.

En finalitzar els estudis de Medicina, teníem davant nostre dues vies: una que conduïa a la Medicina Interna i una altra que portava a la Dermatologia. Molt aviat vam escollir aquesta segona i, llevat d'un període de l'any 1950 en el qual el servei militar ens va distreure de les nostres activitats mèdiques, vàrem retornar al servei de Dermatologia de l'Hospital Clínic on, sota la direcció dels professors Xavier Vilanova i Felip de Dulanto, va començar el meu aprenentatge de la Dermatologia, juntament amb companys com el Dr. Josep Mª Capdevila Gaya i el Dr. Francesc Comas, encara que aquest segon, en anar a estudiar als EEUU, va desviar-se de la Dermatologia per convertir-se en un eminent radiòleg a Tennesse.

Ben aviat, l'any 1953, es va fer evident que quedava molta Dermatologia per aprendre i que la millor manera de fer-ho era intentar completar-la amb estudis a l'estranger. En aquell temps vaig conèixer el Dr. Edwin L. Gustus, de Chicago, Químic del Bjorstein Rechearch Laboratories, que havia vingut a Barcelona a muntar una planta química dels meus bons amics la família Pujol. La seva esposa, la Dra. Irene Newhauser, era dermatòloga de la Universitat d'Illinois amb un especial interès per la micologia. Seguint el seu consell, vaig escriure a la Clínica Mayo demanant una residència, a la qual el Dr. Paul O'Leary va contestar afirmativament. Això va obrir les portes de la famosa Clínica al primer dermatòleg espanyol que es traslladava als EEUU per tal de fer un aprenentatge de l'especialitat. Des de l'any 1954 a l'any 1957, l'estudi continu de la Dermatologia en contacte amb els meus mestres de Rochester, l'esmentat Paul O'Leary, Louis A. Brusting, Robert R. Kierland, Harold Perry i Hamilton Montgomery em procurà, amb llur influència, una metodologia de treball puntual, responsable, seriós i honest que he procurat mantenir al llarg de tota la meva trajectòria mèdica. Sense deixar de tenir un alt nivell tecnològic, el diàleg

amb el malalt i la qualitat humana dels esmentats mestres han influït fortíssimament en la meva actuació professional. L'esperit inquisitiu, la recerca i l'atenció clínica han estat les guies que han persistit al llarg de la meva professió.

En finalitzar els tres anys a la Mayo Clinic vaig aconseguir el grau de Master en Dermatologia i Sifilografia a la Universitat de Minnessota, a Mineapolis, després de defensar una Tesi, uns exàmens escrits i un examen oral. Una gran quantitat d'amics han quedat escampats per aquest mon, resultat de la continuada experiència americana i, entre ells, vull destacar el Dr. Richard K. Winkelmann, de l'Staff de la Clínica Mayo a Scottsdale; el Dr. Thomas B. Fitzpatrick, del Massachussets General Hospital, i els Drs John Epstein i Denny Tuffanelli, de San Francisco. La tornada a Barcelona va ésser molt menys traumàtica del que m'hauria pogut imaginar, ja que se m'obriren les portes de l'Hospital Clínic i vaig poder passar-hi una llarga temporada compartint la feina i l'amistat amb el Dr. Joaquim Piñol Aguadé, treballador incansable, matiner, entusiasta, dedicat completament a la dermatologia. Amb molts altres companys vaig compartir tasques i il·lusions, especialment amb el Dr. Pere Farreras Valentí, qui ha deixat la seva empremta en una bona part dels membres que formen aquesta Reial Acadèmia. L'any 1967 vaig traslladar les meves activitats a l'Hospital de Sant Pau, inicialment en el servei d'Al·lèrgia, sota la direcció del Dr. Raimundo Froutchman Rager, per després traslladar-me al servei de Dermatologia, regentat en aquell temps pel meu amic el Dr. Fernando Solduga Castells i el Dr. Santiago Noguer Debray. Tots tres vàrem iniciar una expansió del servei que va provocar-ne el trasllat, dos anys més tard, a l'antic servei del Dr. Rocha. L'especial dedicació a l'ensenyament de la Dermatologia va provocar un flux de joventut amb talent, dedicació i estudi que es va iniciar amb la incorporació al Servei dels doctors Agustí Alomar Muntañola i Xavier Noguera Tusquets. Companys d'estudi i d'hores d'esbarjo, la seva trajectòria va ésser seguida per molts altres que avui exerceixen una dermatologia científica digna de qualsevol país. Altres s'han quedat al nostre costat la Dra. Montserrat Pérez López, la Dra. Maria Barnadas Andiñach, el Dr. Lluís Puig Sanz i el Dr. Ramon Mª Pujol Vallverdú. Gràcies a ells l'escola de Dermatologia de l'Hospital de Sant Pau és un niu on el naixement de nous dermatòlegs científics investigadors es manifesta amb la qualitat de les Tesis Doctorals del servei. L'estímul proporcionat per la formació de residents amb un «feedback» extraordinàriament rejovenidor ha estat un dels plaers més grans que la vida professional m'ha proporcionat.

Tinc l'honor d'ocupar el setial de la Reial Acadèmia que ha deixat el mestre i bon amic Antoni Carreras i Verdaguer. Nascut l'any 1892, es llicencià a Barcelona el juny de l'any 1914, aconseguint el doctorat l'any següent a Madrid. El Dr. Carreras era un home d'una qualitat humana cordial, extraordinàriament culte amb un humor fi, elegant i amable. Tot ell amb una pinzellada de bonhomia. Com a bon professional no va dubtar a especialitzar-se a l'escola Sant Louis de l'Hospital Neker de París i després, pel fet que la Primera Guerra Mundial n'aconsellava el trasllat va acabar la seva formació a Zuric. Dedicà les activitats bàsicament a tres grups: les malalties de la pell, les malalties venèries i la història de la Medicina. Entre aquestes últimes sobresurt la biografia de Gaspar Casal, figura singular de la Dermatologia, nascut a Girona l'any 1680 i la necrologia del Dr. Pau Umbert publicada als annals de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques l'any 1923. L'any 1979 ingressa en aquesta Reial

Acadèmia de Medicina de Barcelona amb un títol ben indicatiu: «La Dermatologia en la Medicina Catalana. Contribució a la Medicina mundial». Casat amb Natàlia Granados, filla del més universalment conegut dels nostres compositors, Enric Granados, fou una enriquidora constant en la vida del nostre predecessor Dr. Antoni Carreras Verdaguer. El 8 de desembre de l'any 1989 ens va deixar per sempre.

## *Malalties ampul·lars. El període d'observació clínica*

El discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina ofereix a l'acadèmic electe l'oportunitat de presentar a l'Acadèmia el progrés de la seva branca de la Medicina davant la comunitat científica. Quan hom llegeix o escolta els coneixements objecte d'estudi apareixen com fets naturals però acabats. Res és més fals que aquesta impressió inicial. Tot el coneixement és dinàmic, quelcom que es va fent i desfent contínuament. I el coneixement mèdic no n'és una excepció. Dins d'ell la dermatologia, branca de la medicina amb dedicació preferent a les malalties que afecten la pell, n'és un bon exemple i on la incorporació de nous coneixements es fa amb un ritme extraordinàriament viu. Això s'esdevé perquè tota la comunitat científica ofereix contínuament nous avanços tecnològics que, en ésser aplicats a la dermatologia, permeten els avanços amb benefici de la clínica. L'augment de coneixements és el fruit del treball d'una sèrie d'investigadors als quals és necessari referir-s'hi per tal que l'avanç no quedi com un fet asèptic, sinó empeltat de l'esforç humà dels seus descobridors.

Un bon exemple per estudiar el desenvolupament del coneixement de les malalties de la pell és el pèmfig, malaltia ampul·lar, greu, única en els inicis del nostre estudi i esdevinguda més lleu com a resultat d'un millor tractament, subdividit actualment en més de deu entitats clíniques. El progrés en el coneixement dermatològic està íntimament relacionat amb el progrés social i científic en general. No es pot considerar com un fenomen aïllat, sinó com una conseqüència de l'augment del saber. Per tant, presentarem el progrés de la dermatologia dins el context social i científic de cada època, començant per l'estat del coneixement del pèmfig en el primer Congrés Internacional de Dermatologia de l'any 1889.

Els pares de la Dermatologia no tenien altres mètodes que l'observació morfològica i el seguiment clínic dels seus malalts per tal d'identificar i classificar les diferents malalties ampul·lars. En termes de finals de segle dinou pèmfig era tota malaltia ampul·lar en què el brot continu d'ampul·les acabava amb la vida del malalt. Aquesta reputació de malaltia greu encara persisteix fins els nostres dies. Això va fer que un dels temes del Congrés de París de 1889 fos el pèmfig. Un estudi més detallat de les sessions del Congrés ens il·lustrarà al respecte.

Aprofitant l'Exposició Internacional de París de l'any 1889 per celebrar el centenari de la Revolució Francesa, el Dr. Alfred Hardy i els sis Caps de Servei de l'Hospital de Saint Louis, van convidar els seus col·legues de tot el món al «I Congrés Internacional de Dermatologia i Sifilografia de París». El Congrés va tenir lloc a l'Hospital de Saint Louis, el més antic del món dedicat a les malalties de la pell des del 1610. Cal destacar que en el Congrés només hi va assistir un dermatòleg no euro-

peu, l'americà Jim White, el qual va presentar malalties hereditàries entre les quals va incloure la Ictiosi, la Psoriasi i l'èczema.

Per fer-nos una idea de l'estat de coneixement del pèmfig en el Congrés de París, val la pena referir-nos als Comptes Rendus del Congrés Internacional en la Ponència III, anomenada «Del pèmfig, de les dermatosis ampul·lars complexes o multiformes». La primera consideració versa sobre si es pot conservar el terme de pèmfig per denominar diverses malalties ampul·lars diferents les unes de les altres, per la seva naturalesa, el seu curs o la seva finalització o bé al contrari, si ha d'ésser reservat per una malaltia única i ben definida, el pèmfig, corresponent al pèmfig crònic ampul·lar o foliaci. D'altra banda un altre tema de la ponència considera com han de classificar-se les malalties eritemato-ampul·lars o encara les més complexes eritematoses, pustuloses, ampul·lars i eritemato-pustuloses, és a dir multiformes, tal com per exemple les afeccions conegudes sota els noms de pèmfig a petites ampul·les, eritema ampul·lar, hidroa ampul·lar, dermatitis herpetiforme, dermatitis pruriginosa polimorfa, herpes gestationis, etc. Quina denominació utilitzar? Podem per tant deduir dels enunciats de la ponència III del Congrés, que existeix una gran confusió respecte a la classificació de les malalties ampul·lars.

Els matins del 6 i 7 d'agost es dediquen a discussions que hom podria considerar divertides, sinó fos que els pares de la dermatologia d'aquella època mereixen tots els respectes, com Unna, Kaposi i Brocq, autors que van posar els pilars del nostre coneixement actual. La confusió gira entorn de l'ús del terme pèmfig, que encara no té la definició histopatològica (acantòlisi), i el problema de distingir del grup dels pèmfigs la recentment descrita dermatitis herpetiforme per Dühring de Filadèlfia. Dühring, que no hi era present, escriu una carta on excusa la seva absència per manca de salut i que li és molt difícil desplaçar-se de Filadèlfia a París. No obstant això, no explica que durant el Congrés es troba a Londres.

Els dermatòlegs dels anys 80 del segle passat tenien més de 30 qualificatius per afegir al terme pèmfig; en darrera posició la denominació «vulgar», com trobem en una traducció del llibre de Kaposi feta per Besnier i Doyon. Efectivament, en el llibre de Maurice Kaposi «Patologia i tractament de les malalties de la pell», Masson, París 1891, es pot llegir sota el títol «Nosologia confusa del pèmfig», el següent text: «*La mateixa confusió es troba en un grau variable més o menys sistematitzada fins a l'hora actual entre la majoria d'autors estrangers i francesos. Hebra i els seus continuadors no han aclarit dins la constitució d'aquest grup dels pèmfigs la reforma que ells mateixos han establert feliçment per al grup dels liquen i les pitiriasis, etc*». Els qualificatius aplicats al pèmfig per Hebra-Kaposi no són inferiors a 30: acutus, apireticus, benignus, catecticus, cronicus, circinatus, ofertus, contagiosus, crouposus, diseminatus, diphtericus, diutinus, epidemicus, febrilis, foliaceus, giratus, haemorragicus, histericus, leprosus, localis, malignus, mucosae, papillaris, pruriginosus, serpiginosus, solitarius, sifiliticus, variolosus, vegetans, vulgaris.

Kaposi no està d'acord amb el concepte de dermatitis herpetiforme i fa les següents consideracions: «*Jo no tinc cap objecció en contra del nom de dermatitis herpetiforme, però cal dir que no pot tenir més d'un significat en sentit general. Els pèmfigs presenten uns símptomes que són exactament els mateixos símptomes que Dühring i Brocq reclamen per a la dermatitis herpetiforme, com són els períodes*

*d'ampul·les grans, d'altres de petites o vesícules mixtes, els intervals de salut perfecta o d'erupcions solitàries. Com que sempre hi haurà casos que seran difícils de diagnosticar individualment o objectivament, els partidaris de la dermatitis herpetiforme serviran d'aquesta excusa. Aleshores aquest serà un diagnòstic d'exclusió, ja que totes les vegades que sigui possible diagnosticar pèmfig o eritema multiforme, el diagnòstic de dermatitis herpetiforme es farà sense raó»*. A causa de la ja esmentada absència de Dühring, Brocq és el que respon a les crítiques de Kaposi, i ho fa de la següent manera: «*He estat delegat pel Prof. Dühring per a llegir una carta que m'acaba d'escriure en la qual explica sumàriament les idees de la malaltia en discussió*». Comença així: «*Em sap molt greu que el meu estat de salut m'impedeixi venir a prendre part del Congrés. Penso que si el tema de la dermatitis herpetiforme és discutit, vós podeu, segons la conversa que hem tingut plegats fa poc, fer conèixer les meves opinions sobre el tema, tanmateix junt amb les vostres. En particular podeu dir que l'impetigen herpetiforme, tal com el Prof. Kaposi l'ha descrit dins un article recent, no pot ésser considerat com una variant de la dermatitis herpetiforme. Les meves idees sobre les relacions que crec que existeixen entre les dues malalties estan basades en les publicacions d'Hebra, d'Heber i de Neuman. Conec l'article del Prof. Kaposi i jo penso d'una manera ben diferent. Si hi ha ocasió, podríeu convèncer els que no hi creuen, el meu amic el Prof. Kaposi entre d'altres, que la dermatitis herpetiforme existeix com una malaltia individualitzable*». Cal notar que Louis A. Dühring en aquesta època té 44 anys, i mentre celebra el Congrés de París es troba a Londres per una malaltia que ningú no sap si és una excusa diplomàtica. D'aquesta manera evita les crítiques de Kaposi, que li replica el fet d'haver inclòs el seu impetigen herpetiforme (és a dir el d'Hebra) dins el quadre de la dermatitis herpetiforme. Dühring s'excusa en la carta, llegida per Brocq als congressistes, reconeixent que s'ha equivocat.

La discussió no acaba amb la defensa de Dühring enfront de Kaposi. Unna exposa «*Vull només afegir una resposta a l'argumentació de M. Kaposi. Crec que després del que ha dit Dühring i després de la meravellosa crítica dels treballs d'aquest feta per M. Brocq, el dubte no és tal: amb els quatre grups de símptomes que acaba d'anomenar M. Brocq, la malaltia de Dühring és una entitat mòrbida individual. Kaposi, parlant d'aquest grup mòrbid comenta que cal la presentació repetida i em sembla que això ja ha succeït i el tema està resolt, és el mateix que ha passat amb l'eritema polimorf ben descrit per l'escola de Viena. Aquest procés és el que manca fer per al pèmfig, i si aquest treball no el realitza l'escola de Viena, certament ho farà l'escola de París*». Unna afirma que està completament d'acord amb M. Brocq per admetre que hi ha una malaltia diferenciada que correspon a la malaltia descrita per Dühring. Aquesta malaltia és definida pels quatre símptomes cardinals següents: les recaigudes espontànies, les parestèsies concomitants, el polimorfisme exceptuat de l'exantema i el bon estat general dels malalts. Unna considera que aquests símptomes tenen una importància diferent per al diagnòstic segons l'ordre que acaba d'anomenar; la presència simultània de diversos d'ells té un gran valor.

