

TRABAJOS ORIGINALES

Immunohistoquímica con colágeno IV. Herramienta diagnóstica para diferenciar penfigoide anti-p200 de epidermolisis ampollar adquirida

Immunohistochemical with type IV collagen. A diagnostic tool to differentiate anti-p200 pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita

Karen Ginzburg¹, Olga Forero², María Emilia Candiz², Esteban Maronna³, María Gracia Funes Ghigi⁴, Lara Marotte⁵, Luciana Cabral Campana⁶, Mónica Di Milia⁷, Marcelo Label⁸, María Cecilia Madeo⁹, Claudia Massone¹⁰, Eliana Pavón¹¹, Graciela Rodríguez Costa¹² y Nadia Rojano¹³

RESUMEN

Introducción: el diagnóstico de enfermedades ampollares autoinmunes representa un desafío. Ante una inmunofluorescencia con técnica de *salt split* con IgG y C3 en el piso, se plantean diversos diagnósticos diferenciales. Se postula la técnica de inmunohistoquímica con colágeno IV como herramienta complementaria para diferenciar entre la epidermolisis ampollar adquirida y el penfigoide anti-p200.

Objetivos: utilizar la técnica de inmunohistoquímica con colágeno IV para diferenciar el penfigoide anti-p200 de la epidermolisis ampollar adquirida. Secundariamente, describir las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de estos pacientes con estas entidades dentro de nuestra población.

Diseño: estudio transversal retrospectivo, descriptivo, observacional y multicéntrico.

Materiales y métodos: se realizó inmunohistoquímica con colágeno IV en tacos de biopsia de pacientes cuya inmunofluorescencia directa con técnica de *salt split* presentaba en la unión dermoepidérmica depósitos de IgG y C3 en el piso.

Resultados: se analizaron 19 muestras, 12 (63,2%) resultaron positivas para inmunohistoquímica con colágeno IV y 7 (36,8%) no presentaron marcación. De las muestras positivas, 8 (42,1%) tuvieron marcación en el piso, interpretado como probable penfigoide anti-p200, y 4 (21,1%) en el techo, interpretado como epidermolisis ampollar adquirida.

Conclusiones: la técnica de inmunohistoquímica con colágeno IV resultó ser un método accesible, de gran utilidad, que complementa los métodos diagnósticos de las dermatosis ampollares autoinmunes de la unión dermoepidérmica. En el presente estudio pudimos observar el alto predominio de casos con diagnóstico probable de penfigoide anti-p200, lo cual refuerza el hecho de que esta patología se encuentra subdiagnosticada por la falta de métodos diagnósticos de certeza.

Palabras clave: inmunohistoquímica colágeno IV, penfigoide anti-p200, laminina gamma 1, epidermolisis ampollar adquirida, dermatosis ampollares autoinmunes.

Dermatol. Argent. 2024; 30(2): 62-69

ABSTRACT

Introduction: the diagnosis of autoimmune bullous diseases represents quite a challenge. When the immunofluorescence with salt-split technique has IgG and C3 at the floor of the membrane zone, several differential diagnoses are considered. Immunohistochemical with collagen IV is suggested as a complementary tool to differentiate between acquired bullous epidermolysis and anti-p200 pemphigoid.

Objectives: use immunohistochemical with collagen IV to differentiate anti-p200 pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita. Secondly, describe the epidemiological, clinical, and histopathological characteristics of these patients with these entities within our population.

Design: cross-sectional, retrospective, descriptive, observational, multicenter study.

Materials and methods: immunohistochemical with collagen IV was performed on biopsy specimens from patients whose direct immunofluorescence with salt-split technique showed IgG and C3 deposits on the floor of the membrane zone.

Results: 19 samples were analyzed, 12 (63.2%) testing positive for immunohistochemical with collagen IV, and 7 (36.8%) showing no labeling. Among the positive samples, 8 (42.1%) exhibited labeling on the floor of the membrane zone, interpreted as probable anti-p200 pemphigoid, and 4 (21.1%) on the roof, interpreted as acquired bullous epidermolysis.

Conclusions: immunohistochemical with collagen IV turned out to be an accessible and highly useful method that complements the diagnostic methods of autoimmune bullous dermatoses of the dermoepidermal junction. In this study, we observed a high predominance of cases with a probable diagnosis of anti-p200 pemphigoid, which reinforces the fact that this pathology is underdiagnosed due to the lack of accurate diagnostic methods.

