

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Diagnóstico de enfermedades ampollares subepidérmicas autoinmunes

Diagnosis of autoimmune subepidermal bullous dermatosis

Mónica Beatriz Di Milia¹, Marcelo Gabriel Label², Luciana Cabral Campana³

RESUMEN

Existe una gran superposición clínica, histológica e inmunológica entre las enfermedades ampollares subepidérmicas autoinmunes (EASA). El conocimiento molecular de la unión dermoepidérmica es básico para comprender este grupo de patologías. Los estudios inmunológicos son absolutamente imprescindibles para el diagnóstico de este grupo heterogéneo de enfermedades; a pesar de ello, no han hecho más que incrementar la sensación de inmenso desconocimiento que se tiene

cuando se profundiza acerca de las EASA. En la práctica ocurre que casos clínicamente sospechosos de un tipo de EASA se corresponden inmunológicamente con otro. En este trabajo intentaremos clarificar algunos conceptos y brindar claves diagnósticas.

Palabras clave: enfermedades ampollares autoinmunes subepidérmicas, diagnóstico, ampollas.

Dermatol. Argent. 2024; 30(1): 02-10

ABSTRACT

There is a large clinical, histological and immunological overlap between subepidermal autoimmune bullous diseases (SABD). The molecular knowledge of the dermoepidermal junction is basic to understanding this group of pathologies. Immunological studies are absolutely essential for the diagnosis of this heterogeneous group of diseases. In spite of everything, immunological studies have only increased the feeling

of immense ignorance that people have when delving into SABD. In practice, clinically suspected cases of one type of SABD correspond immunologically to another. We are going to try to clarify some concepts and give the diagnostic keys.

Key words: subepidermal autoimmune bullous disease, diagnostic, blisters.

Dermatol. Argent. 2024; 30(1): 02-10

¹ Médica del Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes

² Médico Emérito, Consultor de la División de Dermatología

³ Médica de Planta a cargo del Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes
División de Dermatología, Hospital Ramos Mejía,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Mónica Beatriz Di Milia

E-mail: dramonicadimilia@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 27/2/2024

Fecha de trabajo aceptado: 21/3/2024

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Este grupo heterogéneo de enfermedades ampollares subepidérmicas autoinmunes (EASA) clínicamente se caracteriza por ampollas tensas (Foto 1); de estas, la más frecuente es el penfigoide ampollar (PA), pero con semejanzas clínicas e histológicas con otras entidades (Tabla)^{1,2}.

La zona de la membrana basal (ZMB) es una estructura molecular compleja, formada por los queratinocitos basales, la membrana basal epidérmica y los ápices de las papilas dérmicas (Figura 1). Es una zona altamente especializada, con múltiples funciones, y la adhesión entre la epidermis y la dermis es una de ellas.

Este cometido se altera cuando se produce una respuesta autoinmune con autoanticuerpos (aAcs) contra determinadas moléculas de la ZMB, lo que da como resultado la formación de ampollas por despegamiento dermoepidérmico.

Entre estas superposiciones clínicas, histológicas e inmunológicas que se atribuyen a la expansión de epítipo, existe la exposición de un determinado antígeno previamente “secuestrado” que responde con una respuesta autoinmune. Los estudios inmunológicos resultan hoy en día absolutamente imprescindibles para el diagnóstico de este grupo de enfermedades¹.

Denominación	Clases de inmunoglobulinas y/o complemento	Autoantígenos	
Penfigoides y sus variantes			
Penfigoide ampollar (PA) arquetípico	IgG	BP230, BP180 (dominio NC16a)	
PA localizado	IgG, C3	BP180	
PA nodular	IgG, C3	BP180, etc.	
PA vegetante	IgG, C3	BP180, etc.	
PA eccema <i>like</i>	IgG, C3	BP180, etc.	
PA vesicular	IgG, C3	BP180, etc.	
PA dishidriforme	IgG, C3	BP180, etc.	
PA inducido por drogas	IgG, C3	BP180	
Liquen plano penfigoide	IgG, C3	BP230, BP180 (dominio NC16a)	
PA antilaminina p200	IgG, C3	Cadena de 200kD de las lamininas	
Penfigoide gestacional (antes herpes gestacional)	IgG	BP180 (dominio NC16a)	
Penfigoides de las mucosas (PMM) y subtipos			
Por el blanco antigénico	PMM anti-180	IgG, C3, IgA	BP180 (dominio terminal)
	PMM antilaminina 332	IgG	Laminina 332
	PMM anti-p200	IgA/IgG	p200 (laminina cadena γ 1)
Por la clínica	PMM ocular puro	IgG, IgA, C3	Integrina 332 cadena β 4
	PMM oral	IgG, IgA, C3	Integrina 332 cadena α 6
Epidermólisis ampollar adquirida	IgG, C3	Colágeno VII (fibras de anclaje)	
Lupus eritematoso ampollar	IgG, C3	Colágeno VII (fibras de anclaje)	
Dermatitis a IgA lineal			
Tipo lámina lúcida	IgA, C3	BP180 (97/120kD)	
Tipo sublámina densa	IgA, C3	Colágeno VII	
Dermatitis herpetiforme	IgA granular, C3	eTg3, Tg2 (endomisio)	

Tabla: Enfermedades ampollares autoinmunes dermoepidérmicas. Clases de inmunoglobulinas y autoantígenos de las enfermedades penfigoides. Adaptado de referencia 2.

Métodos diagnósticos

Los objetivos en el diagnóstico de las EASA son: 1) distinguir las EASA de otras enfermedades ampollares hereditarias, infecciosas o por otros mecanismos inmunológicos; 2) diferenciarlas entre ellas; 3) monitorizar el curso, detectar brotes y ajustar el tratamiento³.