A la cloenda de la sessió del 7 d'agost l'última paraula sobre l'anterior discussió pertany a Brocq, el qual diu: «*M. Kaposi ens acaba d'exposar que si hom es troba davant una malaltia ampul·lar i té dificultats a reconèixer la seva naturalesa, el*

*diagnòstic de dermatitis herpetiforme és el més correcte. I al contrari, si un en té la seguretat per les característiques particulars del diagnòstic de la malaltia, el diagnòstic és el del pèmfig. Jo, per la meva banda, i no crec estar sol, tinc una opinió diferent; penso que el diagnòstic dubtós és el de pèmfig mentre que el diagnòstic de dermatitis herpetiforme és un diagnòstic clar i ferm. Si hom es troba davant les característiques que acabem d'esmentar no hi ha dubte possible, és una dermatitis herpetiforme o una dermatitis polimorfa dolorosa crònica*».

Llegint doncs els Comptes Rendus del Congrés de París de 1889, és evident que el pobre dermatòleg, després del Congrés, difícilment pot tenir una idea operativa per classificar i millorar els seus malalts ampul·lars. L'opció morfològica recolzada només amb paraules no dóna per més. Les dificultats no són imputables als dermatòlegs. Formen part d'una dimensió tecnològica global amb uns medis de comunicació excessivament lents que no permeten un intercanvi d'idees amb el ritme suficient per generar-ne de noves. La comunicació exclusivament escrita o per dibuixos és insuficient. Una carta de Filadèlfia a Viena tarda 3 mesos. Es difícil, doncs, que en un intercanvi de coneixements cada 6 mesos entre Dühring i Kaposi es pugui aclarir res. Cal recordar que la Unió Postal Universal es funda l'any 1878 amb 102 països afiliats. Abans d'aquesta data el servei postal internacional era pràcticament inexistent. Un altre problema tan important com aquest és el d'intercanvi d'imatges de les malalties estudiades. La fotografia encara no és utilitzada, els moulages de cera molt artístics són insuficients per transmetre coneixements; d'altra banda, és impossible enviar-los a cap distància apreciable. Els dibuixos generalment són més abstractes que figuratius, cosa que fa molt difícil fer-se una idea del que el col·lega pretén explicar.

La fotografia, tal com avui la coneixem, no va començar a ésser una realitat fins l'any 1889, en què George Eastman utilitza una emulsió gelatinosa sobre un suport transparent plàstic-flexible, elaborant el film fotogràfic per primera vegada, tal com el coneixem avui. La cambra Kodak, la primera en poder-se utilitzar de forma pràctica, fou introduïda l'any 1888, però no és fins l'any 1935 que apareix per primera vegada l'aplicació comercial de la fotografia en color en el film Kodakchrome i, posteriorment, l'Ektachrome era introduït després de la II Guerra Mundial.

Un altre problema realment lamentable i que en el Congrés de París es mostra amb tota la seva cruesa és el nacionalisme científic, acompanyat d'un excessiu vedetisme. La histopatologia del pèmfig n'és un exemple. El concepte de pèmfig no s'aclareix fins l'any 1943, quan Achiles Civatte publica en els Annals francesos un article de 30 pàgines on delimita clarament la histologia del veritable pèmfig, reconeixent el fenomen de l'acantòlisi, troballa histopatològica diagnòstica del pèmfig. En realitat, l'acantòlisi havia estat descrita per Auspitz l'any 1880. Els treballs histològics d'Auspitz són superbament ignorats pels participants del Congrés de 1889. La raó és que Auspitz mor el 1886, a l'edat de 51 anys, i no hi ha ningú responsable de portar els coneixements d'Auspitz al Congrés de 1889, romanent el descobriment d'Auspitz durant 53 anys en la ignorància.

L'any 1938 Andrews publica la segona edició del seu famós llibre de text «Diseases of the skin for practitioners and students». En aquest llibre apareixen les malalties ampul·lars reconegudes en aquell temps, el pèmfig amb les seves varietats i la dermatitis herpetiforme i les seves varietats. Andrews fa el següent comentari: «*Les malal-*

*ties que s'inclouen dins el terme pèmfig anteriorment eren més nombroses, degut al fet que diverses malalties han estat identificades i compreses millor en els darrers anys*». Podem doncs considerar que les malalties ampul·lars transcorren des de l'any 1731 al 1926, en un període de pur estudi clínico-morfològic d'aquestes malalties. L'últim fruit del període clínic és el descobriment per part de Francis E. Senear, oriünd de Chicago i professor de la Universitat d'Illinois, i del canadenc Barney Usher, de la identificació del pèmfig eritematós, l'any 1926.

## *Dermatopatologia*

Un pas endavant normal en una especialitat eminentment morfològica és de complementar l'estudi clínic amb estudis de les alteracions histològiques que es donen en el teixits afectats per les malalties cutànies. Com a conseqüència apareix la dermatopatologia una subespecialitat de la dermatologia, interdisciplinària a cavall entre la dermatologia per una banda i la patologia per l'altra. És evident que la dermatopatologia és un dels pilars de la dermatologia clínica o com instrument de recerca. No és possible la interpretació d'una alteració histològica sense un coneixement de la clínica causant d'aquest trastorn. Possiblement el primer text dedicat a la histopatologia de les malalties de la pell és el text d'Unna aparegut l'any 1896, el qual va anar seguit de textos d'Haber i Wilson Jones a Anglaterra, de Civatte a França, de Hamilton Montgomery, Walter Lever i Herman Pinkus als Estats Units, i d'Oscar Gans i Steigleder a Alemanya.

Oscar Gans (1888-1983) publica un llibre a Alemanya, «Histopatologia de la pell», que va aparèixer imprès l'any 1924. L'any 1926 va fer una estada a la Clínica Mayo, on va ensenyar en una sèrie de conferències d'histopatologia i on va fer una llarga estada amb el que va ser després el meu mestre, el Dr. Hamilton Montgomery. La visita i l'estada de Gans als Estats Units es considera un punt bàsic en la història de la Dermatopatologia a Amèrica. Anys després va ser professor a la Universitat de Frankfurt-Main i l'any 1934 va haver de deixar Alemanya i marxar a l'India. L'any 1949 va tornar a la seva cadira de Frankfurt, d'on es retirà l'any 1959. Un altre membre bàsic en el desenvolupament de la histopatologia va ser Walter Lever, nascut a Erfurt, Alemanya, l'any 1909. Després de graduar-se a la Universitat de Leipzig, l'any 1934 va marxar als EEUU, al Massachusetts General Hospital, acabant la seva residència l'any 1938. Durant molts anys va treballar en patologia general per concentrar-se més tard en dermatopatologia, apareixent l'any 1949 la primera edició del seu llibre, un clàssic de dermatopatologia, que es manté com a tal en les set successives edicions fins avui dia. Lever, des de l'any 1940, publica una sèrie de treballs clàssics sobre les malalties ampul·lars que culminen l'any 1965 amb el treball més informatiu en aquell temps que existeix respecte a aquestes, anomenat «Penfigus and penfigoid». L'exemple d'aquests dos dermatòlegs, amb un peu a cada costat de l'Atlàntic, són una bona mostra de la influència europea en el desenvolupament de la dermatopatologia americana.

En aquests llibres el pèmfig es defineix inicialment com qualsevol malaltia ampullar que acaba fatalment. L'acantòlisi va ser descoberta, tal com ja hem esmentat

abans, per Austpitz l'any 1881. A continuació el concepte es perd per tornar a ser ressuscitat per Darier i col·laboradors l'any 1936 i definitivament per Civatte l'any 1946. L'acantòlisi en termes histomorfològics, utilitzant tècniques histològiques d'inclusió en parafina i tenyides amb hematoxilina-eosina es defineix com la pèrdua de coherència entre les cèl·lules epidèrmiques, a causa de la degeneració dels ponts intercel·lulars o desmosomes. Això comporta l'aparició de fissures, vesícules i ampul·les intraepidèrmiques. La cèl·lula acantolítica també sofreix lisis o desintegració del citoplasma i alteració del nucli. En un frotis de la superfície o base d'una ampul·la recent, després de ser tenyida amb Giemsa, es veu la cèl·lula de Tzanck. És una cèl·lula esfèrica gran que es tenyeix fortament en el nucli i mostra citoplasma abundant. Situat a la perifèria de la cèl·lula hi ha un anell de citoplasma condensat que es tenyeix més fosc. La cèl·lula acantolítica i la cèl·lula de Tzanck són bàsicament les mateixes. La cèl·lula de Tzanck observada en teixit viu no ha estat alterada per fixació i inclusió en parafina, no perdent aleshores el seu detall citològic. En el pèmfig vulgar la lesió ampul·lar es situa immediatament per sobre de la capa basal. Les cèl·lules acantolítiques es veuen també en les parets dels fol·licles pilosos i algunes vegades en els conductes de les glàndules sudorípares, o fins i tot, dins les glàndules sudorípares mateixes. En el pèmfig foliaci l'ampul·la és més superficial i està situada per sota de la capa còrnia, dins la capa granulosa o en la part més alta de la capa espinosa. La microscòpia electrònica va aportar l'evidència morfològica que l'acantòlisi era deguda a pèrdua dels desmosomes, fet que venia precedit per la condensació dels tonofilaments i la seva separació dels desmosomes. Posteriorment, tota la cèl·lula epidèrmica patiria necrosi. També es van poder observar canvis en els melanòcits. La varietat de pèmfig brasileny o fogo selvagem mostra lesions histopatològiques similars a la del pèmfig foliaci, i es distingeix per una major incidència en els nens, la localització endèmica al costat dels rius, especialment en el Matto Grosso i l'aparició clínica de lesions distròfiques, hiperpigmentades, verrucoses o papil·lomatoses.

Paral·lelament als malalts afectes de pèmfig amb denudació de la pell com a símptoma predominant, existia un altre grup de malalts en els quals l'erupció d'ampul·les era formada per elements grans persistents, de vegades generalitzats, de vegades localitzats, predominant en l'aixella, l'engonal, les cares flexurals dels braços i alguna vegada amb afectació de les membranes mucoses. Aquests malalts són generalment d'edat avançada i havien estat interpretats com a formes aberrants de dermatitis herpetiforme o eritema polimorf. La histopatologia va permetre separar aquest grup caracteritzat per ampul·les subepidèrmiques a tensió, contenint fibrina i algunes cèl·lules inflamatòries sense acantòlisi. Sovint és possible visualitzar la base de l'ampul·la recoberta per l'epidermis regenerativa.

Lever, des del 1965, té l'opinió que aquests malalts tenen una malaltia individualitzable la qual denomina pemfigoide ampul·lar, per separar-la per una banda del grup dels pèmfigs i per l'altra de la dermatitis herpetiforme. Aquest concepte acceptat en base a la clínica i a la histologia no és acceptat per Degos, màxim representant de la il·lustre escola francesa que inclou aquests casos dins el grup de les dermatitis polimorfes doloroses de Duhring-Brocq. L'argument no es resoldrà fins anys més tard, quan les noves tecnologies donen la raó a Lever. Aquest grup de malalties ampul·lars

ha sofert una terminologia realment confusa. El terme pemfigoide va ésser preconitzat per Rook i Waddintong. Lever el va anomenar pemfigoide ampul·lar i Praken i Woederman parapèmfig. Ramos e Silva va preferir el terme parapemfigoide. Al final, el nom que ha predominat ha estat el proposat per Lever de pemfigoide ampul·lar. Una varietat d'aquest es coneix com pemfigoide benigne de les mucoses, o com dermatitis ampul·lar atròfica mucosinequial de Lortat-Jackop i Degos, o com pemfigoide cicatricial o pèmfig de la conjuntiva. És una malaltia ampul·lar caracteritzada per l'aparició de lesions ampul·lars i àrees ulcerades a la conjuntiva, mucosa oral, mucosa de la laringe, esòfag, nas, penis, vulva, anus i aproximadament en la meitat dels casos també a la pell. La forma exclusivament cutània ha estat denominada pemfigoide benigne per Louis A. Brunsting i Harold Perry.

La impossibilitat d'endinsar-se més profundament en els trastorns biològics responsables del desenganxament de les cèl·lules epidèrmiques entre si, o del dermis subjacent, fa que el coneixement de les malalties ampul·lars quedi estancat fins els últims anys seixanta, quan nous descobriments tecnològics permeten aclarir allò que fins aleshores era desconegut.

## *El naixement de les societats científiques dermatològiques*

D'on surten tots els investigadors que han fet possible els avanços a què ens referirem?. Per aconseguir-los cal un nombre suficient de científics, que actuï com a massa crítica que proporcioni la fertilització creuada indispensable perquè progressi el coneixement dermatològic. L'aparició de les societats científiques dedicades a l'estudi de la Dermatologia té lloc als dos costats de l'Atlàntic gairebé simultàniament. Les dues primeres als EUA, la New York Dermatological Society, el 18 de maig de 1869, i l'American Dermatological Association Inc., el 7 de juny i el 6 de setembre de 1876. Aquesta última m'honra com a membre estranger honorari l'any 1989. A Europa, la primera en aparèixer fou la Societé Francaise, el 1885; seguida de la Societa Italiana, el 1886 i la Deutsche Dermatologische Gesellshaft, el 1888. La primera societat dermatològica a Espanya es va constituir l'any 1909 sota el nom de «Sociedad Española de Dermatología y Sifiliografía». Els fundadors residents a Madrid van ésser els doctors Juan de Azúa, José Sánchez Covisa, Luis Saínz de Aja, José Olavilla i Malo entre altres; de Barcelona, els doctors Pau Umbert, Jaume Peyri, Francesc Santinya, Pelai Vilanova; de Valladolid, els doctors Antonio Ledo Dunipe i Pio del Rio Ortega. El primer número de la Revista de la Societat va aparèixer el mes de febrer de 1909. Als anys 20 la Societat va canviar al nom actual d'«Academia Española de Dermatología y Sifiliografía» comptant avui dia amb més de set-cents membres.

La primera societat dedicada a la investigació dermatològica es va fundar a l'Hotel Denis a Atlantic City, EUA, el 10 de juny de 1937. La idea va néixer dins un grup de dermatòlegs que, havent finalitzat els seus estudis a Europa, bàsicament en els laboratoris del Dr. Bruno Brocq a Zuric, van decidir fundar la «Society of Investigative Dermatology» (SID) i el «Journal of Investigative Dermatology» (JID). Formaven part del grup, entre altres, Marion B. Sulzberger de Nova York, William S. Becker de

Chicago, John Stockes i Hamilton Montgomery de la Mayo Clinic, Samuel Peck, J. Gardner Hodgkins, Joseph W. Klauder i Sigmund Politzer. La Societat i el Journal es dedicaven bàsicament a treball investigatiu, fet que contrastava amb les activitats clíniques que predominaven en aquell temps de forma massiva. La Societat estava oberta a tota classe de científics, no exclusivament a dermatòlegs. El Dr. Marion B. Sulzberger va ser nomenat editor del Journal. La primera sessió de la Societat va tenir lloc a New York City, el 30 d'abril de 1938 i hi participaren 428 membres. L'any 1949 el Journal va començar a aparèixer cada mes i la societat (SID) a tenir sessions anuals de dos dies. Les raons que motivaren la creació d'una societat dedicada a conduir, promoure, animar i ajudar la recerca dermatològica estan exposades en el discurs presidencial de George McKee l'any 1938 a la societat d'investigació americana. Diu: «*Si no tenim una societat i una revista en les quals puguem coordinar el treball experimental dermatològic... i mantenir-lo en el camp de la dermatologia, hi ha la possibilitat que la dermatologia deixi d'ésser una especialitat global important*».