Key words: immunohistochemical collagen IV, anti-p200 pemphigoid, laminin gamma 1, acquired bullous epidermolysis, autoimmune bullous dermatoses.

Dermatol. Argent. 2024; 30(2): 62-69

- ¹ Jefa de Residentes, Servicio de Dermatología, Hospital F. J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Médica Dermatóloga de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital F. J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Médico Patólogo, Hospital F. J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Cursista de 4º año, Servicio de Dermatología, Hospital F. J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Residente de 3º año, Servicio de Dermatología, Hospital F. J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Médica Dermatóloga, Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes, Hospital J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁸ Médico Dermatólogo, Doctor en Medicina (UBA), Presidente de la Sociedad Argentina de Dermatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁹ Médica Dermatóloga, Jefa del Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. E. Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁰ Jefa de la Unidad de Anatomía Patológica, Hospital General de Agudos Dr. E. Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹¹ Médica Dermatóloga Adscripta, Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. E. Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹² Médica Dermatóloga, exjefa de consultorios externos, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹³ Médica Dermatóloga, Servicio de Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Karen Ginzburg

E-mail: karenginzburg@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 20/9/2023

Fecha de trabajo aceptado: 14/3/2024

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

INTRODUCCIÓN

Las dermatosis ampollares autoinmunes (DAA) de la unión dermoepidérmica (UDE) son patologías de muy baja prevalencia. Presentan manifestaciones clínicas heterogéneas que no permiten arribar a un diagnóstico certero solo por su presentación clínica. Por el contrario, es necesario usar diversas herramientas dentro de las que se describen, principalmente, el estudio histopatológico (HP), la inmunofluorescencia (IF) con técnica de *salt split* y las serologías por ELISA. A pesar de utilizar estas técnicas, en ocasiones no es posible llegar a diagnósticos de certeza. En estos casos serían de utilidad algunos estudios como el *immunoblotting* y la inmunoprecipitación, presentes especialmente en ámbitos de investigación, los cuales identifican a las proteínas antigénicas por su peso molecular y, por lo tanto, son un método diagnóstico de certeza, pero los mismos no están disponibles en la Argentina¹⁻⁴.

Uno de los principales escenarios de dificultad diagnóstica ocurre cuando la IF con *salt split* detecta inmunorreactantes de tipo IgG y/o C3 que impactan en la base de la ampolla (Foto 1). Las entidades que presentan este perfil de IF son: epidermólisis ampollar adquirida (EAA), lupus eritematoso sistémico ampollar (LESA), penfigoide de las mucosas (PMM; antilaminina 332) y penfigoide anti-p200 (Gráfico 1)².

Es posible discernir entre algunas de estas entidades sobre la base de datos clínicos y/o de laboratorio. Por ejemplo, para el diagnóstico del LESA se requiere reunir criterios de lupus eritematoso sistémico (LES), y el predominio de lesiones en zonas fotoexpuestas y no fotoexpuestas. El PMM se diferencia por el com-

promiso predominantemente mucoso. Por tal motivo, la verdadera dificultad se genera para diferenciar entre la EAA variedad inflamatoria y el penfigoide anti-p200, ya que ambas dermatosis pueden presentar clínica similar, hallazgos histopatológicos indistinguibles e igual patrón de IF con *salt split*^{4,5}. En estas circunstancias, las serologías por ELISA anticógeno VII permitirían el diagnóstico diferencial en caso de ser positivas. Sin embargo, aunque esta técnica tiene alta especificidad (97,8-100%), su sensibilidad es variable (54-100%) y genera resultados falsos negativos³. El Ag de 200 kDa no puede ser detectado con los *kits* serológicos comerciales disponibles en la actualidad en la Argentina.

Este conflicto diagnóstico generó la búsqueda de otras herramientas complementarias, como la técnica de inmunohistoquímica (IHQ) para colágeno IV (que marca la lámina densa)⁴ (Gráfico 1). Esta técnica se realiza sobre el material fijado en formol e incluido en parafina de las biopsias convencionales ("tacos"). De esta manera, se puede observar por microscopía óptica si el colágeno IV queda en el techo (lado epidérmico) o en el piso (lado dérmico) de la ampolla, y así determinar a qué nivel se produjo el clivaje. Si el colágeno IV marca en el lado epidérmico de la ampolla (Foto 2), sugiere el diagnóstico de EAA. Por el contrario, si el mismo se ubica en el lado dérmico (Foto 3), se puede deducir el diagnóstico de penfigoide anti-p200⁴. Si bien la bibliografía en cuanto a su uso en las DAA es limitada y no hay datos acerca de su sensibilidad y especificidad, su marcación positiva podría brindar una importante herramienta diagnóstica.