Histopatología

La biopsia para hematoxilina eosina (HE) se coloca en formol 10% y debe realizarse en el borde de la ampolla para visualizar el sitio de despegamiento. Se aconseja no biopsiar ampollas enteras. En la histopatología (HP), el despegamiento subepidérmico presenta una ampolla cuyo techo es la epidermis y el piso, la dermis. El infiltrado inflamatorio es de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y pueden predominar los neutrófilos o eosinófilos (Foto 2)^{1,4}.

Inmunohistoquímica

Se puede realizar una tinción de alguna proteína conocida y visualizar el sitio de despegamiento patológico. El colágeno IV es el más utilizado; se ubica entre el colágeno VII y la laminina, y permite diferenciar en-

tre la epidermólisis ampollar adquirida (EAA) y el penfigoide anti-p200. La ventaja de este método es que puede realizarse en muestras ya fijadas en formol^{5,6}.

Inmunofluorescencia

El objetivo de la inmunofluorescencia (IF) es detectar la presencia de aAcs en la ZMB.

Detección de depósitos autoinmunes en la piel

Inmunofluorescencia directa

La inmunofluorescencia directa (IFD) permite detectar los depósitos de inmunorreagentes (IgG, IgM, IgA y C3) y determinar si es epidérmica, en la ZMB, o dérmica con un patrón de disposición lineal o granular.

La elección del sitio de la toma de la biopsia es clave para el diagnóstico. La misma debe realizarse perilesional con un *punch* de biopsia inferior a 3 mm. El sitio de la toma también puede influir, siendo por ejemplo poco aconsejable la toma de las piernas para el PA y elegir las áreas menos traumáticas en el penfigoide de las membranas mucosas (PMM). La muestra se coloca

en solución fisiológica y se transporta en frío entre 4 a 0 °C. Una vez en el laboratorio, la muestra se corta en criostato intentando que los cortes no superen los 4 µm de grosor; luego son cubiertos con una solución que contiene anticuerpos (Acs) anti-inmunoglobulinas humanas marcados con fluorocromos. El más usado es el isotiocianato de fluoresceína (FITC) que emite fluorescencia verde y, en segundo lugar, la rodamina de color rojo^{3,7} (Figura 2).

Técnica de *salt-split*

Permite la separación dermoepidérmica. La biopsia se coloca en un envase con cloruro de sodio 1 molar frío durante 48 a 72 horas (incubación). Esta solución provoca la separación (clivaje) dermoepidérmica a nivel de la lámina lúcida (Figura 3).

Técnicas para detectar anticuerpos en suero u otros fluidos

Inmunofluorescencia indirecta

La inmunofluorescencia indirecta (IFI) detecta los Acs circulantes y permite estimar su concentración mediante diluciones seriadas. Se utilizan diferentes sustratos antigénicos (piel humana clínicamente sana, esófago de mono, esófago de conejo, etc.).

Se extraen de 5 a 10 ml de sangre venosa del paciente y luego se separa el suero, el cual se vierte sobre el sustrato (tejido con epitelio plano estratificado) dejándolo aproximadamente 30 minutos (incubación). Después del lavado en *buffer* salino (PBS), se incuba con anti-inmunoglobulina humana marcada con un fluorocromo (segunda incubación), se vuelve a lavar en PBS, se seca y, por último, se procede a su observación en un microscopio con lámpara fluorescente (Figura 4).

Patrones dentados en U o N en cortes finos

En ocasiones, cuando se emplean cortes muy finos, en la IFI se puede observar que los depósitos en la ZMB tienen un aspecto dentado o serrado que se puede notar como una letra “N” o “U”. El patrón dentado tipo N se observa cuando la ampolla se originó por encima de la lámina densa por aAcs contra componentes del hemidesmosoma, p. ej., PA, penfigoide gestacional, algunos penfigoides de las mucosas, penfigoide anti-p200 y penfigoide antilaminina 332, y el patrón serrado en U en enfermedades donde el autoanticuerpo se une a antígenos (Ags) ubicados en la sublámina, como aAcs contra el colágeno VII (COL7) de la EAA y lupus eritematoso sistémico ampollar (LESA)⁸⁻¹⁰.

Ensayo por inmunoadsorción ligada a enzimas

La prueba de ELISA es un método práctico y de fácil realización, pero no presenta resultados concluyentes para las enfermedades de la ZMB, lo que plantea la necesidad de utilizar las técnicas de inmunotransferencia en los casos de mayor dificultad diagnóstica.

La prueba de ELISA disponible actualmente permite detectar cinco moléculas: desmogleína 1 y 3, BP180, BP230 y colágeno VII (Figura 5)^{4,7,11}.

Inmunotransferencia o electroinmunotransferencia (*Western blot*)

Con esta técnica, en el estudio de pacientes con EASA, las proteínas que forman parte del epitelio plano estratificado y la ZMB se separan por su peso y transfieren a un soporte sólido para luego enfrentarlas al suero del paciente y determinar si tiene Acs contra alguna de ellas (Figura 6).

La desventaja del *immunoblot* es que al tener que desnaturalizar las proteínas, se pierden puntos de unión antígeno-anticuerpo denominados epítomos conformacionales. Esta técnica tiene una baja sensibilidad y aumenta el número de falsos negativos^{1,8}.

Inmunoprecipitación

Esta técnica no desnaturaliza las proteínas, pero es más compleja y lenta que el *immunoblot* y, por lo tanto, se usa fundamentalmente para investigación.

Microscopia electrónica

Es una técnica lenta y complicada que no aporta ventajas en el diagnóstico de las EASA porque no brinda información sobre la composición de los depósitos autoinmunes¹.