El grup investigador americà es deu en bona part als immigrats que, abans de la II Guerra Mundial, procedien bàsicament d'Alemanya, Austria, Hongria i altres països de l'Est on la persecució de jueus obligava aquests a anar als EEUU. En arribar-hi no tenien les llicències per poder exercir de metges clínics i dirigien les seves activitats cap a la investigació. Aquests científics van ésser els promotors i líders de la investigació americana en aquells dies. La seva inspiració continua activa i present avui. Un excel·lent exemple és el de Stephan Rothman (1894-1963), nascut a Budapest, estudiant medicina i lluitant simultàniament com a soldat a la I Guerra Mundial (1917), especialitzant-se en dermatologia a Budapest, sota Lajos Török, deixeble de Moriz Kaposi i Paul G. Unna. Va ésser secretari del IX Congrés Internacional de Dermatologia a Budapest l'any 1935. Tres anys després va decidir anar-se'n a la Universitat de Chicago amb Sam W. Becker, essent nomenat cap de Servei l'any 1945. Rothman va publicar l'any 1954, l'obra que es considera bàsica en el desenvolupament de la recerca dermatològica: «Physiology and Biochemistry of the Skin». Vaig tenir l'oportunitat de conèixer-lo l'any 1955 a la Mayo Clinic, on va passar una setmana com a «Visiting Professor». Era un home afable, de caràcter senzill, extraordinàriament obert i interessat pels problemes d'un tot just arribat als EEUU. Rothman és un símbol del canvi de corrent d'Amèrica cap a Europa a la recerca de formació mèdica. Tenim dates que recolzen aquesta afirmació. Entre el 1879 i el 1939 l'American Medical Society de Viena organitza cursos per a més de 32.000 metges americans. Avui dia pràcticament només ensenya a metges del Tercer Món, malgrat que conserva un dels millors nivells científics a Europa. Personalment sóc un representant espanyol del canvi de sentit, puix que vaig ser el primer dermatòleg del nostre país que va buscar la seva formació a l'altra banda de l'Atlàntic. Com a mostra d'aquesta inversió de corrent, un dels grups més nombrosos a la Reunió Anual de l'Acadèmia Americana de Dermatologia és l'espanyol.

Estimulats per l'experiència americana els europeus van fundar l'«European Society for Dermatological Research» (ESDR), l'any 1971. La primera Reunió va tenir lloc a Amsterdam, patrocinada per Rudi Cormane, essent el primer president Ferdinando Serri, de Pavia, seguit per Otto Braun Falco, de Munic. Aquests tres homes varen ser decisius per crear la societat en circumstàncies difícils dins la dermatologia

europea, com a conseqüència d'haver escollit com idioma oficial de la societat l'anglès. Les Reunions anuals de l'ESDR són avui dia d'assistència obligada per a qualsevol dermatòleg amb iniciatives investigadores. Els japonesos van fundar el seu equivalent l'any 1976.

L'any 1970, a l'Atletic Club de Chicago es fundà la Societat Americana de Dermatopatologia, establint tres anys més tard el Board de Dermatopatologia. A causa de la importància de l'estudi histològic de la dermatologia en el nostre país, l'any 1980 es crea el Grup Espanyol de Dermatopatologia dins l'Acadèmia Espanyola de Dermatologia, amb dues reunions anuals amb participació d'uns 150 membres. La dermatopatologia incorpora les tècniques comunes a la patologia, amb les peculiaritats del teixit tècnicament difícil de processar, com és la pell.

## *Un avanç tecnològic fonamental*
## *Immunologia - Immunofluorescència*

La tecnologia ha estat i continuarà sent la clau per poder passar d'una troballa significativa reproduïble a una comprensió completa de la biologia i la patologia de la pell. Podríem dividir aquest procés del desenvolupament del coneixement mèdic en tres estadis. El primer és el descobriment del fet, el segon la seva caracterització i el tercer el seu encaix dins la patogènia. El primer exemple que podem citar dins les malalties ampul·lars és el del pèmfig, la primera malaltia en què es van trobar dipòsits d'immunoreactants. Això va succeir l'any 1964, al departament d'immunologia de la Universitat de Nova York a Buffalo, però abans havien succeït una sèrie de descobriments fonamentals que, arribat el seu temps, varen donar el seu fruit dermatològic. El descobriment base esdevingué l'any 1941.

Aquest any Coons, Creech i Jones publiquen en els Proceedings de la Societat de Biologia Experimental Mèdica un article anomenat «Propietats immunològiques d'un anticòs contenint un grup fluorescent» que va fer possible observar antígens, anticossos i substàncies relacionades amb aquests en seccions de teixit o en frotis cel·lulars. Inicialment la major part d'esforços es van concentrar en la purificació d'anticossos específics, en escollir els marcadors ideals, en la preparació de talls congelats fins, en la millora de la qualitat microscòpica de la fluorescència i la sensibilitat fotogràfica. El marcador escollit generalment és l'isotiosianat de fluoresceïna, que algunes vegades es combina amb la rodamina per poder marcar dos antígens simultàniament.

L'any 1967 Nakane i Pierce utilitzen un altre tipus de marcador d'anticossos, un marcador enzimàtic que es pot utilitzar en tall parafinat, podent utilitzar també aquesta tècnica com a marcador en el microscopi electrònic. El més utilitzat es la peroxidasa de rave, sensibilitat que es veu augmentada per mètodes complementaris com el PAP (Peroxidasa anti Peroxidasa) o be el mètode del complex avidina biotina. Aquestes tècniques immunohistoquímiques revolucionen la histopatologia tradicional, al principi amb anticossos policlonals, més endavant amb anticossos monoclonals contra components cel·lulars o subcel·lulars, tenint un gran impacte en l'estudi de les malalties ampul·lars.

Entre aquestes tècniques immunològiques, la més freqüentment utilitzada és la tècnica de la immunofluorescència, que permet combinar l'especificitat i la sensitivitat de la immunologia amb la localització morfològica. Aquest mètode ha estat aplicat en l'estudi de les malalties ampul·lars, tant el mètode directe com l'indirecte. La tècnica requereix un temps curt, d'1 a 3 hores. El mètode indirecte és de 5 a 10 vegades més sensible que el mètode directe. El mètode directe requereix la congelació immediata de la mostra a examinar amb nitrogen líquid o bé es pot utilitzar el líquid de Michel, que permet conservar l'espècimen durant unes hores. Quan l'anticòs està marcat per un enzim com la peroxidasa, el mètode és més sensible, encara que més complicat i permet ser utilitzat en el microscopi electrònic constituint la denominada microscòpia immunoelectrònica. Altres marcadors utilitzats amb aquesta tècnica són la ferritina, que pel seu contingut en ferro es visualitza molt bé en el microscopi electrònic o l'or coloïdal.

Un altre avanç tecnològic de gran repercussió en les malalties ampul·lars és l'aplicació d'anticossos monoclonals obtinguts per la tecnologia de l'hibridoma. L'anticòs monoclonal és una espècie de proteïna de mieloma, segregat per un clon de cèl·lules de l'hibridoma. L'hibridoma generalment s'estableix per fusió de cèl·lules cultivades del mieloma mori amb un limfòcit B predefinit per fer un anticòs específic contra un únic determinant antigènic. Per tant, l'anticòs monoclonal pot ésser considerat com un reactiu pur, tenint homogeneïtat, puresa i especificitat per aquest antigen. s'han d'utilitzar seccions fetes en el criostat, ja que la fixació fa perdre molt sovint l'afinitat precisa de l'anticòs monoclonal per les seves molècules antigen específiques.

## *Immunofluorescència i Pèmfig*
## *L'obtenció experimental de l'ampul·la*

L'any 1964 Ernst Beutner i Robert Jordon, utilitzant tècniques clàssiques d'immunofluorescència publiquen en els «Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine» l'observació d'anticossos circulants per un component de la pell, en els malalts amb pèmfig, demostrant que el pèmfig era una malaltia autoimmune. L'any següent els mateixos autors publiquen en el JAMA el dipòsit d'IgG en la pell de malalts de pèmfig, on els espais entre les cèl·lules epidèrmiques apareixien ocupats per immunoglobulines. Beutner era professor del Departament de Microbiologia a l'Escola de Medicina de la Universitat estatal de Nova York a Buffalo, població amb fama d'hiverns molt durs, on sovint els investigadors es quedaven aïllats en el laboratori a causa de les fortes nevades. El Dr. Beutner havia estat estimulat a estudiar histopatologia i autoimmunitat pel Dr. Ernest Witevsky, aquest últim formulador de les condicions que ha de complir una malaltia per poder ser considerada de mecanisme autoimmune, els coneguts «Postulats» de Witevsky. Bob Jordon era un estudiant de medicina, fill de James W. Jordon, un dermatòleg acadèmic i director del Departament de Dermatologia a Buffalo. En el treball de Beutner i Jordon es reconeix el paper que va desenvolupar el Dr. Jordon senior, qui «va fer els suggeriments inicials que varen portar a l'exploració d'aquests problemes dermatològics». Jordon

va començar a treballar en aquest problema durant l'estiu del seu penúltim any d'estudis de medicina, trobant que utilitzant teixits sense fixar obtenia millors resultats, perquè els fixadors molt sovint destruïen antígens. Un altre investigador important en l'inici de la immunofluorescència en el pèmfig és Tadeusz Chorzelsky, un becari polonès de Varsòvia, que feia un treball postdoctoral a Boston amb el Dr. Walter Lever. Correspon a Chorzelsky el paper importantíssim de confirmar el treball de Beutner i Jordon.

La investigació que va seguir va mostrar que l'anticòs del pèmfig vulgar fluctuava en una forma que es correlacionava amb l'expressió clínica de la malaltia. Aquesta relació suggeria que els immunoreactants en el pèmfig no eren un epifenomen. No obstant això, per provar-ho era necessari experimentalment manipular les variables del procés patològic, cosa difícil en extrem a causa de la complexitat de la pell, la seva varietat de cèl·lules, matrius i sistemes de missatgers interactius. Tanmateix, la tecnologia ideada per investigadors imaginatius ha generat sistemes que utilitzen la pell com un òrgan «in vivo» o «in vitro», l'òrgan complet o part d'ell i les investigacions necessàries han pogut ser assolides. El cas del pèmfig és il·lustratiu. L'acantòlisi de l'epidermis en un cultiu de cèl·lules epidèrmiques o de l'epidermis en ratolins nadons, pot ser induïda per la simple incubació o injecció del sèrum del malalt contenint títols alts de l'anticòs per l'antigen del pèmfig. Però això no va ésser fàcil d'aconseguir.

Les temptatives de reproduir l'acantòlisi mitjançant la transmissió passiva d'anticossos al mico (ximpanzé) per Mitchel Sams i Bob Jordan l'any 1971 a la Clínica Mayo, o per Beutner i Holubar a Buffalo o Viena l'any 1972, són seguides de fracassos, tant per via intradèrmica, com per via endovenosa, observant solament la fixació de l'anticòs en l'espai intercel·lular epidèrmic, però sense acantòlisi.

La resposta massa complicada per estudiar-la en la situació clínica, simplifica quan s'utilitza un explant de pell total amb cultiu incubat en sèrum de pèmfig, experiment que Michel i Ko aconsegueixen l'any 1974, obtenint l'adhesió de l'anticòs i l'acantòlisi. Cal assenyalar que l'any 1956, dos italians, Bellone i Leone, havien trobat ja aquest fenomen, 8 anys abans de la descoberta dels anticossos circulants en el pèmfig, però aquest treball poc conegut va passar, una vegada més, desapercebut en la comunitat científica. Farb i Lazarus, l'any 1978, aconsegueixen resultats similars amb cultius de queratinòcits amb monocapa, aclarint d'aquesta manera el paper nul del complement en la formació de l'ampul·la, apareguda exclusivament per l'acció de l'anticòs, sense participar-hi tampoc les cèl·lules inflamatòries.

El paper dels anticossos queda definitivament aclarit l'any 1982, quan Anhalt i Díaz de la Universitat de Michigan aconsegueixen l'aparició d'acantòlisi en ratolins Balb/c neonats mitjançant la injecció d'IgG de malalts de pèmfig per via intraperitoneal. Les ampul·les i erosions aparegudes en el 70% de ratolins injectats tenien les característiques histològiques, ultraestructurals i la immunofluorescència pròpies del pèmfig. Aquests estudis han estat confirmats per Peterson i Wuepper utilitzant un antisèrum monoespecífic per l'antigen del pèmfig. La injecció a ratolins Balb/c neonats va induir canvis histològics i immunopatològics en quatre dels cinc animals injectats. Roscoe, Díaz i Sampaio, utilitzant el mateix model, van induir passivament la varietat de pèmfig «fogo selvagen» als ratolins. Fins l'any 1983 l'existència del pèmfig no

pèmfig. Aquests estudis han estat confirmats per Peterson i Wuepper utilitzant un antisèrum monoespecífic per l'antigen del pèmfig. La injecció a ratolins Balb/c neonats va induir canvis histològics i immunopatològics en quatre dels cinc animals injectats. Roscoe, Díaz i Sampaio, utilitzant el mateix model, van induir passivament la varietat de pèmfig «fogo selvagen» als ratolins. Fins l'any 1983 l'existència del pèmfig no havia cridat l'atenció dels veterinaris, i correspogué a Scott descriure la malaltia en els gossos, gats i cavalls, en els Annals de l'Acadèmia de Ciències de Nova York. La histologia i la immunopatologia en aquests animals és molt semblant a la malaltia en humans.

El mecanisme de producció de la lesió ampul·lar del pèmfig no està, però, aclarit satisfactòriament. El model més acceptat atribueix el paper decisiu a l'anticòs IgG, en quedar fixat a l'antigen en la superfície cel·lular, produint estimulació local del sistema plasminogen-plasmina, independent de la presència del complement. Hashimoto, de la «Wayne State University», és el defensor d'aquesta idea. Kawana proposa que, ja que l'anticòs del pèmfig fixa complement, aquest últim és el causant de l'alteració en la integritat de la membrana, provocant l'acantòlisi. L'anticòs, després de quedar fixat a la membrana del queratinòcit és internalitzat en vesícules submembranoses i fusionades amb lisosomes.

La formació de l'ampul·la en el pèmfig en l'inici dels anys 80 obeeix, doncs, a la següent seqüència. L'anticòs es fixa amb un antigen que conté proteïnes i carbohidrat, el queratinòcit respon generant un enzim que dissol la cementació intercel·lular, amb pèrdua de l'adherència dels desmosomes, amb retracció dels tonofilaments i arrodoniment de les cèl·lules.

Els activadors del plasminogen (PA) semblen involucrats en l'inici de l'acantòlisi. Són sèrum proteïnases que catalitzen la conversió del plasminogen a plasmina. Els queratinòcits humans produeixen PA tipus uroquinasa (U-PA) la qual, segregada en forma relativament inactiva, és insensible als inhibidors. La incubació de cèl·lules epidèrmiques de ratolí amb IgG del pèmfig provocava la separació de les cèl·lules en la placa de cultiu. Aquest procés es bloquejava en afegir-hi un inhibidor de la tripsina. Semblava que el responsable de la separació cel·lular era causat per un mecanisme enzimàtic amb síntesi i/o activació d'una proteïnasa com a part fonamental del procés. El PA activat per la unió de l'anticòs antisubstància epitelial mitjançant l'activació de la plasmina sembla ésser el responsable de la pèrdua de cohesió en el pèmfig.