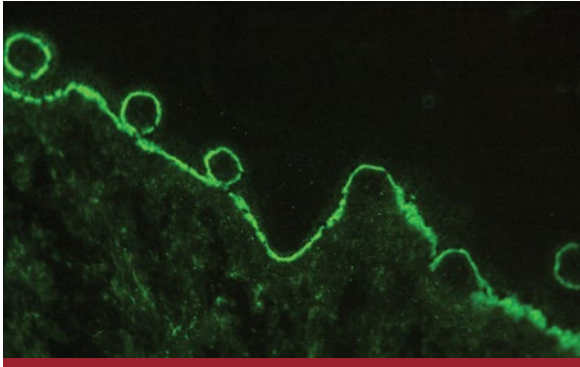


FOTO 1: Inmunofluorescencia directa con técnica de *salt split* donde los inmunorreactantes impactan en el piso de la ampolla.

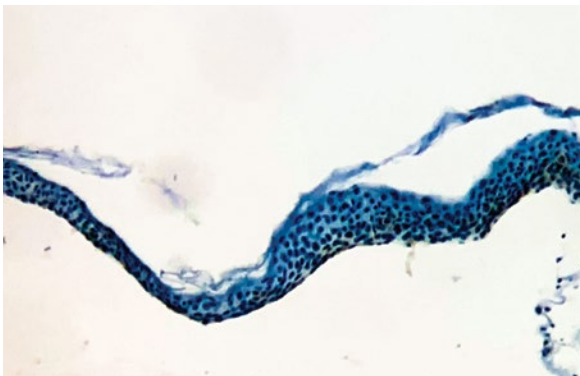


FOTO 3: Técnica de inmunohistoquímica con colágeno IV: se observa despegamiento ampollar por debajo de la marcación (techo).

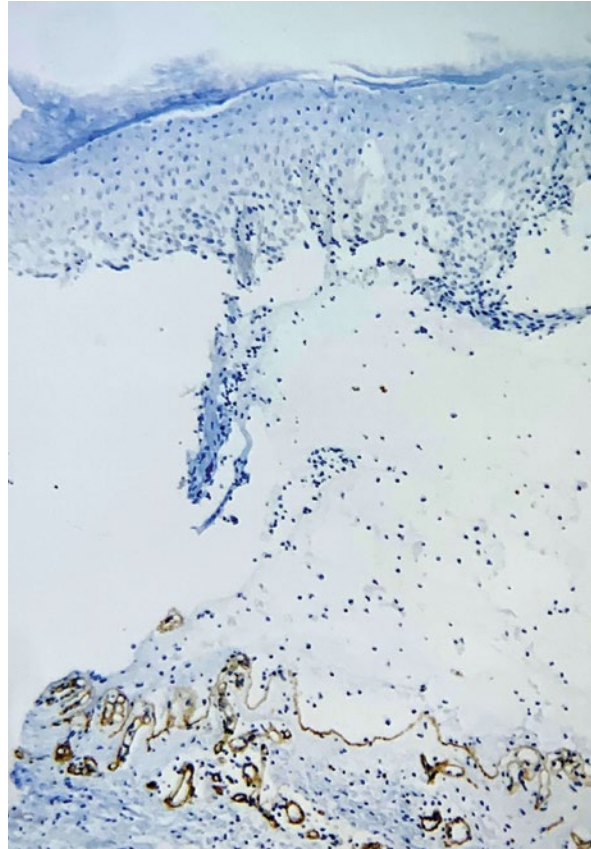


FOTO 2: Técnica de inmunohistoquímica con colágeno IV: se evidencia despegamiento ampollar por encima del mismo (piso).

OBJETIVOS

- Utilizar la técnica de IHQ para el colágeno IV en tacos de biopsias de pacientes con DAA de la UDE, atendidos entre el 1° de enero de 2009 y el 28 de febrero de 2023, en quienes los inmunorreactantes de tipo IgG y/o C3 impactaron en la base de la ampolla con la técnica de *salt split*, para diferenciar entre EAA y penfigoide anti-p200.