Penfigoide ampollar

El PA es el más frecuente de las EASA. En la HP la ampolla subepidérmica se acompaña de infiltrado inflamatorio con predominio eosinofílico. La IFD es el *gold standard* y el primer paso para el diagnóstico; evidencia depósitos lineales de IgG y C3 en la ZMB en aproximadamente el 90% de los pacientes. Los falsos negativos pueden darse por niveles de Acs no detectables en los inicios de la patología, presentación de otros antígenos no reactivos al anti-IgG y también en pacientes con otra subclase de IgG. Cuando la sospecha clínica es alta, se aconseja repetir una segunda biopsia¹.

Con la técnica de *salt-split*, los aAcs se unen al techo (lado epidérmico) de esta ampolla, sitio donde se ubican sus blancos antigénicos. Este hallazgo es útil para diferenciarlo de otras entidades de la ZMB, como

la EAA donde los Acs impactan en la base (lado dérmico) de la ampolla^{1,8,12}.

Con técnicas de inmunohistoquímica contra el colágeno IV y la laminina se puede observar que estos componentes se encuentran en el piso de la ampolla.

La IFI es positiva en aproximadamente un 70% de los casos. Generalmente, entre un 60-80% son IgG, con menor frecuencia IgA e IgE. Los Acs IgE dirigidos a BP230 se pueden identificar en 38-68% de los pacientes con PA, sin embargo, el valor diagnóstico y patogénico de la IgE anti-BP230 aún no es concluyente¹³.

El Ag principal del PA es el BP180. La mayoría de los aAcs se dirige al dominio no colagenasa 16a del mismo (BP180 NC16a).

El papel patogénico de los Acs contra BP180 en esta entidad está ampliamente demostrado; sin embargo, el de los Acs contra BP230 no está del todo dilucidado y se postula que aparecerían como resultado del fenómeno de dispersión de epítomos.

Los *kit* comerciales de ELISA detectan BP180 NC16a y 230. Esta técnica no sería utilizada como la única herramienta ya que su sensibilidad es del 54% para BP180 y del 48% para BP230. Combinados, la misma aumenta al 66%. La especificidad se ubica en un 94% para BP180 y en un 89% para BP230.

La técnica de *immunoblot* tiene una sensibilidad del 60-100% mayormente dirigida a BP180, pero la especificidad es muy baja por lo que no se recomienda para su diagnóstico^{1,4,7,8,12}.

Penfigoide gestacional

El penfigoide gestacional (PG) ocurre en el embarazo por una reacción cruzada de los aAcs de la clase IgG contra BP180 placentarios, específicamente el dominio NC16a, y rara vez contra los BP230. Ocurre durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, con remisión completa luego del parto. Las lesiones urticarianas y las ampollas subepidérmicas se caracterizan en la HP por un marcado edema papilar e infiltrado inflamatorio con abundantes eosinófilos. La IFD es el *gold standard* y muestra depósito lineal de C3 en la ZMB en aproximadamente el 100% de los casos, y algo menor para IgG. La IFI, ELISA e *immunoblot* son menos sensibles y específicos de acuerdo a varias series estudiadas¹³⁻¹⁶.

Liquen plano penfigoide

El liquen plano penfigoide (LPP) se caracteriza por ampollas tensas y liquen plano (LP). El mecanismo de formación de la ampolla es por aAcs dirigidos contra el BP180 a diferencia del liquen plano ampollar que es por degeneración hidrópica (inmunidad celular).

La HP muestra el despegamiento subepidérmico con infiltrado inflamatorio con eosinófilos, y en las lesiones de LP, acantosis irregular en “dientes de sierra”, degeneración vacuolar, presencia de células apoptóticas, e infiltrado subepidérmico en banda compuesto por linfocitos e histiocitos (característico del LP).

La IFD permite detectar, en las muestras obtenidas de piel sana perilesional de ampollas, depósitos lineales de IgG y C3. Con la técnica de *salt-split*, los aAcs se unen en el techo y con la técnica de ELISA en suero del paciente se detectan anti-BP180. En tanto que en las muestras de pápulas de liquen plano, se observan acúmulos globulares de IgM característicos de las reacciones liquenoides^{1,17,18}.

Penfigoide de las mucosas

El penfigoide de las mucosas (PMM; antes llamado cicatrizal o mucosinequante) representa un grupo heterogéneo de enfermedades ampollares autoinmunes inflamatorias y crónicas, que compromete principalmente las mucosas (oral, ocular, faríngea, nasal, esofágica, laríngea y anogenital) y, con menor frecuencia, la piel, con tendencia a la formación de cicatrices¹⁹.

Ante la sospecha clínica es necesario el estudio histopatológico y la IFD para arribar al diagnóstico. En la HP las ampollas subepidérmicas se encuentran asociadas a un infiltrado variable. Al inicio predominan los neutrófilos, incluso en microabscesos papilares; posteriormente los eosinófilos y en las lesiones más antiguas, linfocitos y lesiones cicatrizales en la dermis.

La IFD detecta el depósito lineal IgG, IgA y/o C3 en la ZMB. En un alto porcentaje es negativa, sobre todo cuando la localización es ocular, siendo menester repetirla. La IFI detecta aAcs en un bajo porcentaje de los pacientes. Con la técnica de *salt-split*, la fluorescencia puede ser en el techo, en el piso o en ambos, según los blancos antigénicos involucrados (BP180, BP230, laminina 332, integrina $\alpha 6 \beta 4$, colágeno VII, entre otros). Los *kit* de ELISA comercialmente disponibles en la actualidad detectan solo algunos de los Acs involucrados en el PMM, siendo complementaria de la IF.

Con *immunoblot* se puede detectar el aAc anti-laminina 332, pero no con ELISA¹⁹⁻²³.