### *Immunofluorescència de les malalties ampul·lars de la unió dermo-epidèrmica*

L'any 1967, els mateixos Jordon i Beutner publiquen la troballa d'immunoreactants a la membrana basal dermo-epidèrmica en els malalts que clínicament corresponien a allò que Lever havia anomenat pemfigoide ampul·lar. Aquest fet dirigeix l'atenció dels investigadors a estudiar l'estructura normal i patològica de l'àrea responsable de la cohesió de l'epidermis amb el derma.

tra la formació de l'ampul·la entre la membrana plasmàtica de les cèl·lules basals i la membrana basal electrodensa, o sigui dins la làmina lúcida. En formar-se l'ampul·la desapareixen els hemidesmosomes amb fenòmens degeneratius de les cèl·lules basals. En les formes més inflamatòries, quan els eosinòfils emigren a l'epidermis i es degranulen, es forma l'ampul·la.

Això fa pensar que la seqüència de fenòmens que porta a la formació de l'ampulla s'inicia amb la deposició de l'anticòs a la unió dermo-epidèrmica, seguida per degranulació dels mastòcits amb aparició de factors quemotactius per als eosinòfils. Segons preconitzen l'any 1982 Dvorak, Mihm, i Osage, del Massachusets General Hospital, els enzims proteolítics dels grànuls dels eosinòfils són els responsables de la lesió de la làmina lúcida i d'aquesta manera inicia la formació de l'ampul·la.

El descobriment de Jordan i Beutner localitza els dipòsits d'anticossos just en el lloc on es forma l'ampul·la. L'anticòs que sempre es troba és l'IgG, encara que algunes vegades solament es troba C3. Des d'aleshores la millor prova diagnostica per al pemfigoide ampul·lós és la immunofluorescència directa, perquè és positiva gairebé en el 100% dels casos. No és aquest el cas de la immunofluorescència indirecta, emprant esòfag de cobai o mico, amb positivitat de l'ordre del 70% de casos, sense trobar una correlació entre el nivell d'anticossos i la gravetat de la malaltia. Algunes vegades amb malalts d'evolució llarga no es troben anticossos circulants. Possiblement això és causat per la inaccessibilitat de l'antigen pels anticossos. Quan s'utilitza el mètode de separació del derma de l'epidermis a una solució salina 1 mol/L, com veurem més endavant, augmenta en un 60% a 95% de casos la detecció d'anticossos circulants en el pemfigoide ampul·lós. L'anticòs es fixa realment en els hemidesmosomes amb un antigen situat extracel·lularment a la làmina lúcida i intracel·lularment dins les cèl·lules basals.

Els intents de reproduir l'ampul·la mitjançant la injecció de sèrum de pemfigoide ampul·lós no han donat resultat. No obstant això, quan el líquid de l'ampul·la va ésser injectat a cobais Naito, Morioka i Ogawa aconsegueixen l'aparició de l'ampul·la. Això confirma la importància del títol alt d'anticossos. El mateix any 1967, Rudi Cormane identifica la presència de dipòsits granulars d'immunoglobulina en el derma en malalts amb dermatitis herpetiforme. Aquest investigador d'origen indoholandès, professor de Dermatologia al Binengasthuis Hospital d'Amsterdam, minusvàlid, treballador infatigable, fundador de l'ESDR tenia una relació sovintejada amb l'hospital de Sant Pau. L'any 1969 Van der Meer i col·laboradors troben que aquests dipòsits són d'IgA. Dos anys més tard Chorzelsky s'adona que el 10-15% de malalts amb dermatitis herpetiforme no tenen els dipòsits granulars habituals en el derma papil·lar, sinó que tenen un dipòsit lineal d'IgA en la zona de la membrana basal. Tecnologies com la immunomicroscòpia i la immunogenètica i biòpsies d'intestí prim ens porten a reconèixer que els malalts amb dipòsits d'IgA lineal tenen una malaltia semblant, però diferent a la dermatitis herpetiforme; d'aquí la segregació de la malaltia IgA lineal de la dermatitis herpetiforme.

Els estudis d'immunofluorescència permeten poder anar diferenciant un conjunt de malalties ampul·lars que, sota el microscopi, apareixien uniformement amb l'ampul·la subepidèrmica. Durant un temps l'epidermòlisi ampul·lar adquirida (EBA), malaltia caracteritzada per l'aparició d'ampul·les després de traumatismes, de comen-

çament clínicament tardà, en una posició clínica intermitja entre l'epidermòlisi ampul·lar genètica i la porfíria cutània tardana, havia mostrat immunoreactants a la membrana basal dermo-epidèrmica, generalment IgG. L'any 1984 Woodley, Gammon i Briggaman aïllen i identifiquen un antigen de la membrana basal en els malalts amb EBA. Aquest antigen es localitza en l'àrea de la membrana basal on es troba la IgG, la sublàmina densa. Això fa que aquests investigadors opinin que l'EBA té una base immunopatològica diferent d'altres malalties ampul·lars. D'aquesta manera, una altra malaltia ampul·lar neix del grup incaracteritzat formant una malaltia ben coneguda.

L'any 1938 hom suposava que l'herpes gestationis era una variant de la dermatitis herpetiforme associada a l'embaràs. Provost i Tomasi, l'any 1973, identifiquen un component del complement, el C3, en la membrana basal de la pell lesionada d'aquesta malaltia, cosa que comporta també la separació de l'herpes gestationis de la resta de malalties ampul·lars. Segueix a aquest descobriment la descripció d'un «herpes gestationis factor», identificat com IgG dirigit a un antigen de la membrana basal que àvidament fixa C3, consolidant la idea que aquesta és una malaltia diferent de la resta d'ampul·lars.

L'any 1971 el pemfigoide benigne de les membranes mucoses, conegut més modernament amb el nom de pemfigoide cicatricial, era considerat com una entitat diferent del pèmfig i del pemfigoide. No obstant això, Rogers, l'any 1977, fa notar que els immunoreactants en el pemfigoide cicatricial no són diferents dels del pemfigoide ampul·lar. Fins l'any 1984 la localització dels immunoreactants en una regió determinada de la membrana basal en el pemfigoide cicatricial no permet separar aquesta malaltia del pemfigoide ampul·lar. En aquest últim els immunoreactants apareixen en la part alta de la membrana basal; en el pemfigoide cicatricial apareixen a la base de la membrana basal. Això permet separar les dues malalties produïdes per reconeixement d'antígens diferents.

La malaltia crònica ampul·lar de la infància ha estat definida com una forma de dermatitis herpetiforme o pemfigoide ampul·lar de nens. Les tècniques immunohistològiques han permès separar-la d'aquestes malalties. Però les investigacions no han avançat prou perquè aquesta malaltia pugui ser separada de la malaltia d'IgA lineal.

## *Les característiques clíniques actuals de les principals malalties ampul·lars*

L'augment dels coneixements patològics causants de la formació d'ampul·les permet una classificació clínica precisa, i una comprensió més clara de les accions de diversos tractaments de les malalties ampul·lars. És natural que també es perfeccionin els coneixements clínics que referirem a continuació.

*Pèmfigs*

El pèmfig vulgar (PV) apareix més freqüentment en la quarta i cinquena dècada de la vida i és més freqüent entre persones d'origen mediterrani o jueu. Sembla que s'associa amb els antígens d'histocompatibilitat HLA-A13, HLA-A10, HLA-DR4. Les lesions primàries són vesícules i ampul·les. Poden aparèixer en pell normal, eritematosa o urticàrica. Típicament, les ampul·les són flàccides, es trenquen fàcilment i el signe de Nicholsky és positiu (una pressió lateral sobre la pell fa aparèixer l'ampul·la). Les membranes mucoses queden afectades en més d'un 90% dels malalts. Aquesta localització és la inicial almenys en el 50% de pacients afectes de pèmfig vulgar. El PV té una variant poc corrent, el pèmfig vegetant, que comença amb lesions idèntiques a les del pèmfig vulgar però que, més tard, es tornen hipertròfiques, verrucoses amb granulació, pústules i, eventualment, lesions hiperqueratòtiques i papil·lomatoses.

L'examen histopatològic d'una lesió de pèmfig vulgar tenyida amb hematoxilina-eosina mostra una ampul·la intraepidèrmica en la fissura immediatament per sobre de la capa basal, que roman en la seva major part adherida al derma. La cavitat de l'ampul·la conté queratinòcits rodons amb l'augment de l'eosinofília citoplàsmica típica de les cèl·lules acantolítiques, queratinòcits necròtics i cèl·lules inflamatòries, predominantment eosinòfils. Alguns queratinòcits basals tenen l'aspecte de làpides de cementiri amb una base plana recolzada al derma i una extremitat rodona col·locada a la cavitat de l'ampul·la. En el derma hi ha un infiltrat inflamatori escàs format principalment per eosinòfils. La immunofluorescència directa de la pell mostra dipòsits d'immunoreactants, IgG i C3 dins l'epidermis, en una disposició intercel·lular o en filat de galliner.

El pèmfig es una malaltia autoimmune mediada per anticossos del tipus IgG que reaccionen amb un antigen produït per les cèl·lules de l'epiteli escamós estratificat. La immunofluorescència directa de l'àrea perilesional mostra IgG i en un 50% de casos dipòsits de complement en els espais intercel·lulars de l'epidermis. Els dipòsits d'IgM o IgA s'observen menys freqüentment. Aquesta forma d'immunofluorescència es veu tant en el PV com en el pèmfig foliaci (PF), encara que els antígens reconeguts pels autoanticossos són diferents en aquestes dues malalties. La presència d'anticossos circulants pot ser detectada en el 80 i 90% dels casos per immunofluorescència indirecta assajant el sèrum dels malalts amb substrats apropiats, tals com l'esòfag de mico. Una sèrie de drogues, incloent la penicil·lina, ampicil·lina, captopril, diopronín, piritinol, fenobarbital, piroxicam i, més freqüentment, penicil·lamina, han estat involucrades com a causa d'un pèmfig induït per drogues.

La forma menys comuna dels pèmfigs es coneix com a PF, la qual generalment afecta el cuir cabellut, la cara i la part central del tronc. Les lesions orals són rares. Les erosions superficials, les escames i la incrustació són les manifestacions més evidents. Les ampul·les intactes són rares, ja que aquest procés resulta de l'acantòlisi amb formació d'ampul·les, de localització molt alta en l'epidermis, a dins o molt a la vora de la capa granulosa (subcòrnia), puix que les ampul·les són superficials i fràgils. Una varietat d'aquesta malaltia és endèmica en algunes àrees d'Amèrica del

Sud, on es coneix amb el nom de «fogo selvagen». Clínicament, histològicament i immunopatològicament el «fogo selvagen» és idèntic al PF. Hi ha evidència circumstancial que pot ser causada per un agent infecciós transmès per un artròpode. Una altra variant del PF és el pèmfig eritematós (PE), que es caracteritza per una borradura eritematosa a la cara semblant a la del lupus eritematós, amb ampul·les superficials, descamació i lesions en altres bandes, que són idèntiques histològicament al PF. Molts malalts amb aquesta malaltia tenen anticossos antinuclears i dipòsits d'immunoreactants en l'àrea de la membrana basal, així com immunofluorescència típica de pèmfig. Una varietat rara és el pèmfig herpetiforme; mostra lesions típiques de dermatitis herpetiforme però la histologia i la immunofluorescència són les del pèmfig. Els malalts afectes d'aquesta varietat tenen ampul·les acantolítiques subcòrnies semblants a les del PF, encara que alguns malalts tenen acantòlisi suprabasilar com en el PV.

La variació regional en l'expressió dels antígens del PV, PF i PE permet explicar les diferències en la distribució de les lesions entre les dues formes de pèmfig PV i PF. L'evidència més frapant és la localització oral, la qual és molt comuna en el PV, però infreqüent en el PF o el PE. L'expressió dels antígens del PF i del PE és màxima en la pell obtinguda de la part superior del tronc i mínima en la mucosa oral, part inferior del tronc i cuir cabellut. Aquesta distribució difereix de l'observada per l'antigen del PV, el qual s'expressa al màxim en la mucosa oral i en el cuir cabellut. Aquests patrons es correlacionen i poden proporcionar una explicació parcial per la distribució diferent de les lesions de la pell en aquestes diferents formes del pèmfig.

La gran majoria de malalts amb pèmfig desenvolupen la seva malaltia espontàniament; això no obstant, hi ha un petit grup de malalts que desenvolupen el pèmfig després del tractament amb algunes medicacions, entre les quals la penicil·lamina i el captopril són les més ben estudiades. La majoria de malalts amb pèmfig induït per drogues tenen autoanticossos circulants i fixats en la superfície de les cèl·lules epidèrmiques. Els malalts amb PF tenen autoanticossos dirigits contra el complex antigènic del PF i els malalts amb PV induït per medicaments com l'anterior també tenen anticossos circulants dirigits contra el complex antigènic del PV. Tant els pèmfigs espontanis com els pèmfigs induïts per drogues tenen la mateixa especificitat antigènica en les molècules.

### *Dermatosi vesículo-pustular intercel·lular per Iga*

De vegades les característiques clíniques i histopatològiques d'aquesta varietat de pèmfig semblen dermatitis herpetiforme o pèmfig. En aquests casos, el terme pèmfig herpetiforme per IgA és el més apropiat. Altres casos mostren característiques clíniques i histopatològiques semblants a la dermatosi pustular subcòrnia. Per aquests casos sembla que el terme de pèmfig foliaci per IgA és el més apropiat. Algunes característiques permeten distingir entre el pèmfig per IgA i les formes clàssiques del pèmfig, tals com les manifestacions clíniques diferents amb l'absència del signe de Nickolsky. L'acantòlisi poc marcada va acompanyada d'abundants neutròfils amb espongiosi neutrofílica ocasional. No es troba C3 en la immunofluorescència directa.

Els nivells d'anticossos circulants són baixos, el curs de la malaltia és benigne, en molts casos amb bona resposta a sulfones. Possiblement s'hauria de considerar el pèmfig per IgA com una entitat separada però íntimament relacionada amb el pèmfig clàssic. Hi ha casos de dermatosi intercel·lular per IgA en nens que afecten el tronc, les extremitats, la cara i la mucosa oral. La IgA pertany a la subclasse IgA1. Utilitzant antisèrums contra la cadena J i contra el component secretor no s'ha mostrat cap fluorescència específica en la localització intercel·lular. Aquests resultats apunten l'origen extraintestinal d'aquests anticossos IgA. Com veurem més endavant, per immunoblot en els casos de dermatosi intraepidèrmica neutrofílica per IgA, el sèrum dels pacients reacciona exclusivament amb una proteïna de 120 Kd tant en la pell normal com en una mostra de desmosomes d'origen boví. El sèrum dels malalts en la forma de dermatosi pustular subcòrnia reacciona amb antígens de 115 kD i 105 kD, els quals semblen idèntics a les desmocollines I i II, proteïnes del nucli del desmosoma. Aquests anticossos no tenen apetència per l'antigen del PV o per l'antigen del PF. És evident que aquestes dermatosis són diferents dels pèmfigs clàssics i que les dues malalties són heterogènies en termes dels antígens en els quals els autoanticossos queden fixats.

## *Pemfigoide ampul·lar*

Com ja sabem, el pemfigoide ampul·lar fou descrit per Lever l'any 1953. Aquesta malaltia ampul·lar crònica autoimmune apareix a qualsevol edat, encara que la incidència augmenta en aquells per sobre de 60 anys. Les dones més freqüentment afectes poden presentar la malaltia en edats més juvenils. Es desconeix la incidència del pemfigoide ampul·lar encara que factors genètics, geogràfics o racials semblen afectar la seva aparició. L'erupció pot ser localitzada o generalitzada, les superfícies de flexió queden predominantment afectes, especialment en els avantbraços, cuixes, les aixelles i la part baixa de l'abdomen. Les ampul·les típicament són grans, de 3 a 6 cm, tenses de contingut serós o sero-sanguinolent. Poden aparèixer en pell normal, eritematosa o urticària. Les lesions ocasionalment cicatritzen amb hiperpigmentació postinflamatòria amb mínima cicatrització i poques vegades formació de mílium. Un 33% de malalts mostren afectació de mucoses, generalment la boca. Les lesions són moderadament doloroses i generalment cicatritzen ràpidament sense deixar cicatriu. Histopatològicament l'ampul·la es subepidèrmica amb un sostre en les lesions creixents d'epidermis bastant normal. En el derma s'observa sovint un infiltrat superficial perivascular format per mononuclears i eosinòfils. La immunofluorescència directa de pell perilesional mostra uns dipòsits lineals d'IgG i C3 al llarg de la membrana basal. La immunofluorescència indirecta és positiva aproximadament en un 70% de malalts, mostrant dipòsits d'IgG en la membrana basal. Els mecanismes de formació de l'ampul·la són molt diferents dels del pèmfig. Els anticossos del pemfigoide ampul·lar en la microscopia immunoelectrònica indirecta es fixen específicament en els hemidesmosomes localitzats en les ondulacions en el pol dèrmic de les cèl·lules basals. Una vegada fixada la membrana basal els anticossos activen el com-

plement amb la subsegüent aparició de neutròfils i formació de vesícules. Hi ha malalties del pemfigoide ampul·lar que són difícils de distingir, tals com l'epidermòlisi ampul·lar adquirida, el lupus eritematós ampul·lar i l'herpes gestationis. La tècnica ja esmentada de la fractura dermo-epidèrmica per una solució salina permet distingir-lo de l'epidermòlisi ampul·lar adquirida.