- Describir las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de pacientes con DAA de la UDE a quienes se les haya realizado diagnóstico diferencial entre la EAA y el penfigoide anti-p200 utilizando la técnica de IHQ para colágeno IV. Dichas características se analizaron en relación a si la marcación ocurrió en el piso o en el techo de la ampolla.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio transversal retrospectivo, multicéntrico, descriptivo y observacional, en el que se incluyeron los tacos de biopsias de pacientes con DAA atendidos en los consultorios especializados en DAA de los hospitales

F. J. Muñiz, J. M. Ramos Mejía, E. Tornú y de Clínicas José de San Martín, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, entre el 1° de enero de 2009 y el 28 de febrero de 2023. Los datos se obtuvieron mediante la revisión de historias clínicas. Por las características del estudio, no se requirió aprobación del Comité de Ética.

Criterios de inclusión

Pacientes que hayan consultado al menos una vez en alguno de los servicios participantes del presente estudio entre el 1° de enero de 2009 y el 28 de febrero de 2023, mayores de 18 años al momento de la primera consulta, de los que se contaba con un estudio de IF con impacto de IgG y/o C3 en el piso de la ampolla con la técnica de *salt split* y un taco de biopsia de piel en el que se evidenciaba despegamiento ampollar dermoepidérmico.

Criterios de exclusión

Pacientes con criterios clínicos o laboratoriales de LES y aquellos que presentaban compromiso mucoso exclusivo.