Epidermólisis ampollar adquirida

La epidermólisis ampollar adquirida (EAA) es una rara enfermedad ampollar subepidérmica y crónica, caracterizada por aAcs dirigidos al colágeno VII. En la HP podemos observar la ampolla subepidérmica, con o sin infiltrado a predominio neutrofílico.

La IFD presenta depósitos de IgG y/o C3 con patrón lineal en la ZMB, a veces puede haber IgA y/o

IgM. Con cortes finos, se pueden observar patrones en U o dientes de sierra, como se mencionó anteriormente. La IFI muestra depósitos de IgG a títulos bajos. Con la técnica de *salt-split*, los inmunorreactantes impactan del lado dérmico (piso).

Con técnicas de inmunohistoquímica contra el colágeno IV y la laminina, estos se ubican en el techo de la ampolla. Con ELISA, la reactividad es al colágeno VII^{23,24}.

Lupus eritematoso sistémico ampollar

El lupus eritematoso sistémico ampollar (LESA) es una manifestación infrecuente del lupus eritematoso sistémico (LES) causada por aAcs contra el colágeno VII y otros componentes de la ZMB. Los pacientes deben cumplir criterios de LES.

La HP presenta ampollas subepidérmicas con infiltrado a predominio neutrofílico. Con tinción de azul alciano se puede observar incremento de mucina.

Todas las técnicas de inmunohistoquímica son indistinguibles de la EAA ya que los aAcs se dirigen contra el mismo blanco: el colágeno VII^{24,25}.

Penfigoide antilaminina p200

Clínicamente puede simular otras dermatosis ampollares autoinmunes. Mediante la IF con técnica de *salt-split* se observan los inmunorreactantes en el piso de la ampolla (lado dérmico).

El diagnóstico se confirma mediante *immunoblot*, una técnica en la que el suero reacciona contra la proteína de 200 kDa; es compleja y poco accesible, no disponible en la Argentina. Se puede realizar inmunohistoquímica marcando el colágeno IV; es un procedimiento sencillo y disponible que se realiza sobre

tacos de biopsia. Se observa la tinción en el suelo de la ampolla diferenciándolo de la EAA y del LESA, que lo hace en el techo²⁶⁻²⁸.

Dermatosis a IgA lineal

En la HP se observa la ampolla subepidérmica con infiltrado de neutrófilos en la dermis papilar. La IFD detecta depósitos de IgA con disposición lineal siguiendo la ZMB y debe solicitarse la técnica de *salt-split*; se puede observar depósito epidérmico (techo) que es más frecuente, o dérmico (piso) o en ambos, debido a su heterogeneidad antigénica. La mayoría de los pacientes con dermatosis a IgA lineal (DIAL) desarrolla aAcs de tipo IgA contra BP180 (o BPAG2). La región NC16a es el sitio inmunodominante, con mayor cantidad de epítomos. Hay otros Ags involucrados: laminina 331 cadena γ 1, BPAG1 o BP230, LAD-285, colágeno VII^{24,29}.

Dermatitis herpetiforme

La dermatitis herpetiforme (DH) es una enfermedad ampollar autoinmune causada por la reacción autoinmune al gluten. En la HP es característico el infiltrado de neutrófilos en los vértices de las papilas y la ampolla por despegamiento dermoepidérmico. La IFD muestra un patrón granular de IgA en la dermis papilar, siendo patognomónico. Tiene una sensibilidad y especificidad del 90%.

Las serologías solicitadas son aAc IgA antitransglutaminasa tisular (anti-TGt o Tg2) por ELISA, y aAc IgA antiendomiso por IFI usando como sustrato esófago de mono y aAc antipeptidos deamidados de la gliadina (PDG)^{1,30}.



FOTO 1: Ampollas tensas con contenido citrino.

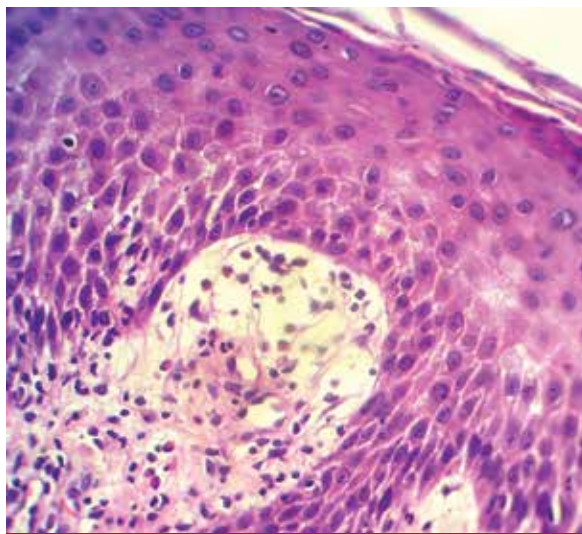


FOTO 2: Ampolla subepidérmica con infiltrado eosinofílico (HyE, 40X).