### *Pemfigoide cicatricial*

El pemfigoide cicatricial o pemfigoide benigne de les mucoses es caracteritza per lesions orals extenses i pot afectar altres membranes mucoses, incloent la conjuntiva, el nas, la laringe, la faringe, l'esòfag, l'anus i els genitals. Poden haver-hi poques o cap lesió a la pell o bé una erupció ampul·lar generalitzada. La cicatrització té lloc amb una formació de cicatrius molt marcada i la conjuntiva pot atrofiar-se, encongir-se amb ectropi i ceguesa possible. Quan la cicatrització afecta la laringe o l'esòfag pot donar lloc a estructures que requereixen intervenció quirúrgica. La immunofluorescència directa de la pell perilesional mostra troballes similars a les del pemfigoide ampul·lar en les ampul·les amb localització subepidèrmica.

Els anticossos circulants presents en alguns malalts de pemfigoide cicatricial estan dirigits a múltiples antígens. Dos d'aquests han estat identificats i són similars en pes molecular a l'antigen del pemfigoide ampul·lar major de 230 kD i l'antigen menor de 160 kD. La majoria de malalts amb pemfigoide ampul·lar tenen anticossos per l'antigen major de 230 kD, mentre que la majoria de malalts amb pemfigoide cicatricial reaccionen amb l'antigen més petit. A més a més, els malalts amb pemfigoide cicatricial tenen anticossos per altres antígens que poden ésser detectats per immunofluorescència indirecta, però que romanen en una entitat desconeguda perquè no són visualitzats per les tècniques d'immunoblot emprades fins ara. Aquestes diferències en la freqüència de reaccions a diferents antígens de la membrana basal i en els antígens en els quals aquestes reaccions estan dirigides en el pemfigoide cicatricial i el pemfigoide ampul·lar, poden ésser significatives per explicar les diferències clíniques entre les dues malalties, suggerint que el pemfigoide cicatricial i el pemfigoide ampul·lar són malalties diferents.

### *Dermatitis herpetiforme*

La dermatitis herpetiforme es presenta amb vesícules, pàpules eritematoses, pàpules urticàriques i plaques; les vesícules generalment són agrupades en àrees o plaques d'eritema. Les lesions són característicament distribuïdes en les cares d'extensió de les extremitats, especialment els colzes i genolls, les natges, l'esquena més baixa, el cuir cabellut; són generalment simètriques al llarg de l'eix longitudinal del cos. Les ampul·les són subepidèrmiques i un important punt diagnòstic és la troballa de dipòsits d'IgA granular en les papil·les dèrmiques de la pell lesional i de la pell perilesional. La majoria de malalts amb dermatitis herpetiforme tenen una enteropatia asimp-

tomàtica sensible al gluten, no distingible de la malaltia celíaca; aleshores la dermatitis herpetiforme sol fer una manifestació d'hipersensibilitat per la sensibilitat del gluten i, evidentment, s'aconsegueix una millora amb una dieta lliure de gluten. Es desconeix la raó per la qual els anticossos de la classe IgA circulants es dipositen en forma granular a les papil·les dèrmiques en la DH. No hi ha un anticòs amb especificitat i sensibilitat absolutes per la DH. Els anticossos IgG antigliadina/gluten apareixen amb més gran freqüència en l'enteropatia sensible al gluten que no en la DH (80-90% i 20-40% respectivament). Quan els anticossos considerats són de la classe IgA antigliadina/gluten apareixen en un 0-60% en la DH i un 30-35% en l'enteropatia sensible al gluten. Els anticossos antireticulina i antiendomisi no són específics per la DH, i es troben també en l'enteropatia sensible al gluten i en la malaltia de Crohn. La idea que en la pell normal hi hagi un antigen únic pels anticossos IgA de la DH queda per confirmar.

El malalts amb dermatitis herpetiforme tenen lesions mucoses del budell prim similars a les observades en la malaltia celíaca, que responen a una dieta lliure de gluten. No obstant això, l'extensió de lesió intestinal que acompanya la dermatitis herpetiforme és menys greu que la que s'observa en la malaltia celíaca. A més, la majoria de malalts amb dermatitis herpetiforme no tenen els símptomes gastrointestinals i la malabsorció greu dels de la malaltia celíaca. Per altra banda, un 5% o menys de malalts amb malaltia celíaca presenten dermatitis herpetiforme clínicament evident. Això no obstant, el paper del gluten en la patogènia de les lesions cutànies de la dermatitis herpetiforme no és clar. Aquesta afirmació es basa en què hi ha una millora significativa en l'activitat de la malaltia clínica quan els malalts se sotmeten a una dieta elemental composta d'aminoàcids, polisacàrids de cadena curta i petites quantitats de triglicèrids, independentment de l'administració del gluten. També la morfologia del budell prim millora ràpidament amb la dieta elemental. Els dipòsits de complement en el derma es correlacionen amb l'administració de gluten, però no els dipòsits d'IgA o els anticossos anticirculants, antigluten o antiendomisi.

Sembla clar que la DH és una malaltia de la pell que es desenvolupa en malalts amb una enteropatia pel gluten d'intensitat baixa, sota unes circumstàncies especials. La DH pot ésser el símptoma únic de l'enteropatia subjacent. Totes les persones amb enteropatia sensible al gluten tenen una predisposició genètica a la intolerància al gluten, però només uns quants desenvolupen la DH; no s'han identificat gens específics per cap de les dues malalties. Els dos tipus de pacients expressen una freqüència molt alta dels antígens HLA-B8 (60-80%), DR3 (70-95%), DQW2 (95-100%), que són marcadors genètics de la predisposició a la intolerància al gluten. A la part més alta del budell prim els malalts amb l'enteropatia sensible al gluten en contacte amb aquest indueixen reaccions immunològiques humorals (anticossos antigliadina) i reaccions immunològiques cel·lulars locals. Aquestes reaccions cel·lulars tenen com a resultat una lesió tissular que motiva el reconeixement d'autoantígens especials no col·lagènics de la malla reticular. Els autoanticossos induïts són molt característics de la malaltia del budell prim. Aquesta exposició prolongada dels autoantígens comporta la formació de complexos immunes que poden ésser responsables, per la inducció de la DH, d'una artropatia o d'una malaltia renal. Tant els malalts amb malaltia celíaca com els malalts amb DH eliminen els complexos immunes malament, cosa que

augmenta la possibilitat de malalties per immunocomplexos, que apareixen com a resultat de l'alimentació amb gluten. Els immunocomplexos dipositats en la pell amb IgA són probablement no inflamatoris, però el mecanisme d'activació dels neutròfils i de la formació de l'ampul·la encara és desconegut. L'activitat de la malaltia es veu influïda per factors de l'ambient, com pot ésser la ingesta de gluten o de iode, altres antígens de la dieta desconeguts absorbits a través del jejú i producció de factors sèrics que influeixen la malaltia.

### *Malaltia per IgA lineal*

En la malaltia per IgA lineal els dipòsits d'IgA es troben al llarg de la membrana basal. Els dipòsits estan o bé a la làmina lúcida o bé a l'àrea subbasal laminar. En aquest subgrup de malalts no hi ha canvis en el budell prim. La borradura de la malaltia per IgA lineal no millora en posar el malalt a una dieta lliure de gluten, cosa que permet considerar-la patofisiològicament com una malaltia diferent de la dermatitis herpetiforme. La malaltia per IgA lineal pot presentar lesions orals prominents que poden semblar un pèmfig vulgar. A més a més, algunes vegades s'ha associat a tumors interns malignes.

### *Epidermòlisi ampul·losa adquirida*

L'epidermòlisi ampul·losa adquirida (EBA) presenta lesions típicament induïdes per trauma amb similituds clíniques al pemfigoide ampul·lar. Les ampul·les tenen tendència a limitar-se a les àrees de trauma, sovint a les cares d'extensió de les extremitats curant amb cicatriu, formació de mílium i hiperpigmentació. La mucosa oral pot quedar afectada; aquesta malaltia és una malaltia autoimmune mediada per anticossos contra la col·làgena tipus VII i es manifesta com una reacció mediada per anticossos dins la unió dermoepidèrmica. La immunofluorescència directa demostra IgG, i menys freqüentment, altres immunoreactants en la unió dermoepidèrmica. L'EBA s'ha associat a una sèrie de malalties, el mieloma múltiple i el limfoma inclosos.

### *Els avanços ultraestructurals. La microscòpia immunoelectrònica*

El progrés en els conceptes de les malalties ampul·lars autoimmunes continua evolucionant des d'una classificació clínica a una definició basada en la interpretació histològica, perfeccionada pels paràmetres immunològics com són les proves d'immunofluorescència directa en la pell perilesional o la determinació d'anticossos en el sèrum del malalt, mitjançant la immunofluorescència indirecta, fins a la localització ultraestructural d'aquests autoanticossos per microscòpia immunoelectrònica (MIE), fins arribar a una definició bioquímica de la malaltia.

La metodologia que examinarem serà la MIE, en la qual es combinen els avantatges de la immunologia amb de la microscopia electrònica. De totes les noves tècniques immunològiques la MIE és realment el patró per fer el diagnòstic de les malalties ampul·lars subepidèrmiques. El propòsit de la MIE és localitzar precisament els dipòsits immunes en la pell del malalt o localitzar amb precisió l'estructura dins de la pell normal en la qual es fixen els autoanticossos. La metodologia es basa en el mateix principi que la immunofluorescència en el microscopi fotònic. L'única diferència és que en la MIE els anticossos estan marcats amb peroxidasa o amb partícules d'or i el teixit està visualitzat amb una ampliació molt alta pel flux d'electrons, en lloc de la llum del microscopi. Els anticossos marcats amb peroxidasa permeten la formació d'una reacció electrodensa quan reaccionen amb la diaminobenzidina. Allà on es trobin els anticossos en el teixit es formarà i apareixerà una condensació electrodensa quan s'examini amb el microscopi electrònic. Quan el marcador és l'or els anticossos marcats amb aquest poden ser examinats directament en el teixit. La resolució obtinguda quan s'utilitza l'or com a marcador és molt més bona que l'obtinguda amb la peroxidasa. Quan s'utilitzen anticossos marcats per peroxidasa s'ha d'utilitzar pell congelada; això fa que la pell pateixi en la seva arquitectura per causa de l'efecte de la congelació. Aquest mètode té limitacions serioses quan es volen examinar detalls de la ultraestructura fina dels components cel·lulars de la pell. Sí que serveix per examinar la membrana basal subepidèrmica que s'altera molt menys que les cèl·lules. Es visualitza molt bé la membrana plasmàtica, els hemidesmosomes dels queratinòcits de la capa basal i l'espai de la làmina lúcida de 35 nm de gruix, immediatament per sota de la membrana basal. La làmina densa de les mateixes dimensions és una zona electrodensa situada immediatament per sota de la làmina lúcida. La zona fibril·lar de la sublàmina densa conté fibrilles d'ancoratge, microfibrilles i fibres de col·làgena aïllades. Cadascun d'aquests espais ultraestructurals contenen molècules del teixit connectiu ben definides. L'espai de la làmina lúcida conté l'antigen del pemfigoide ampul·lar i la laminina, dues glicoproteïnes importants no col·lagenoses. L'antigen del pemfigoide ampul·lar també està localitzat dins dels hemidesmosomes dels queratinòcits basals. La làmina densa conté col·lagen tipus IV i el proteoglicà heparan sulfat, que són específics per a les membranes basals. La làmina densa també conté part de l'antigen de l'epidermòlisi ampul·lar adquirida (EBA), reconegut ara com el domini carboxílic del tipus VII de procol·làgena. Aquest tipus VII és una col·làgena que es troba en les fibril·les d'ancoratge dins la sublàmina densa, mentre que el terminal ric en carbohidrats està localitzat dins la làmina densa, en la seva capa superior.

El fet que cadascuna de les zones de la membrana vinguin definides en el microscopi electrònic contenint una o més molècules del teixit específicament localitzat en una zona determinada, ens permet diagnosticar les malalties ampul·lars autoimmunes mitjançant la microscòpia immunoelectrònica. Com és d'esperar, els dipòsits immunes trobats en la pell perilesional del pemfigoide ampul·lar estan específicament localitzats en l'espai més alt de la làmina lúcida i poden ser visualitzats directament en microscòpia electrònica, de la mateixa manera que els anticossos circulants trobats en el sèrum del malalts amb pemfigoide ampul·lar que tenen com a objectiu final l'antigen del pemfigoide ampul·lar poden ser identificats per la MIE indirecta. Per tant, si incubem pell normal en aquests anticossos, els anticossos es fixaran en l'anti-

gen del pemfigoide ampul·lar dins els hemidesmosomes i en la part més alta de la làmina lúcida i aquesta fixació específica pot ser visualitzada amb MIE indirecta. Els productes de la reacció es poden veure sobre la làmina lúcida més superior i en els desmosomes, mentre que la làmina densa i la sublàmina densa romandran sense estar marcades.

Aquest patró contrasta amb el que es veu en l'epidermòlisi ampul·lar adquirida (EBA). L'antigen de l'EBA està localitzat dins de la làmina densa i/o en les fibril·les d'ancoratge; per tant, la MIE directa en la pell perilesional d'un malalt amb EBA o la MIE indirecta amb un substrat normal de pell marcat amb anticossos d'un malalt amb EBA apareixen els productes de la reacció sobre la làmina densa i/o sublàmina densa, mentre que la làmina lúcida i els hemodesmosomes romandran sense quedar marcats. Aquesta metodologia permet distingir casos de pemfigoide ampul·lar i d'EBA que pot presentar-se de vegades amb característiques idèntiques, tant clíniques com histològiques o immunològiques (immunofluorescència directa i indirecta per IgG en la membrana basal). És qüestió d'assenyalar que, tant la MIE directa com la indirecta no s'han de fer sinó és que la immunofluorescència directa i indirecta siguin prèviament positives. Si la immunofluorescència és negativa la MIE també ho és.

La MIE també ha estat utilitzada en les dermatosis ampul·lars per IgA. En la dermatitis herpetiforme els dipòsits d'IgA han estat localitzats principalment per sota de la làmina densa. En la malaltia per IgA lineal els dipòsits immunes han estat trobats en l'espai de la làmina lúcida i, en alguns casos, sota la làmina densa. La dermatitis herpetiforme veritable amb dipòsits immunes en la sublàmina densa sembla doncs ser una malaltia diferent de la dermatosi ampul·lar lineal per IgA, tenint en compte que la dermatitis herpetiforme està associada a una enteropatia per sensibilitat al gluten i un fenotip HLA-B8, mentre que aquestes associacions no es troben en la malaltia per IgA lineal.