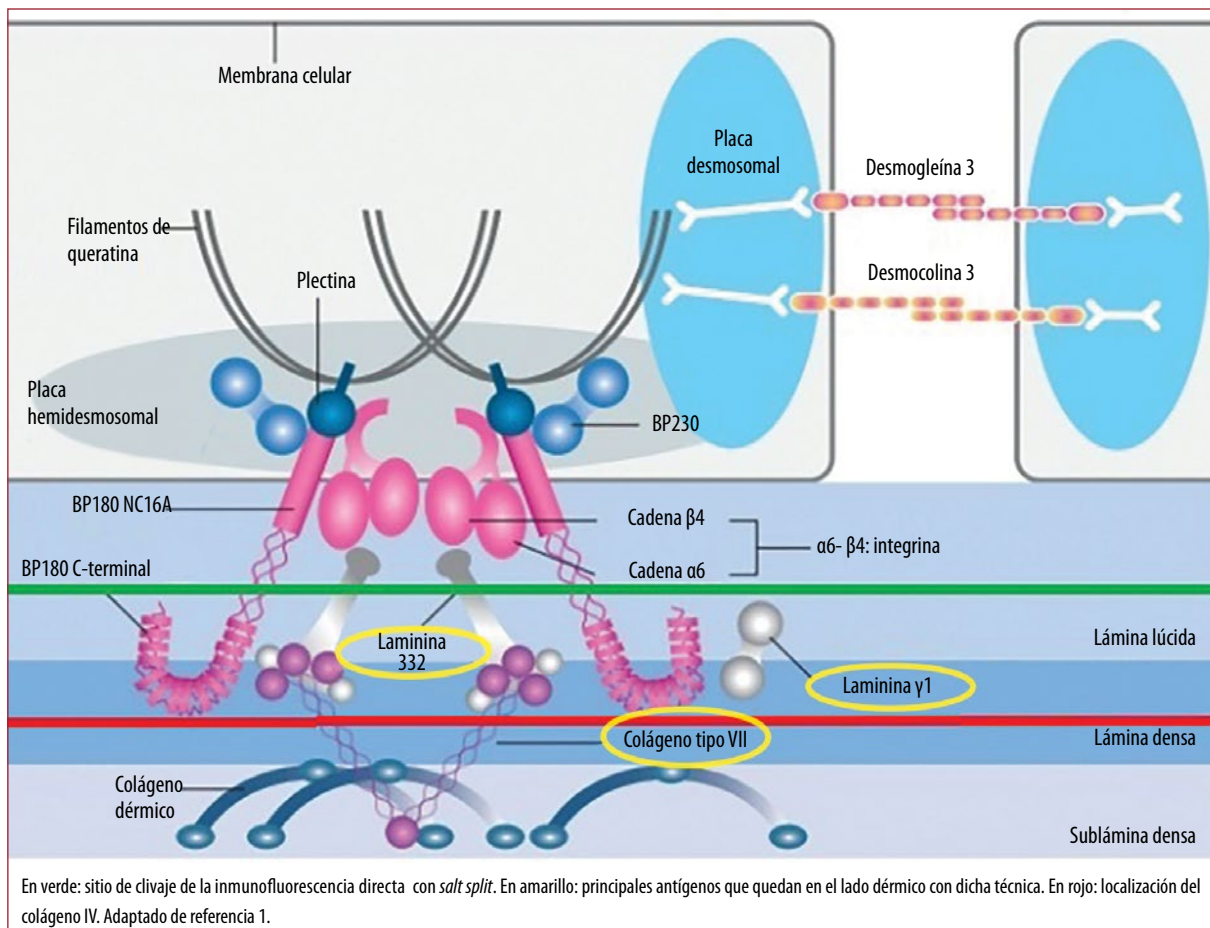


GRÁFICO 1: Antígenos de la unión dermoepidérmica.

Técnica de “mapeo de antígenos por inmunoperoxidasa”

La técnica de “mapeo de antígenos por inmunoperoxidasa” consiste en detectar mediante técnicas de IHQ diversos antígenos en la zona de la membrana basal, y de esta manera se puede identificar el nivel anatómico de la separación dermoepidérmica. Difiere de la inmunofluorescencia en que las técnicas de IHQ se realizan directamente sobre la biopsia convencional de la ampolla, fijada en formol e incluida en parafina, y no en una biopsia recolectada especialmente para inmunofluorescencia, que se estudia en material fresco mediante cortes por congelación⁴.

Los antígenos más utilizados son citoqueratina 5/14, laminina y colágeno tipo IV, que permiten identificar a las ampollas en relación a la capa basal epidérmica, la lámina lúcida o la lámina densa.

El colágeno tipo IV es el principal constituyente de la lámina densa. Su detección mediante IHQ permite reconocer si el despegamiento ampollar se produce por encima o por debajo de esta lámina. Por ejemplo, en el penfigoide ampollar, donde la ampolla se produce a nivel de los hemidesmosomas, la lámina densa forma

parte del piso de la ampolla, por lo tanto se verá la positividad del colágeno tipo IV a ese nivel; en cambio, en la EAA, en la cual el clivaje se produce a nivel de las fibrillas de anclaje (colágeno tipo VII), la lámina densa se ubicará en el techo de la ampolla, y se observará la positividad con colágeno tipo IV a ese nivel⁶.

En el presente trabajo se utilizó un anticuerpo pre-diluido de 7 ml, de BioSB. Las técnicas de IHQ se realizaron sobre cortes de tacos de biopsias fijadas en formol 10% e incluidas en parafina sobre vidrios polarizados, en un equipo automatizado Ventana Benchmark GX.

RESULTADOS

En el período mencionado se obtuvieron 21 pacientes, 2 de ellos cumplían con los criterios de exclusión (presentar criterios clínicos y laboratoriales de LES), por lo que la muestra final fue de 19 pacientes.

De las 19 muestras analizadas, 12 (63,2%) resultaron positivas para la tinción de IHQ con colágeno IV y 7 (36,8%) no presentaron marcación. De las muestras positivas, 8 (42,1%) presentaron marcación en el piso y 4 (21,1%) en el techo (Gráfico 2).

Inmunomarcación en el piso

Los pacientes con tinción de IHQ en el piso se interpretaron como probables penfigoide anti-p200. La media de edad de estos pacientes fue de 60 años (51-77 años); 7 (87,5%) eran hombres y una (12,5%) mujer. Clínicamente, los 8 pacientes (100%) presentaban ampollas tensas (Foto 4). En 5 (62,5%) de ellos, dichas lesiones asentaban sobre placas eritematoedematosas (Foto 5) y, además, 2 (25%) pacientes mostraron quistes de *millium*, uno (12,5%) con cicatrices y otro (12,5%) con compromiso de la mucosa oral.

Con respecto a la distribución de las lesiones, se destacó el predominio de esta dermatosis en las extremidades en los 8 pacientes (100%), seguido del compromiso del tronco en 6 (75%) y, en menor medida, del polo cefálico en 3 (37,5%). El compromiso palmoplantar solo se evidenció en 2 (25%) pacientes. El síntoma principal fue el prurito, evidenciado en 5 (62,5%) pacientes.