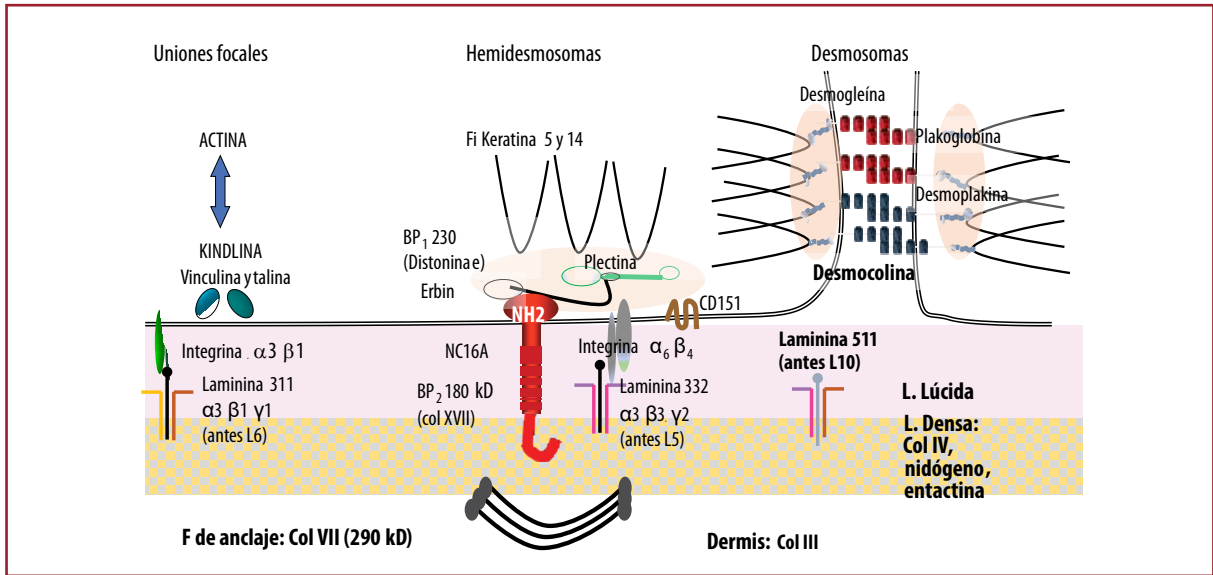


Figura 1: Esquema de la zona membrana basal.

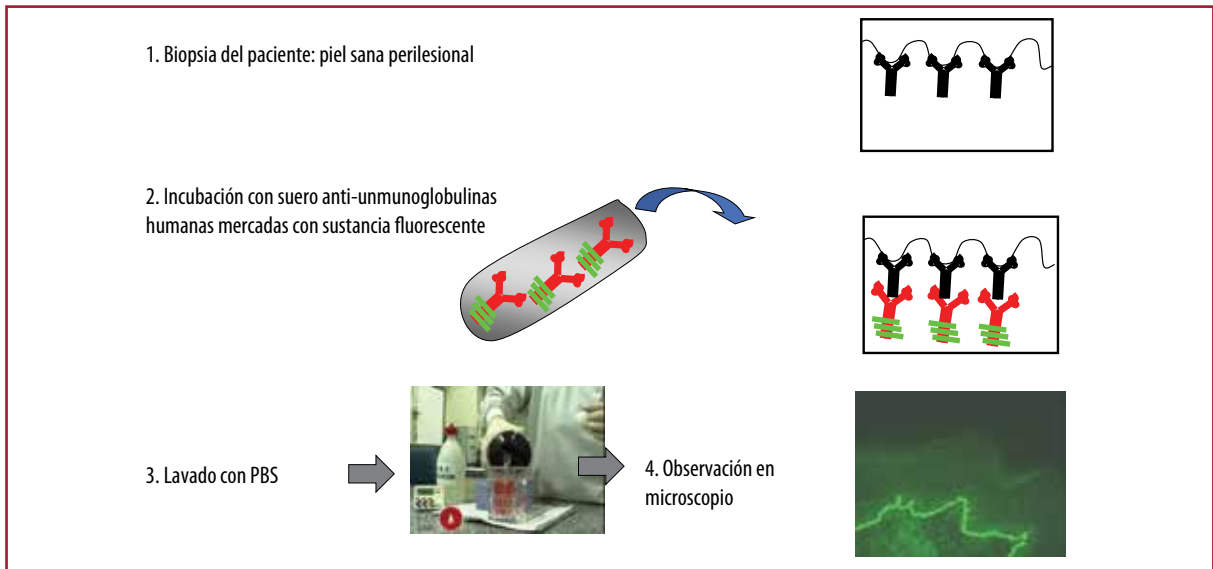


Figura 2: Esquema de la técnica de inmunofluorescencia directa.

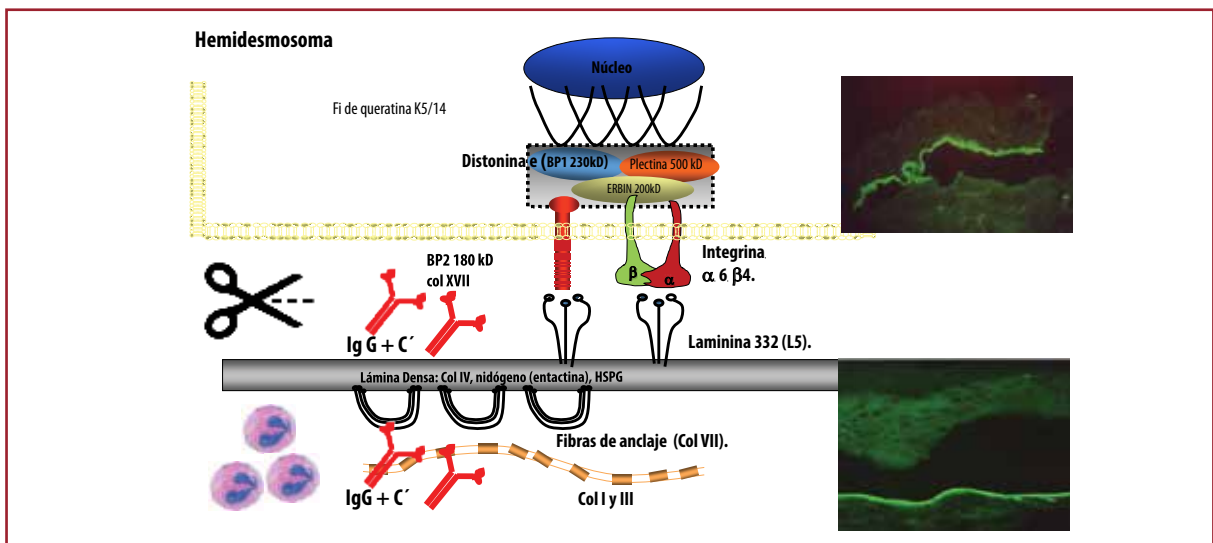


Figura 3: Esquema de inmunofluorescencia con técnica de salt-split.