## *La fractura dermo-epidèrmica produïda per una solució salina*

Els avanços en els coneixements proporcionats per la MIE són indiscutibles, però la metodologia és excessivament complicada per ser utilitzada en la rutina diagnòstica. La inventiva dels científics ha desenvolupat una tècnica més senzilla que permet solucionar el dilema pemfigoide ampul·lar - EBA. Aquesta és la immunofluorescència indirecta utilitzant un substrat de pell amb separació dermoepidèrmica per sal. Si agafem un tall ben fi de pell humana normal i la incubem amb una solució de clorur sòdic en una concentració de 1mol/L- 4°C de 72 a 96 hores, l'epidermis pot ser manualment separada del derma amb unes pinces fines. Aquesta fractura es produeix en la membrana basal per sota de l'epidermis i està precisament localitzada en l'espai de la làmina lúcida. La pell aleshores proporciona un substrat per a la immunofluorescència indirecta amb l'epidermis separada del derma en la mateixa secció vertical. En aquest artefacte l'antigen del pemfigoide ampul·lar roman en l'epidermis aïllada, mentre que totes les altres molècules de teixit connectiu (tals com el col·lagen IV, la laminina i els proteoglicans) resten en el derma. D'aquesta manera és possible diferenciar dins els malalts que mostren immunofluorescència indirecta en la zona de la

membrana basal els malalts de pemfigoide ampul·lar dels malalts amb l'EBA. En aquests últims, la fluorescència roman en el derma, mentre que en la primera roman fixada en l'epidermis. Aquesta tècnica és fàcil de fer i estalvia, com hem dit, la necessitat d'utilitzar el microscopi electrònic en aquestes situacions.

## *Paper de la bioquímica en la definició dels antígens*

Fins ara podem veure que els esforços encaminats a aprofundir en el coneixement de les malalties ampul·lars segueixen per camins morfològics intentant definir amb més precisió el lloc on esdevé l'encontre antigen-anticòs. Paral·lelament a una major perfecció tecnològica en els medis d'observació posada a disposició dels microscopistes, els investigadors amb formació bioquímica també disposen de noves tècniques que permeten acostar-se a una definició a nivell molecular de l'antigen responsable. Entre aquestes el «Western immunoblot» ha ajudat a definir el pes molecular de diversos antígens involucrats en la patogènia de les malalties ampul·lars. Descobert per W.N. Burnette l'any 1981, és l'equivalent bioquímic de la immunofluorescència indirecta, puix que els principis són molt semblants. La diferència principal és que l'antigen buscat, en lloc d'estar dins un teixit està aïllat i immobilitzat amb un full de nitrocel·lulosa. Això permet marcar específicament l'antigen i determinar el seu pes molecular. Els extractes de teixit que contenen els antígens separen els uns dels altres mitjançant electrofóresi en un gel de poliacrilamida, de manera que les proteïnes de petit volum emigren en direcció distal, mentre que les de gran volum romanen més a la vora de l'extrem proximal, i així el gel separa les proteïnes de la solució en base al seu pes molecular. Un cop aquestes proteïnes han estat separades es transfereixen a un full de nitrocel·lulosa, cosa que permet incubar-les amb els autoanticossos, i aquests fixar-se a una o més proteïnes immobilitzades dins la nitrocel·lulosa. Un segon anticòs marcat amb peroxidasa amb afinitat per al primer anticòs, s'utilitza per a la identificació del lloc on hi ha hagut la unió antigen buscat i anticòs específic per aquest. El pes molecular de l'antigen del pemfigoide ampul·lar i el d'EBA han estat identificats per aquest mètode. Els antígens del PV i PF han requerit la utilització d'aquest mateix mètode, però combinat amb immunoprecipitació per a la seva identificació.

Això ens porta a considerar la immunoprecipitació d'un cultiu cel·lular. Molts dels antígens objectiu dels anticossos autoimmunes en les malalties ampul·lars són sintetitzats també en cultius de queratinòcits. En la immunoprecipitació la interacció antigen-anticòs té lloc amb una solució. Els antígens són productes biosintètics radiomarcats sintetitzats pels queratinòcits del cultiu cel·lular en el qual la metionina ha estat substituïda per metionina marcada (35-S metionina). Els antígens estan en la seva forma natural (no desenredats, adoptant una disposició lineal artificial amb càrrega negativa per l'acció del sodi duodecil sulfat, com passa en fer l'electroforesi del «Western Immunoblot»). En el pèmfig l'anticòs no es fixa a l'antigen desnaturalitzat per l'electroforesi, i sí que ho fa amb el natural de la solució. Altres tècniques que augmenten els coneixements de l'estructura molecular de les malalties ampul·lars

procedeixen de la biologia molecular. Les dues més utilitzades són la tècnica de Southern, la clonació molecular i la reacció en cadena de la polimerasa (PCR). No és aquí el lloc per detallar aquestes tècniques però sí esmentar els fruits que la seva aplicació han donat en les malalties ampul·lars, especialment la PCR.

La reacció en cadena de la polimerasa, familiarment coneguda com a PCR (Polimerase Chain Reaction) fou descoberta per Kary B. Mullis, un generalista amb prejudicis químics que explica amb la ingenuïtat dels savis, en el Scientific American, Abril 1990, les circumstàncies que el van portar a descobrir la PCR, mentre conduïa el cotxe per la nit, camí d'un cap de setmana. Aquesta es una reacció química que permet començar amb una sola molècula de material genètic (DNA) i generar 100 bilions de molècules similars en una tarda. La reacció és senzilla d'executar, no requereix material complicat, poc nombre de reactius simples i una font de calor. La mostra de DNA que un desitja copiar pot ser pura o bé una part mínima dins una mixtura extremament complexa de material biològic. El DNA pot provenir d'una mostra de teixit hospitalari, d'un pèl humà, d'una gota de sang seca de l'escéna del crim o d'un teixit dur de mòmia de 4.000 anys d'antiguitat. En els 9 anys que han transcorregut des del descobriment del Dr. Mullis el nombre de treballs dedicats al PCR en revistes científiques només ha estat superat pel nombre de treballs publicats sobre els semiconductors. La PCR fa la vida molt més fàcil als biòlegs moleculars, ja que proporciona tanta DNA com desitgen. Aquesta tècnica ha estat aprofitada per estudiar la naturalesa antigènica dels epítops involucrats en la reacció immunològica causant de la formació de l'ampul·la.

## *Els antígens dels pèmfigs*

Els estudis que han portat a la definició molecular dels antígens del pèmfig han estat efectuats majoritàriament per John R. Stanley des del 1989, de la Secció de Dermatologia, Institut Nacional de la Salut, Institut Nacional del Càncer, Bethesda, Maryland, EUA.

Malgrat compartir el nom de pèmfig, tant el pèmfig vulgar (PV) com el pèmfig foliaci (PF) tenen característiques clínico-patològiques i immunològiques pròpies. Les dues malalties tenen antígens diferents i característics, els anticossos del PV immunoprecipiten un complex de polipèptids de 210kD, 130kD i 85kD amb extractes d'epidermis humana, mentre que el complex antigènic característic del PF consisteix en polipèptids de 260kD, 160kD i 82kD, amb un polipèptid menor de 110 kD. El polipèptid de 82kD, tant en el PV com en el PF, es la plakoglobina, una proteïna que es troba en els dos tipus d'unions adherents formant part dels microfilaments contenint actina en les unions de tipus intermedi i formant part dels filaments intermediaris en els desmosomes. El polipèptid de 130kD on es fixen els anticossos circulants del PV és en realitat un nou tipus de cadherina epidèrmica. Aquesta proteïna està uniformement expressada en tota la superfície cel·lular dels queratinòcits epidèrmics. Com a contrast, els anticossos característics del PF es fixen en el component de 165kD del complex antigènic del PF. Aquesta glicoproteïna transmembranosa anomenada desmogleïna, és la primera proteïna constitutiva dels desmosomes que ha estat clonada i

classificada com un membre de les cadherines dependents del calci. El més probable és que els anticossos del PF es fixin en un domini extracel·lular de la desmogleïna (CAM) transmembranosa. La fixació de l'autoanticòs del PF amb un epítop extracel·lular de la desmogleïna dificulta les propietats adhesives d'aquesta molècula d'adhesió, resultant-ne acantòlisi i formació d'ampul·les. Com hem dit, l'antigen del PV és una proteïna de 130 kD, que es un membre de la família de cadherina o molècules d'adhesió cel·lular dependents del calci. L'antigen del pèmfig ha estat caracteritzat amb 5 dominis extracel·lulars, designats EC1 fins al EC5. L'extrem aminoterminal de l'antigen del pèmfig vulgar és la regió que va dels dominis 1 al 2. Cada domini extracel·lular de l'antigen del PV ha estat reproduït per tècniques biològiques moleculars (PCR) i s'utilitza per aïllar els anticossos contra cada un d'ells. Els anticossos del pèmfig dirigits contra els dominis extracel·lular 1 i 2, però no aquells dirigits contra els dominis extracel·lular 3 i 5, causen acantòlisi suprabasilar en un model animal. Això indica que els anticossos del pèmfig dirigits contra l'aminoterminal de l'antigen del PV són aquells que actuen en el procés d'acantòlisi en humans amb pèmfig. Aquests experiments demostren l'enorme impacte de la biologia molecular en la nostra comprensió de les malalties dermatològiques.

### *Pèmfig paraneoplàstic (PPN)*

Aquesta forma de pèmfig apareix associat a neoplàsies. Els únics criteris que defineixen el pèmfig paraneoplàstic són: a) l'erupció mucocutània amb ampul·les i erosions; b) imatges histològiques variades incloent acantòlisi epidèrmica i lesió a la interfase dermo-epidèrmica; c) dipòsit d'IgG epidèrmics i en la membrana basal dermo-epidèrmica; d) presència d'autoanticossos sèrics contra diferents epitelis; e) immunoprecipitació d'un complex característic de proteïnes dels queratinòcits amb els anticossos del sèrum.

Les lesions mucocutànies són variables, erosions doloroses de la vora dels llavis i l'orofaringe. La pell mostra màcules eritematoses confluents, pàpules, lesions en diana semblants a les de l'eritema polimorf, lesions liquenoides cròniques i ampul·les i erosions localitzades o generalitzades.

La histologia del PPN mostra acantòlisi epidèrmica, formació suprabasal d'ampul·les, queratinòcits disqueratòtics, vacuolització basal i exocitosi epidèrmica de cèl·lules inflamatòries. L'espongiosi eosinofílica pròpia del pèmfig no s'observa en el PPN. L'associació d'acantòlisi intensa suprabasal amb nombrosos queratinòcits necròtics és altament suggestiva de PPN. Els casos amb trastorns localitzats de dermatitis a la interfase (queratinòcits disqueratòtics, vacuolització basal, exocitosi epidèrmica) són difícils de distingir de l'eritema polimorf o de la necrolisi epidèrmica tòxica si només ens recolzem en la histologia. Aquí són d'ajuda la immunofluorescència directa i indirecta.

Dels cinc malalts originalment descrits per Anhalt, Kim i Stanley (els dos primers de la Universitat de Michigan, el tercer del NIH), tres tenien malalties limfopoiètiques, un tenia un timoma benigne i un altre tenia un sarcoma poc diferenciat. Un dels

malalts tenia lesions semblants a l'eritema polimorf a les extremitats. Les mostres del sèrum en el «Western Immunoblot» van immunoprecipitar un complex de 4 polipèptids de l'extracte de queratinòcits humans de pes molecular de 250, 230, 210 i 190 kD. Les bandes de 250 kD i 210 kD representen la desmoplaquina I i desmoplaquina II. La banda de 230 kD representa l'antigen del pemfigoide ampul·lar, la banda de 190 kD queda per definir. En canvi, la immunoprecipitació amb sèrum de pèmfig mostra banda de 130 kD (antigen del pèmfig vulgar) i de 85 kD (plakoglobina). La immunoprecipitació en sèrum de PA va revelar una banda que coemigrava amb l'antigen de 230 kD. Ni l'antigen del PV ni el del PF van ser precipitats pel sèrum dels malalts. La desmoplaquina 1 es troba en la placa citoplàsmica del desmosoma en tots els tipus d'epiteli i té algunes regions homològues amb l'antigen de 230 kD del pemfigoide ampul·lar. La immunofluorescència directa de la lesió perilesional en aquests malalts va demostrar la presència d'IgG i en alguns casos, la presència de complement en els espais intercel·lulars epidèrmics. Aquests anticossos mostren un ampli ventall de reactivitat amb altres tipus d'epiteli, incloent el del tracte respiratori, la bufeta urinària, el budell prim, l'epiteli del còlon i el miocardi. En 4 d'aquests 5 malalts també van ser demostrats immunoreactants al llarg de la membrana basal. Anhalt denomina aquesta síndrome pèmfig paraneoplàstic. Apunta la possibilitat que anteriors publicacions d'associació d'eritema polimorf amb tumors algunes vegades acompanyats per autoanticossos epidèrmics han estat casos de PPN no reconegut. Les relacions entre pèmfig i neoplàsia s'havien notat anteriorment. Younus i Ahmed troben 42 casos de tumors no tímics malignes i 18 casos de tumors malignes tímics en malalts amb diagnòstic de pèmfig. La major part dels malalts amb neoplàsies tímiques tenien també miastènia gravis. Els tumors trobats més sovint eren els limforeticulars, que sumaven aproximadament un 45% del total. Entre els malalts amb neoplàsies tímiques el PV va ser el més freqüent, mentre que el PE va ser observat en un 12%, el PF en un 8% i el pèmfig vegetant en un 8% dels malalts. En un grup de malalts amb tumors malignes limforeticulars, el pèmfig va precedir la presentació clínica del tumor en un 52%, el tumor maligne fou observat abans que l'inici del pèmfig en un 29%, i en un 10% de casos es van presentar simultàniament.

## *Els antígens de les malalties ampul·lars subepidèrmiques*

Els anticossos circulants del pemfigoide ampul·lar (PA) tenen com a antígens diana estructures localitzades en l'hemidesmosoma epidèrmic, una estructura situada en la membrana cel·lular amb funcions essencials en el sistema d'adhesió dermo-epidèrmica. Els estudis per microscòpia electrònica han mostrat que la formació de l'ampul·la del PA està associada a una fragmentació i una desaparició de les estructures de la làmina basal i dels hemidesmosomes. Quan aquestes observacions es tenen en consideració la resposta autoimmune humoral, contra l'antigen hemidesmosòmic, sembla jugar un paper fonamental en la patogènia d'aquesta malaltia ampul·lar. És important, no obstant això, fer notar que no hi ha evidència directa de la patogenicitat d'aquests anticossos antihemidesmosòmics. L'anàlisi per immunoblot i immunoprecipitació han demostrat que dos polipèptids epidèrmics de gran volum, el BP230 i el BP180, són els principals antígens per als autoanticossos del PA.

Anticossos d'alta afinitat procedents del sèrum antiimmune mostren que aquests dos antígens són immunològicament diferents. La possibilitat de disposar de col·leccions de clons cel·lulars (bacteris, llevadures), on cada cèl·lula conté un exemplar diferent del DNA derivat de queratinòcits recombinats a un vector (GT11), va proporcionar que pogués ser examinat amb autoanticossos del PA, cDNA per a aquestes proteïnes. L'examen de freqüències codificades parcials va revelar que les proteïnes eren productes de gens separats situats en cromosomes diferents. L'anàlisi de la seqüència codificada del BP230 suggeria una proteïna citoplasmàtica associada a la membrana. La seqüència d'aminoàcids deduïda d'un clon pel BP180 revelava una configuració molt interessant i poc corrent. El BP180 és una proteïna transmembranosa amb una orientació infreqüent: el terminal C és extracel·lular (tipus d'orientació II). A més a més, el domini extracel·lular de la proteïna conté regions semblants a la col·làgena, que poden ésser importants en la interacció de les cèl·lules amb la matriu.

Els mapes de cromosomes han localitzat el gen de BP230 en el braç curt del cromosoma 6 en el locus 6p11-12 i el del gen del BP180 en el braç llarg del cromosoma 10 locus 10q24.3. No hi ha homologies significants en les seqüències completes entre el BP230 i el BP180.