En relación a los hallazgos histopatológicos, todos los pacientes (100%) presentaron despegamiento ampollar dermoepidérmico. En 3 (37,5%) el infiltrado fue de predominio eosinofílico, en 2 (25%) de predominio neutrofílico y en los 3 (37,5%) restantes el infiltrado fue mixto (de neutrófilos y eosinófilos).

Las serologías por ELISA solo se realizaron en 3 (37,5%) de los 8 pacientes, todas con resultados negativos.

Inmunomarcación en el techo

Los pacientes con tinción de IHQ en el techo se interpretaron como probable EAA. La media de edad de estos pacientes fue de 57 años (43-74 años), 3 (75%) eran mujeres y un (25%) hombre.

Con respecto a la clínica, los 4 (100%) pacientes presentaron ampollas tensas, acompañadas en 3 (75%) de ellos por placas eritematoedematosas, en 2 (50%) por quistes de *millium* y en 2 (50%) por cicatrices. Dichas lesiones asentaban en las extremidades en todos los pacientes (100%), 2 (50%) en el tronco, 1 en el polo cefálico (25%) y 2 en las palmas y plantas (50%) (Foto 6). El síntoma referido fue el prurito, evidenciado en 2 pacientes (50%).

El compromiso mucoso se observó en 3 de los pacientes (75%), todos presentaron afectación de la mucosa oral (Foto 7), 1 de ellos además con compromiso genital y otro con compromiso esofágico.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, en 3 (75%) de los pacientes se evidenció infiltrado neutrofílico y un (25%) paciente no mostró infiltrado inflamatorio.

Se realizaron serologías por ELISA en 3 (75%) de los pacientes, todos con resultados positivos para anticuerpos anticógeno VII.

Sin marcación

Con respecto a los 7 pacientes que no presentaron marcación, en 3 (42,9%) la misma se debió a fallas en la técnica. En estos casos las serologías por ELISA no pudieron realizarse. Por otro lado, en los 4 (57,1%) pacientes restantes, la técnica pudo realizarse correctamente, pero no se evidenció marcación probablemente por el intenso infiltrado inflamatorio que degrada al colágeno IV presente en dichas muestras. Las serologías por ELISA pudieron concretarse en 2 (28,5%) de estos 4 pacientes, de los cuales en uno de ellos resultó negativa y en el otro positiva para colágeno VII.



FOTO 4: Penfigoide anti-p200. Ampollas tensas de contenido seroso sobre piel sana en la pierna.



FOTO 5: Penfigoide anti-p200. Ampollas tensas, erosiones y costras sobre placas eritematoedematosas en el muslo.



FOTO 6: Epidermolísis ampollar adquirida. Ampollas tensas de contenido seroso y hemático, erosiones y costras en el dorso de la mano.

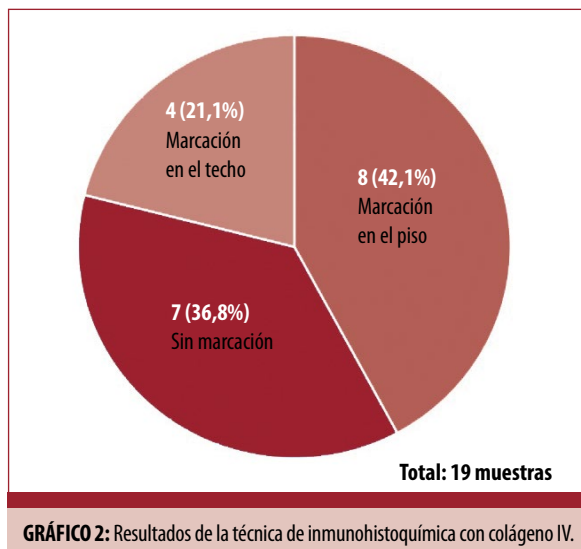


GRÁFICO 2: Resultados de la técnica de inmunohistoquímica con colágeno IV.

COMENTARIOS

El penfigoide anti-p200 (también denominado penfigoide antilaminina gamma-1) es una entidad que se describió por primera vez en 1996. Dentro de las DAA, se cataloga como infrecuente, con poco más de 100 casos publicados en la literatura. Sin embargo, se postula que su incidencia sería mayor porque para arribar a su diagnóstico se requieren ciertos estudios inmunológicos, como *immunoblotting* e inmunoprecipitación, los cuales se encuentran accesibles en pocos centros del mundo. Por tal motivo, se cree que esta patología podría estar subdiagnosticada^{7,8}.