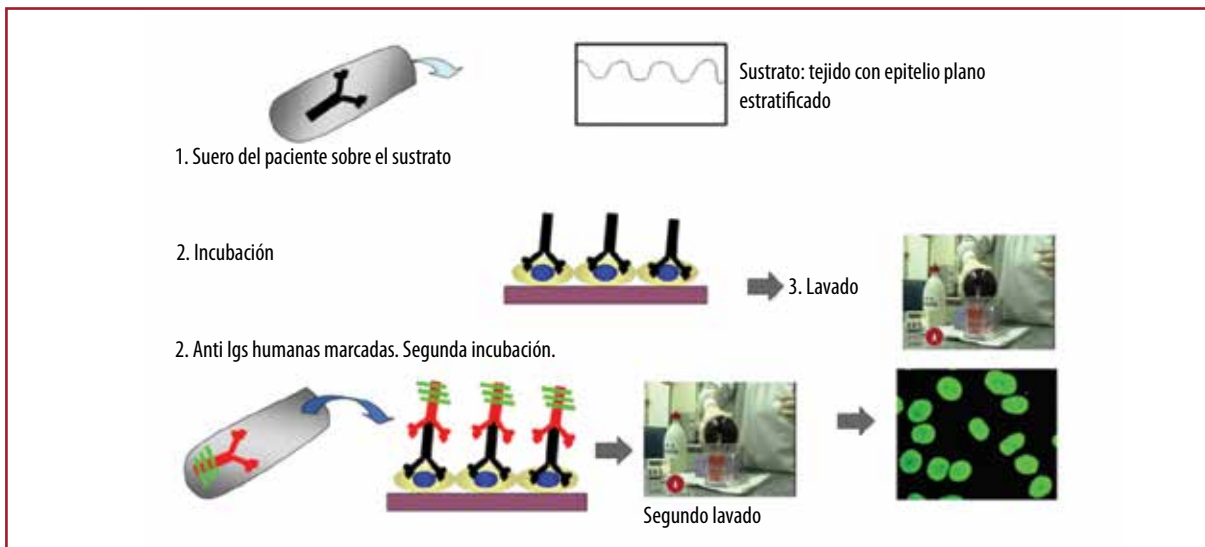


Figura 4: Esquema de técnica de inmunofluorescencia indirecta.

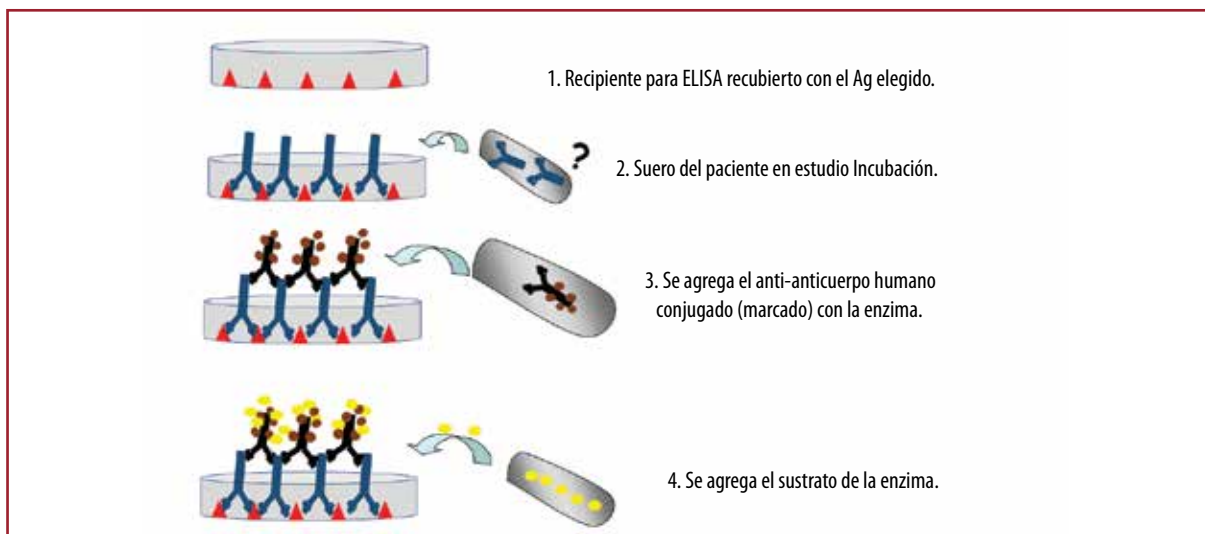


Figura 5: Esquema de técnica de ELISA.