L'herpes gestationis és realment molt difícil de distingir del pemfigoide ampullar, tant clínicament com histològica. Fins i tot els estudis per immunofluorescència són similars. En general, el PA mostra en la immunofluorescència directa dipòsits d'IgG i C3, mentre que l'herpes gestationis mostra solament C3 en la membrana basal. La immunofluorescència directa és generalment positiva en el pemfigoide ampul·lar i mostra dipòsits de C3 al llarg de la membrana basal en l'herpes gestationis. El criteri més sòlid per al diagnòstic de l'herpes gestationis és el factor que activa el C3 o factor HC aïllat per HG Provost i Tomasi l'any 1973, que està generalment sempre present en l'herpes gestationis, però es troba també aproximadament en un 50% de pemfigoides ampul·lars. L'anticòs de l'herpes gestationis (HG) es fixa a la proteïna de 180 kD, mentre que en el pemfigoide ampul·lar els anticossos es dirigeixen també contra la proteïna de 230 kD. No obstant això, en les dues dermatosis els anticossos dirigits contra les dues proteïnes poden estar presents. A causa de tota aquesta sèrie de coincidències, per molts autors l'herpes gestationis no és res més que un pemfigoide ampul·lar, que apareix durant l'embaràs o el període postpart, després de l'administració d'estrògens exògens o progesterona, coriocarcinoma o mola hidatiforme.

Tant el PA com el pemfigoide cicatricial (PC) són dues malalties subepidèrmiques ampul·lars caracteritzades per la fixació d'autoanticossos (IgG) al llarg de la unió dermo-epidèrmica. Les característiques clíniques de les dues malalties són diferents, en particular l'evolució cap a la cicatrització de les lesions cutànies i la intensa afectació mucosa en el PC, suggerint que els antígens reconeguts pels autoanticossos són diferents. No obstant això, fins ara els antígens del PA no ha estat possible de diferenciar-los dels del PC pel seu pes molecular. Utilitzant el «Western Immunoblot» els extractes epidèrmics o extractes procedents d'immunoprecipitació amb sèrums de PA marquen una proteïna de 230kD, el denominat antigen principal del PA, alguns sèrums marquen proteïnes de 180kD i molt pocs proteïnes de 97 o 77kD en el cas del PA. Quan es tracta de malalts amb PC, la major part dels sèrums reconeixen antígens

de pes molecular de 230 o 180kD, similar als antígens del PA; això no obstant, alguns autors suggereixen que es podria diferenciar entre els dos antígens per la seva localització precisa dins la junció dermo-epidèrmica. En PA els dipòsits immunes són fins i continus, situats en la part més alta de la làmina lúcida, mentre que en el PC són gruixuts i irregulars i se situen a la part més baixa de la làmina lúcida o en la làmina densa. Utilitzant la tècnica de fractura dermo-epidèrmica amb solució salina i immunofluorescència indirecta el sèrum del PA marca el sostre de la fractura, mentre que el sèrum del PC marca tant el sostre com el terra de la fractura. Utilitzant saponina per permeabilitzar les citomembranes i facilitar la penetració dels anticossos, l'antigen del PC difereix de l'antigen del PA per la seva localització exclusivament extracel·lular. Pot ser que sigui un component dels filaments d'ancoratge.

## *Epíleg*

No ens ha de passar per alt el fet que, a mesura que aprofundim en el coneixement d'un grup de malalties ampul·lars, paral·lelament augmenten també la comprensió de les estructures i funcions de les molècules d'adhesió, tant les que curen de la cohesió intraepidèrmica com la dermoepidèrmica. El trastorn patològic, a mena d'experiment, permet conèixer les funcions de les diverses molècules implicades en mantenir la integritat del nostre tegument. D'una forma lenta però progressivament més accelerada, va apareixent una diversitat d'estructures que permet endevinar una recerca contínua a la qual fins ara no es veu la fi. En un segle, hem passat d'una classificació clínica extraordinàriament complexa a uns coneixements bioquímics més complexos encara. Cal ressaltar, però, un fet: l'avenç en el coneixement dels mecanismes de formació d'ampul·les no és un fet aïllat dins la Dermatologia. És una conseqüència dels avenços tecnològics que permeten esbrinar més profundament la naturalesa de les coses. No es poden desconnectar Ehrlich i els seus colorants i Carl Zeis i els seus microscopis de la microscòpia electrònica ultraestructural, ni dels descobriments immunològics o de la biologia molecular. A mesura que ens hem anat introduint dins la complexitat biològica de les relacions intercel·lulars epidèrmiques o dermoepidèrmiques, noves tecnologies permeten endevinar un esdevenidor que els il·lustres pares de la Dermatologia, ara fa cent anys a París, no podien preveure.

Només queda un canvi davant nostre, la ment oberta i vigilant els avenços de les ciències bàsiques, de conseqüències clíniques gairebé immediates i transcendentals en la cura dels nostres malalts. Només així podem pensar en la feina ben feta.

Gràcies per la seva atenció.

## BIBLIOGRAFIA


1. Katz SI. Dermatitis herpetiformis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1987: 593-7.
2. Pye RJ. Bullous eruptions. In: Rook A, Winkilson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. Textbook of dermatology. 4th ed. Oxford, England: Blackwell Scientific, 1986: 1649-63.
3. Marks J, Schuster S, Watson AJ. Small-bowell changes in dermatitis herpetiformis. Lancet 1966; 2: 1280-2
4. Fry L, Leonard JN, Swain F, et al. Long term follow-up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal. Br J Dermatol 1982; 107: 631-40.
5. Harrington CI, Read NW. Dermatitis herpetiformis: effect of a gluten-free diet on skin IgA and jejunal structure and function. BML 1977; 1: 872-5.
6. Katz SI, Hall RP III, Lawley TJ, Strober W. Dermatitis herpetiformis: the skin and the gut. Ann Intern Med 1980; 93: 857-74.
7. Lawley TJ, Strober W, Yaoita H, Katz SI. Small intestinal biopsies and HLA types in dermatitis herpetiformis patients with granular and linear IgA skin deposits. J Invest Dermatol 1980; 74: 9-12.
8. Leionard JN, Griffiths CEM, Powles AV, Haffenden GP, Fry L. Experience with a gluten free diet in the treatment of linear IgA disease. Acta Derm Venereol (Stockh) 1987; 67: 145-8.
9. Chan LS, Regezi JA, Cooper KD. Oral manifestations of linear IgA disease. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 362-5.
10. Tanita Y, Masu S, Kato T, Tagami H. Linear IgA bullous dermatosis clinically simulating pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1986; 122: 246-8.
11. McEvoy MT, Connolly SM. Linear IgA dermatosis: association with malignancy. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 59-63.
12. Provost TT, Katz SI. Epidermolysis bullosa acquisita. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine, 3rd. ed. New York: McGraw-Hill, 1987: 589-92.
13. Stewart MI, Woodley DT, Briggaman RA. Epidermolysis bullosa acquisita and associated symptomatic esophageal webs. Arch Dermatol 1991; 127: 373-7.
14. Woodley DT, Burgeson RE, Lunstrum G, Bruckner-Tuderman L, Reese MJ, Briggaman RA. Epidermolysis bullosa acquisita antigen is the globular carboxyl terminus of type VII procollagen. J Clin Invest 1988; 81: 683-7.
15. Baler GB. Epidermolysis bullosa acquisita associated with lymphoma. J Am Acad Dermatol 1987; 17: 856-9.

16. Shaw M, McKee PH, Gaminara E, Pearson TC, Evans B, McGibbon DH. Epidermolysis bullosa acquisita associated with chronic lymphatic leukemia. Clin Exp Dermatol 1985; 10: 162-8.
17. Lever WF. Pemphigus and pemphigoid. Springfield, III.: Charles C Thomas, 1965.
18. Stanley JR. Bullous pemphigoid. Dermatol Clin 1983; 1: 205-16.
19. Jordan RE. Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, and chronic bullous dermatosis of chilhood. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1987: 508-6.
20. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumenthal G, Hale WL, Lever WF. Basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid. JAMA 1967; 200: 751-6.
21. Ahmed AR, Maize JC, Provost TT. Bullous pemphigoid: clinical and immunologic follow-up after successful therapy. Arch Dermatol 1977; 113: 1043-6.
22. Person JR, Rogers RS III. Bullous and cicatricial pemphigoid: clinical, histopathologic, and immunopathologic correlations. Mayo Clin Proc 1977; 52: 54-66.
23. Bushkell LL, Jordon RE. Bullous pemphigoid: a cause of peripheral blood eosinophilia. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 648-51.
24. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. Trans Am Ophthalmol Soc 1986; 84: 527-663.
25. Hardy KM, Perry HO, Pingree GC, Kirby TJ Jr. Benign mucous membrane pemphigoid. Arch Dermatol 1971; 104: 467-75.
26. Ahmed AR. Pemphigus vulgaris: clinical features. Dermatol Clin 1983; 1: 171-7.
27. Jordon RE. Pemphigus. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1987: 571-9.
28. Krain LS. Pemphigus: epidemiologic and survival characteristics of 59 patients, 1955-1973. Arch Dermatol 1974; 110: 862-5.
29. Rosenberg FR, Sanders S, Nelson CT. Pemphigus: a 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. Arch Dermatol 1976; 112: 962-70.
30. Ryan JG. Pemphigus: a 20 year survey of experience with 70 cases. Arch Dermatol 1971; 104: 14-20.
31. Korman N. Pemphigus. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 1219-38.
32. Castro RM, Roscoe JT, Sampaio SAP. Brazilian pemphigus foliaceus. Clin Dermatol 1983; 1: 22-41.
33. Roscoe JT, Naylor PH, Diaz LA, et al. Elevated thymosin alpha I levels in Brazilian pemphigus foliaceus. Br J Dermatol 1986; 115: 147-50.
34. American ML, Ahmed AR. Pemphigus erythematosus: presentation of four cases and review of literature. J Am Acad Dermatol 1984; 10: 215-22.
35. Katz SI, Dahl MV, Penneys N, Trapani RJ, Rogentine N. HL-A antigens in pemphigus. Arch Dermatol 1973; 108: 53-5.
36. Park MS, Terasaki PI, Ahmed AR, Tixari JL. HLA-DRW4 in 91% of Jewish pemphigus vulgaris patients. Lancet 1979; 2: 441-2.

37. Hashimoto K, Shafran KM, Webber PS, Lazarus GS, Singer KH. Anti-cell surface pemphigus autoantibody stimulares plasminogen activator activity of human epidermal cells: a mechanism for the loss of epidermal cohesion and blister formation. J Exp Med 1983; 157: 259-72.
38. Kawana S, Geoghegan WD, Jordon RE. Complement fixation by pemphigus antibody. II. Complement enhanced detachment of epidermal cells. Clin Exp Immunol 1985; 61: 517-25.
39. Kawana S, Deoghegan WD, Jordon RE. Complement fixation by pemphigus antibody. III. Altered epidermal cell membrane integrity mediated by pemphigus antibody and complement. J Invest Dermatol 1986; 86: 29-33.
40. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. N Engl J Med 1982; 306: 1189-96.
41. Roscoe JT, Diaz L, Sampaio SA, et al. Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies are pathogenic to BALB/c mice by passive transfer. J Invest Dermatol 1985; 85: 538-41.
42. Ruocco V, Pisani M. Induced pemphigus. Arch Dermatol Res 1982; 274: 123-40.
43. Lee CW, Lim JH, Kang HJ. Pemphigus foliaceus induced by rifampicin. Br J Dermatol 1984; 111: 619-22.
44. Alinovi A, Benoldi D, Manganelli P. Pemphigus erythematosus induced by thiopronine. Acta Derm Venereol (Stockh) 1982; 62: 452-4.
45. Pisani M, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. Clin Dermatol 1986; 4: 118-32.
46. Dourmishev AL, Rahman MA. Phenobarbital-induced pemphigus vulgaris. Dermatologica 1986; 173: 256-8.
47. Sehgal VN, Srivasava G. Corticosteroid-unresponsive pemphigus vulgaris following antiepileptic therapy. Int J Dermatol 1988; 27: 258.
48. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus - an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med 1990; 323: 1729-35.
49. Matsuoka LY, Wortsman J, Stanley JR. Epidermal autoantibodies in erythema multiforme. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 677-80.
50. Ansel J, Petrozzi JW, Kumar V. Possible drug-induced pemphigus-like antibodies with the clinical manifestation of erythema multiforme. Arch Dermatol 1983; 119: 1006-9.
51. Ramseur WL, Richard F II, Duggan DB. A case of fatal pemphigus vulgaris in association with beta interferon and interleukin-2 therapy. Cancer 1989; 63: 2005-7.
52. Panteleyeva GA. Paraneoplastic bullous dermatoses. Vestn Dermatol Venereol 1990; 2: 50-2.
53. Younus J, Ahmed AR. The relationship of pemphigus to neoplasia. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 498-502.

DISCURS DE BENVINGUDA
Llegit per l'Acadèmic Numerari
Molt Il·lustre Doctor
Josep Laporte i Salas

Excel·lentíssim Senyor President,
Molt Il·lustres Acadèmics,
Senyores i senyors,

No és una afirmació merament formulària declarar que sento una gran satisfacció en donar la benvinguda a aquesta Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya al doctor Josep Maria de Moragas i Viñas. Estic segur, altrament, que ateses la seva personalitat i la seva executòria aquests sentiments són compartits per tots els que heu escoltat la seva brillant dissertació, iniciada amb una breu exposició del seu currículum que intentaré glossar.

Per començar, el doctor Moragas va tenir la sort de poder aprendre d'uns grans mestres. L'escola dermatològica catalana té, com molt bé sabeu, una llarga i brillant tradició que ell, junt amb d'altres, ve a continuar. Els noms de Peyrí, Mercadal, Dulanto, Vilanova, Piñol, Cabré i Carreras Verdaguer, per no esmentar més que els que ens han deixat, són un bon testimoni d'aquesta brillant tradició. Moragas, tal com ell mateix ha dit, va iniciar la seva trajectòria professional a la Càtedra de Dermatologia i al Servei corresponent de l'Hospital Clínic al costat d'alguns dels esmentats dermatòlegs fins que amb l'afany d'assolir una formació de categoria internacional –no solament en el camp de la clínica dermatològica sinó també en el coneixement aprofundit de l'etiopatogènia i de l'anatomopatologia de les malalties de la pell– va decidir una cosa que ara ens pot semblar molt normal: fer el salt al continent americà i passar una llarga temporada d'aprenentatge i perfeccionament al costat dels grans mestres de la Clínica Mayo. Ja fa quaranta anys d'aquest fet i, no cal dir, que en aquella època emprendre aquesta aventura que comportava un llarg i complicat desplaçament, així com romandre uns anys en un ambient ben diferent del que hi havia aquí, demostra una ferma voluntat d'incorporar-se a l'impuls de la recerca i el desenvolupament en el terreny de la Dermatologia que sens dubte, en aquella època, era molt més potent a la Nordamèrica dels anys científicament brillants de la postguerra que no pas en el nostre ambient encara no incorporat a l'eclosió dels corrents més moderns de desplegament científico-tecnològic. En aquest sentit Moragas, el primer metge clínic català i fins i tot espanyol que es traslladava als Estats Units per tal de completar i perfeccionar la seva formació, fou un precursor, seguit uns anys més tard per molts d'altres que pertanyien als més diversos camps de la medicina.

La seva llarga estada a la Clínica Mayo li va permetre complir l'objectiu que s'havia proposat. Així, a més d'assolir el títol de Master of Science, concedit per la Universitat de Minnesota, gràcies a una tesi sobre el queratoacantoma –neoplàsia autoinvolutiva que fins aleshores es confonia amb el carcinoma espino-cel·lular– va publicar, entre altres, un treball sobre la neuràlgia post-herpètica a la prestigiosa revista **Archives of Dermatology** i un altre sobre les malalties musculars-dermatològiques al **Journal of the American Medical Association**.

Poc després es produïa la seva reincorporació a la Càtedra de Dermatologia de la Facultat de Medicina de Barcelona on va reemprendre els estudis, ja iniciats abans del seu desplaçament, sobre les vasculitis nodular que li permeteren defensar amb èxit la seva tesi doctoral l'any 1959. Durant deu anys romangué treballant a l'Hospital Clínic: una cinquantena de publicacions testifiquen la seva tasca acadèmica i clínica durant aquell període.

L'any 1969 Moragas fou invitat a incorporar-se a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau on va impulsar de manera decisiva la creació d'una segona Escola de Dermatologia a Barcelona, continuadora de la tradició que en aquest camp de la medicina tenia l'esmentat centre assistencial abans de la guerra civil. Paral·lelament a la labor assistencial Moragas ha organitzat nombrosos seminaris que han comptat amb la participació d'eminents dermatòlegs nacionals i estrangers. Altrament, la creació d'una Escola Professional de Dermatologia i la participació del seu servei al programa MIR han contribuït a la formació d'especialistes del país o bé estrangers (especialment americans).

Cal remarcar com a fita important en la carrera de Moragas la creació del laboratori de Recerca Dermatològica en el si de la Unitat de Recerca de l'Hospital de Sant Pau, amb la col·laboració d'un equip de bioquímics i biòlegs sota la direcció del doctor Lluís Vila. L'interès de les seves investigacions els ha permès d'obtenir diversos ajuts i beques del FISSS i de la CAICYT per tal de desplegar diversos treballs experimentals sobre, entre d'altres temes, el metabolisme dels queratinocits, l'aïllament dels factors de creixement o l'estudi de les tècniques immunològiques en diverses afeccions. Fruit d'aquesta etapa experimental en són, per exemple, tres treballs publicats recentment al **Journal of Investigative Dermatology**.

En conjunt, la publicació de fins a 468 treballs –alguns d'ells, com hem esmentat, a les pàgines de les més prestigioses revistes professionals de tot el món– són una bona mostra de l'esforç continuat que Moragas, junt amb un magnífic estol de col·laboradors, ha fet durant ja molt anys en el terreny de la dermatologia clínica i de la recerca.

He esmentat en començar la satisfacció que em produïa contestar el magnífic discurs d'ingrés de Moragas. Però he de confessar també que per la meva part ha estat una gosadia imprudent d'haver acceptat aquest honrós encàrrec: entre les moltes coses que ignoro, en el terreny de la medicina, hi figura de manera destacada la dermatologia. Com molt bé coneixeu, altrament, entre les moltes i diverses activitats que he desplegat durant la meva ja llarga vida no n'hi ha cap que tingui res que veure amb la pell i la seva patologia. Però és ben cert, també, que he tingut ocasió de poder assistir des de la primera fila als canvis espectaculars que s'han produït, en el nostre país i a tot el món, en l'ampli camp de la medicina i de l'assistència sanitària. I la dermatologia que és, a primera vista, una especialitat d'òrgan, estudia tant alteracions pròpies com d'altres induïdes per trastorns extracutanis. La pell és de fet un òrgan interfase que, al mateix temps que serveix de defensa exterior, participa en l'homeostasi de l'organisme i forma part del seu sistema immunològic. I, així, els progressos d'aquests darrers decennis han transformat una especialitat mèdica gairebé merament morfològica en quelcom molt més complex, tal com acaba de demostrar el recipiendari.

El discurs de Moragas és una bona mostra de la manera com la recerca i el coneixement cada cop més aprofundit dels aspectes estructurals i fisiopatològics ens permeten una comprensió de les més diverses síndromes nosològiques. Com recordaran els senyors acadèmics no fa gaire, en el seu discurs d'ingrés, la doctora Woessner plantejava una línia de raonament paral·lela a la que ens exposa avui Moragas. De la mateixa manera que els progressos incessants en les tècniques d'estudi de la citologia hematològica han permès una comprensió més clara de les hemopaties malignes, comprovem avui com també han estat les millores tècniques i la introducció de procediments fins fa poc impensables allò que ha determinat una més clara diferenciació de les malalties ampul·lars. I resulta ara evident que les alteracions morfològiques d'expressivitat primordialment cutània són moltes vegades la conseqüència de trastorns del sistema immunològic de l'organisme.

Moragas, com succeeix ara amb tants d'altres metges de casa nostra i de tot el món, va preveure clarament ja fa quaranta anys que el futur de la medicina anava pel camí de completar una excel·lent formació clínica amb l'aprenentatge de les noves tècniques de recerca i la seva aplicació a l'especialitat a què es dedicava. Per això em complau tant aquesta conjunció clínico-experimental que, sens dubte, és la que ha permès el progrés accelerat que estem vivint.

Per totes aquestes consideracions em permetrà el recipiendari, i comprendran els il·lustres senyors acadèmics, que les meves reflexions a partir d'ara obviïn el camp de la dermatologia i es dirigeixin a comentar altres aspectes com són l'estat de la recerca i el futur de la medicina o, si voleu, de la sanitat al nostre país.

Fa gairebé un parell d'anys, en la meva resposta al discurs d'ingrés a aquesta Reial Acadèmia pronunciat pel doctor Josep Esteve, ja m'ocupava de la importància de la recerca, especialment en el terreny de la indústria farmacèutica. En línies generals, pel que fa al conjunt de la recerca al nostre país, podríem afirmar que la situació continua essent més aviat precària: la despesa global encara no arriba ni a la meitat d'allò que hi esmerça el conjunt de països de la Comunitat Europea. En efecte, les darreres dades de què disposem del conjunt d'Espanya assenyalen una despesa de l'ordre del 0,9 % del PIB, mentre que a la CE ultrapassa el 2%. I, si considerem les xifres corresponents a Catalunya, la situació és encara menys satisfactòria atès que les darreres dades disponibles, corresponents al 1990, ens indiquen que els aproximadament 70.000 milions de pessetes invertits en recerca equivalen només al 0.67% del nostre PIB. Es a dir que el diferencial entre el conjunt d'Espanya i Catalunya, que l'any 1984 era de tretze centèsimes (0.50% contra 0.37%) s'ha incrementat fins a vint centèsimes (0.87% contra 0.67%). Els problemes pressupostaris del moment actual i la frenada que ha efectuat en aquest terreny l'Administració central després de gairebé deu anys de creixement sostingut no permeten ser molt optimistes a curt termini, tot i que la Generalitat ha emprès una política científica més decidida, que esperem que no tardi en donar els fruits esperats.

Certament, aquestes apreciacions globals admeten matisacions des de diversos punts de vista. Els progressos, durant els darrers anys, no han estat uniformes i m'és molt plaent poder afirmar que, pel que fa si més no a Catalunya, en el terreny de la bio-medicina ocupem una posició capdavantera. Diversos treballs ja havien posat en relleu la notable activitat investigadora dels centres assistencials catalans, fet que ha

estat àmpliament confirmat per un estudi efectuat recentment per Jordi Camí gràcies a una beca del FISSS.

En aquest estudi, «La producción científica española en Biomedicina y Salud. Un estudio a través del Science Citation Index (1986-1989)», es fa una anàlisi de la producció científica espanyola en biomedicina, publicada en les revistes internacionals indexades en el SCI en comparació a altres països del nostre entorn geogràfic, tot tenint en compte no solament indicadors quantitatius (nombre de treballs publicats) sinó també altres de qualitatius com pot ésser l'anomenat «factor d'impacte» de les revistes on han estat publicats. En aquest sentit, resulta molt satisfactori per al conjunt de la medicina catalana que les Facultats de Medicina de la Universitat de Barcelona i de la Universitat Autònoma de Barcelona siguin les capdavanteres de totes les de l'Estat en nombre de treballs publicats. I si considerem els resultats, pel que fa als centres hospitalaris, la situació no és menys favorable, atès que tres hospitals catalans es troben situats entre els quatre primers de la classificació: l'Hospital Clínic (1r), l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (3r), la Ciutat Sanitària de la Vall d'Hebron (4t). (La segona plaça és ocupada pel «Centro Especial Ramón y Cajal» de Madrid). Cal remarcar també que la llista no varia quan la producció absoluta d'articles científics és contemplada en funció del nombre de personal facultatiu i becari dels centres i en funció dels costos globals de personal.

Voldria fer notar que Camí també ha efectuat una anàlisi de les diferents àrees més productives de cada una de les institucions hospitalàries esmentades. Pel que fa a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau destaquen per la seva producció Dermatologia, Farmacologia i Farmàcia, Sistema cardiovascular, Radiologia i Medicina interna. No hi ha dubte, doncs, que Moragas i els seus col·laboradors han fet una contribució important a l'impuls que ha experimentat la medicina clínica i experimental que, con acabem de veure ocupa un lloc capdavanter en el nostre desplegament científico-tecnològic. Si som capaços de dur a terme esforços similars tant en el camp de la Biomedicina com en alguns altres igualment necessaris serà possible que en uns quants anys Catalunya passi a ocupar una posició digna en el conjunt de la recerca europea.

Un altre aspecte que m'agradaria comentar seguidament és el de les possibilitats que un progrés científico-tecnològic pot tenir i el de les eventuals conseqüències d'aquest progrés continuat. Parlant en termes generals no hi ha dubte que en els darrers decennis s'han produït en el món grans esdeveniments les conseqüències dels quals ens obliguen a replantejar estratègies i revisar plans d'actuació en camps molt diversos. Ja fa uns quants anys que el Club de Roma va fer públic el cèlebre informe que posava en dubte la possibilitat de poder suportar un creixement progressiu i accelerat durant gaires anys més.

En aquesta mateixa línia han aparegut no fa gaire dos estudis que abonen aquesta preocupació. Un d'ells intitulat «Beyond the limits» ha estat elaborat pels mateixos autors que, fa vint anys, van escriure l'informe al Club de Roma al qual abans em referia. El títol del treball actual és prou demostratiu: segons els autors (D. H. Meadows, D.L. Meadows i J. Randers, professors de New Hampshire els dos primers i destacat investigador noruec el segon) ja han estat ultrapassats alguns dels límits permissibles i, si persisteixen les tendències actuals, serà pràcticament inevitable que el segle XXI contempli un col·lapse total de la nostra civilització. Per tant, segons ells,

cal elegir entre un futur sostenible i el col·lapse. Indiquem de passada que els autors opinen que tot anant pel camí de la racionalització de l'ús dels recursos energètics i de la producció de contaminants encara resultaria possible aconseguir una societat sostenible.

Per la seva part, el propi Club de Roma ha elaborat, sota la direcció d'Alexander King –fins fa poc el seu President– i de Bertrand Schneider –secretari– un informe actualitzat amb el títol «The first global revolution». La lectura d'aquest llibre –que m'atreveixo a recomanar a tots els companys acadèmics– ens dóna una idea molt clara –i també molt preocupant– de la situació del nostre planeta en el moment actual, tot insistint en els perills que amenacen el nostre devenir i en quines són les mesures que caldria prendre per evitar aquest futur incert. L'estudi analitza allò que en diu la «problemàtica» actual del món en considerar aspectes tan diversos, a primera vista, com puguin ser la demografia, tan irregular i desequilibrada, que comporta un creixement excessiu de la població en determinades àrees geogràfiques, els problèmes medio-ambientals que comporta la creixent contaminació generalitzada, i els grans canvis geo-polítics i sòcio-culturals que s'han produït aquestes darreres dècades. Ara, el Club de Roma al costat d'aquesta problemàtica planteja un projecte d'alternativa que anomena la «resolútica» i que constitueix el conjunt de mesures que caldria que prenguessin els diferents governs per tal d'eludir o, si més no, atemperar tots aquests perills que ens amenacen.

Evidentment, no és ara el moment d'entrar a considerar en detall aquestes propostes. Em limitaré a assenyalar que postulen la reconversió de l'economia militar, que ha imperat fins fa ben poc, en una economia civil, el prendre les mesures necessàries per tal d'evitar un increment significatiu de l'escalfament de la Terra, l'estalvi de les fonts d'energia natural i la seva administració assenyada, l'emprendre una sèrie d'accions contra les desigualtats i, entre d'altres, fer un esforç molt gran en el terreny de l'educació. Es evident que si volem que el món progressi cal que tots ens formem i siguem capaços d'adonar-nos de quins són els grans problemes que ens planteja el futur. En definitiva, cal que tinguem ben clar que el progrés també haurà de ser limitat i, en tot cas, sostenible si no volem que, no ja nosaltres, sinó les generacions immediates, es trobin amb un món abocat a la ruïna, a conseqüència d'un aparent progrés accelerat i suïcida lligat a un consumisme desfermat.

I en aquesta panoràmica més aviat preocupant, què podem esperar des d'un punt de vista sanitari? Crec que podem contemplar els eventuals problemes que això comporti des d'un doble vessant: la influència del progrés general i desenfrenat del món sobre la salut pública i les conseqüències que, a mig i a llarg termini, pugui comportar el progrés estrictament sanitari.

Fins ara, i en termes generals, sembla ben poc discutible que el progrés científico-tècnic ha influït de manera molt positiva en l'estat de salut de la població dels països més desenvolupats. Les perspectives de vida útil han millorat d'una manera notòria, la qualitat de vida també i els sofriments a causa de les malalties han estat considerablement aminorats. Però entenc que si es desoeixen els consells del Club de Roma tant la inevitable degradació ambiental com la progressiva insuficiència de recursos alimentaris repercutiria de manera molt desfavorable sobre la salut. De la mateixa manera és evident l'extraordinària importància que han tingut en l'estat de salut de la

humanitat, per exemple, la creixent disponibilitat de recursos alimentaris i els progressos tècnics que han permès el tractament de les aigües de consum o residuals. Sens dubte, doncs, el desequilibri entre creixement demogràfic i disponibilitat d'aliments i/o el deteriorament progressiu de les condicions medio-ambientals es deixarien sentir de manera molt notable. Des d'aquest punt de vista sembla evident que, també per motius estrictament sanitaris, cal apostar per una societat sostenible tal com postulen Meadows i col·laboradors i el propi Club de Roma en el seu darrer informe.

Ara, al costat dels perills que comporta el consumisme desenfrenat, em sembla evident que el propi progrés mèdic ens pot conduir a una situació perillosa o, si més no, autolimitant. En primer lloc, cal considerar el creixement imparable de la despesa sanitària que als Estats Units, per exemple, ja ha ultrapassat el 12% del seu producte interior brut. Els governs de tots els països estan profundament preocupats per la factura de la sanitat que, si continua creixent, arribarà a ser literalment insostenible des del punt de vista econòmic. Cal tenir en compte que no solament la sofisticació de l'assistència sanitària comporta despeses cada cop més elevades, sinó que una de les seves principals conseqüències és que s'aconsegueixi cada cop més sovint que la vida es prolongui més enllà del que era previsible no fa pas gaires anys. Aquest increment de la població vella o malalta o bé, com sovint succeeix, vella i malalta a la vegada, contribueix d'una manera destacada a incrementar la despesa sanitària. I si a aquesta situació afegiu el descens de la natalitat, radical a casa nostra per desgràcia, anem a parar a una modificació de l'anomenada piràmide d'edats que, si les coses segueixen així després de convertir-se en un cilindre, podria acabar tornant a ser una piràmide però aquesta vegada amb la base a dalt i el vèrtex a sota...

Certament, és ben difícil i arriscat pronosticar què passarà, per exemple, dintre cinquanta anys, bé que em sembla evident que, en el terreny sanitari, s'imposa també la introducció del concepte de desenvolupament sostenible que, no ho oblidem, serà sempre condicionat per l'evolució global del món. Penso que, en tot cas, aquest és un tema digne d'una reflexió molt més aprofundida que, sens dubte, seria bo que aquesta Reial Acadèmia fes en un futur pròxim.

I penso també, i amb això acabo, que el recipiendari que a més de ser un clínic i un investigador de gran categoria és una personalitat amb una sòlida formació general i humanística pot participar eficaçment en les nostres tasques. Per tot això, senyor President, us prego que vulgueu procedir a sancionar l'ingrés del doctor Josep Maria Moragas a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

Moltes gràcies.