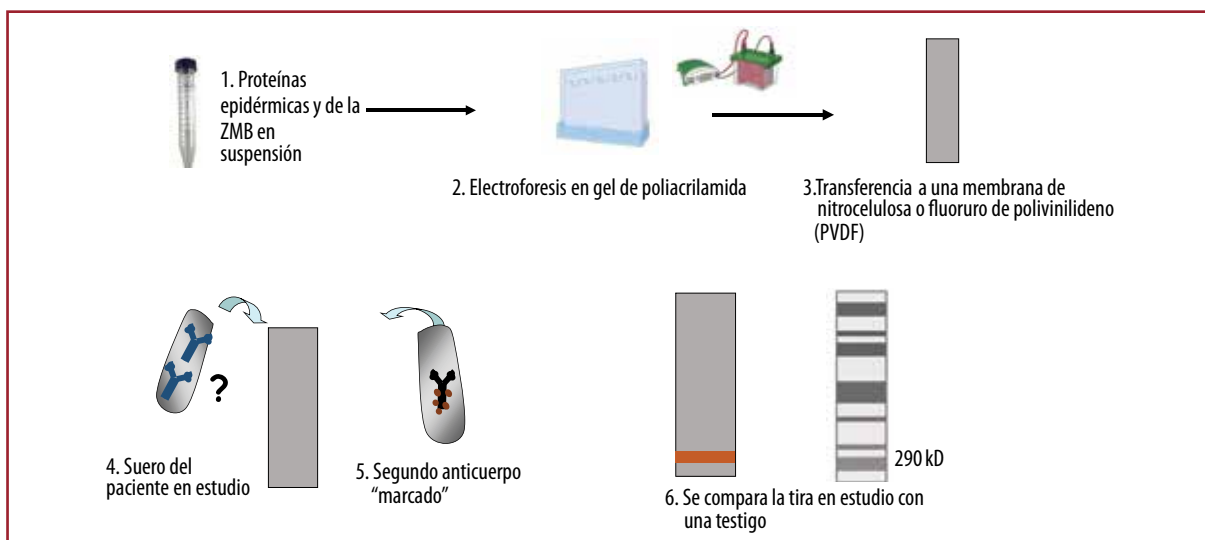


Figura 6: Esquema de técnica de Western Blot.

CONCLUSIÓN

Las enfermedades ampollares autoinmunes son un grupo complejo de patologías. Por la similitud clínico-patológica, actualmente se aconseja fuertemente

pedir los estudios complementarios que correspondan a fin de arribar a un diagnóstico certero y brindar el tratamiento más apropiado.

BIBLIOGRAFÍA

- Olivares L, Maronna E, Forero O, Roquel L, et al. Abordajes fisiopatogénicos y diagnósticos. En: Forero O, Candiz ME, Olivares L. Dermatitis ampollares autoinmunes. Haga su diagnóstico. 1° Ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: *Journal* 2022;1-51.
- Hashimoto T, Qian H, Ishii N, Nakama T, et al. Classification and antigen molecules of autoimmune bullous diseases. *Biomolecules*. 2023;13:703.
- Label MG. Técnicas de inmunofluorescencia directas e indirectas aplicadas a la dermatología. Tesis de Doctorado, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires; 1989.
- Forero OL, Candiz ME, Fernández-Bussy R, Dickson C, et al. Guías de manejo de penfigoide ampollar 2021 [en línea]. Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología, 2021;1. Disponible en: <<https://sad.org.ar/wpcontent/uploads/2021/09/Guias-de-manejo-de-PA.pdf>> [Consultado febrero 2024].
- El-Domyati M, Abdel-Wahab H, Ahmad H. Immunohistochemical localization of basement membrane laminin 5 and collagen IV in adult linear IgA disease. *Int J Dermatol*. 2015;54:922-928.
- Yenamandra VK, Bhari N, Ray SB, Sreenivas V, et al. Diagnosis of inherited epidermolysis bullous in resource-limited settings: immunohistochemistry revisited. *Dermatology*. 2017;233:326-332.
- Candiz ME, Forero O, Olivares L, Muñoz del Toro M, et al. Diagnóstico serológico de patologías ampollares autoinmunitarias. *Dermatol Argent*. 2018;24:177-184.
- Harrell J, Rubio XB, Nielson C, Hsu S, et al. Advances in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Clinics in Dermatology*. 2019;37:692-712.
- Holtsche MM, van Beek N, Künstner A, Busch H, et al. Diagnostic value and practicability of serration pattern analysis by direct immunofluorescence microscopy in pemphigoid diseases. *Acta Derm Venereol*. 2021;101:adv00410.
- Koga H, Prost-Squarcioni C, Iwata H, Jonkman MIF, et al. Epidermolysis bullous acquisita: The 2019 Update. *Front Med (Lausanne)*. 2019;5:362.
- Sernicola A, Russo I, Saponeri A, Alaibac M, et al. Biochip detection of BP180 autoantibodies in blister fluid for the serodiagnosis of bullous pemphigoid. A pilot study. *Medicine*. 2019;98:e14514.
- Patel MP, Jones VA, Murray TN, Amber KT. A review comparing international guidelines for the management of bullous pemphigoid, pemphigoid gestationis, mucous membrane pemphigoid, and epidermolysis bullous acquisita. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:557-565.
- Shih YC, Yuan H, Shen J, Zheng J, et al. BP230 IgE autoantibodies in topical-steroid-resistant bullous pemphigoid. *J Dermatol*. 2021;48:1372-1380.
- Madera-Guzmán M, Hirigoity MB, Kim H, Alduncin J, et al. Penfigoide gestacional. *Rev Argent Dermatol*. 2020;101:51-60.
- Alarcón PD, Alarcón AF, Alarcón CR, Aravena FF, et al. Penfigoide del embarazo: a propósito de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Chil Dermatol*. 2011;27:62-70.
- Uceda ME, Guillén M. Dermatitis del embarazo. A propósito de un caso. *Semergen*. 2014;40:e8-13.
- De Diego MC, Eimer L, Suar L, Marchese ML, et al. Liquefactive planar pemphigoid: piense en liqúen plano penfigoide. *Dermatol Argent*. 2013;19:286-288.
- Hübner F, Langan EA, Recke A. Lichen planus pemphigoides: from lichenoid inflammation to autoantibody-mediated blistering. *Front Immunol*. 2019;10:1389.
- Kuperman-Wilder L, Bordón MP, Cilio AM, Cabral-Campana L, et al. Penfigoide de las mucosas a lo largo de los años en nuestro Servicio. *Dermatol Argent*. 2021;27:155-160.
- Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti S, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology. Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1750-1764.
- Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, Lamberts A, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology. Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1926-1948.
- Du G, Patzelt S, van Beek N, Schmidt E. Mucous membrane pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2022;21:103036.
- Kamaguchi M, Iwata H. The diagnosis and blistering mechanisms of mucous membrane pemphigoid. *Front Immunol*. 2019;10:1-8.
- Pérez DL, Forero OL, Olivares L, Candiz ME. Dermatitis ampollares subepidérmicas neutrofílicas. *Dermatol Argent*. 2016;22:171-182.
- González-Naranjo AL, Vázquez-Duque GM, Restrepo-Escobar M. Enfermedad ampollosa en el lupus eritematoso sistémico. *latreia* [en línea] 2012;25:229-239 [Consultado febrero 2024]. ISSN:0121-0793. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180523371006>.
- Ginzburg K, Forero O, Candiz ME, Maronna E, et al. Penfigoide anti-p200: ¿enfermedad poco frecuente o subdiagnosticada? *Dermatol Argent*. 2022;28:25-29.
- Holtsche MM, Goletz S, Zillikens D. Anti-p200-pemphigoid. *Hautarzt*. 2019;70:271-276.
- Kridin K, Ahmed AR. Anti-p200 pemphigoid: a systematic review. *Front Immunol*. 2019;10:2466.
- Merenzon S, Di Milia MB, Cabral-Campana L, Dickson C, et al. Estudio retrospectivo de 10 pacientes adultos con enfermedad ampollar autoinmune por inmunoglobulina A línea. *Dermatol Argent*. 2023;29:113-119.
- Antiga E, Maglie R, Quintarelli L, Verdelli A, et al. Dermatitis herpetiforme: novel perspectives. *Front Immunol*. 2019;10:1290.

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

1) *Las enfermedades ampollares subepidérmicas se caracterizan por:*

- A- Ampollas de formación por acantólisis y depósitos de Dg 1 y 3 en la membrana basal.
- B- Ampollas de formación por despegamiento dermoepidérmico y depósitos de IgA en la unión dermoepidérmica (UDE).
- C- Ampollas de formación por despegamiento dermoepidérmico y depósitos en la UDE de IgG y/o IgA y/o C3.
- D- Ampollas flácidas de formación por despegamiento dermoepidérmico y depósitos en la UDE de IgG y/o IgA y/o C3.

2) *El infiltrado que acompaña a las enfermedades ampollares subepidérmicas es:*

- A- Predominantemente eosinofílico.
- B- Eosinofílico y neutrofílico.
- C- Predominantemente neutrofílico.
- D- No se acompaña de infiltrado.

3) *La dermatitis herpetiforme se caracteriza por:*

- A- IFD depósito de IgA en la ZMB.
- B- IFD depósito lineal en la ZMB.
- C- IFD depósito de IgA granular en los ápices de las papilas dérmicas.
- D- IFD depósito de IgG granular en los ápices de las papilas dérmicas.

4) *Marque la opción correcta:*

- A- El PA es la patología más frecuente de las enfermedades ampollares subepidérmicas.
- B- El penfigoide antilaminina γ 1 se diferencia de la epidermolísis ampollar adquirida por IFD.
- C- El penfigoide del embarazo se da en el primer trimestre.
- D- El principal antígeno de las enfermedades ampollares subepidérmicas es el BP230.

5) *El BP180:*

- A- Es conocido como colágeno XVII.
- B- Es el antígeno menor del penfigoide ampollar.
- C- Es uno de los principales componentes del hemidesmosoma.
- D- Todas las anteriores son correctas.

6) *Marque la opción incorrecta:*

- A- El colágeno VII es el principal componente de las fibrillas de anclaje de la sublámina densa.
- B- El colágeno VII es el blanco antigénico de la EAA.
- C- La IF con técnica de *salt-split* es de gran utilidad en las DAA subepidérmicas.
- D- La DIAL presenta en la IFD depósitos granulares de IgA a lo largo de la UDE.

7) *El penfigoide de las mucosas:*

- A- Presenta depósitos de IgG y C3 con impacto en el techo con la técnica de *salt-split*.
- B- Presenta impacto de IgG y C3 con impacto en el piso con la técnica de *salt-split*.
- C- Puede presentar en la IFD IgA junto con IgG.
- D- Todas las anteriores son correctas.

8) *Siguiendo con el penfigoide de las mucosas, los Ags involucrados pueden ser:*

- A- Dg1, Dg3 o antilaminina γ 1.
- B- BP180, BP230 o 6B4 integrina.
- C- Colágeno VII, laminina 332 o antilaminina γ 1.
- D- B y C son correctas.

9) *Marque una de las características del liquen plano penfigoide:*

- A- La IFD con depósitos de IgG y C3 en la ZMB.
- B- La IFI siempre es positiva.
- C- La HP se distingue por ampollas DE si la toma se realiza sobre las ampollas y de las pápulas acantosis, y dermatitis de la interfase con un denso infiltrado liquenoide.
- D- Todas las anteriores son correctas.

10) *El empleo de antígenos y técnicas de inmunoperoxidasa (ELISA) es una técnica de:*

- A- Inmunohistoquímica que puede realizarse sobre el material fijado en formol.
- B- Utiliza Ags que son componentes del epitelio (Dg1 y Dg3), y BP180, BP230 y colágeno VII.
- C- Reemplaza la IFD.
- D- A y B son correctas.

Respuestas correctas Vol. XXX, N° 1, 2024: página 50