Por su parte, la EAA es una rara DAA caracterizada por autoanticuerpos contra el colágeno VII. Se divide en dos grandes grupos: la forma clásica o mecanoampollar, y las variedades inflamatorias. Estas últimas, a su vez, se subdividen según las distintas DAA que evocan (símil penfigoide ampollar, símil dermatosis por IgA lineal, símil PMM, símil penfigoide de Brunsting Perry). Las serologías por ELISA positivas para anticuerpos anticólageno VII contribuyen a su diagnóstico y permiten diferenciar esta entidad del penfigoide anti-p200. No obstante, pueden existir resultados falsos negativos⁹.

Históricamente los pacientes que presentaban IF con depósitos lineales de IgG y C3 que impactaban en la base con técnica de *salt split* y no reunían criterios de LES, eran catalogados como EAA. Sin embargo, luego de la descripción del penfigoide anti-p200, se realizaron estudios con *immunoblotting* y/o serologías por ELISA antilaminina gamma-1 que demostraron que gran parte de estos pacientes correspondían a casos de esta nueva entidad. Por ejemplo, Lau *et al.* comunicaron que el 81,6% de 141 pacientes con dicha IF se correlacionaban con el diagnóstico de penfigoide anti-p200^{10,11}. Esto se condice con los resultados encon-

trados en el presente estudio, donde el 42,1% del total de las muestras analizadas presentó inmunomarcación en el piso de la ampolla.

Con respecto a la IHQ con colágeno IV, es una técnica utilizada en otras especialidades como marcador pronóstico en diferentes patologías como fibrosis pulmonar y hepática, nefropatía diabética y para evaluar la invasión tumoral de ciertas neoplasias^{12,13}. En cuanto a su uso en las DAA, la bibliografía es limitada. Si bien no hay datos sobre su sensibilidad, en este estudio pudimos observar que el 63,2% de los casos presentó una marcación positiva para colágeno IV, pero un porcentaje significativo (36,8%) no logró una marcación adecuada. Esto podría deberse a problemas en la fase preanalítica (en la fijación o procesamiento) o bien por la intensa inflamación que presentaba la muestra, debido a que ello le quita antigenicidad al tejido⁴.

Inmunomarcación en el piso

Los pacientes con inmunomarcación con colágeno IV en el piso se interpretaron como probables penfigoides anti-p200. En ellos la media de edad fue de 60 años, con franco predominio del sexo masculino. Clínicamente todos los pacientes presentaron ampollas tensas y en la mayoría, dichas lesiones asentaban sobre placas eritematoedematosas y curaban sin cicatrices ni quistes de *millium*. Estos hallazgos coinciden con los datos publicados en la literatura.

Con respecto al compromiso de las mucosas, en la bibliografía se describe que las mismas se comprometen en el 33,8% de los casos, a predominio de la mucosa oral, seguida de la genital. En este estudio pudimos observar que solo el 12,5% presentó compromiso de la mucosa oral^{10,14,15}.

El prurito fue el síntoma predominante en esta dermatosis y cabe resaltar que todos los pacientes que presentaron placas eritematoedematosas lo refirieron.

En cuanto a la distribución de las lesiones, se destacó el predominio en las extremidades, seguido del compromiso en el tronco y en menor medida en el polo cefálico, coincidente con la bibliografía. Si bien se describe la afectación en palmas y plantas como hallazgo característico de esta entidad, la misma se observó solo en 2 pacientes⁷.

En relación a los hallazgos histopatológicos, se menciona la presencia de despegamiento ampollar dermoepidérmico con infiltrado neutrofílico o mixto (de neutrófilos y eosinófilos) y, en menor medida, infiltrado eosinofílico. A diferencia de lo expresado en la literatura, en este estudio pudimos detectar que en la mayoría de las muestras el infiltrado fue a predominio de eosinófilos o mixto^{7,16}.

Las serologías por ELISA (que incluyen desmogleína 1 y 3, desmocolina, envoplaquina, BP180, BP230, y colágeno VII) solo se realizaron en 3 pacientes, pero en todos el resultado fue negativo, coincidente con nuestra sospecha diagnóstica de penfigoide anti-p200. Si bien para esta entidad se describen las serologías por ELISA antilaminina gamma-1, las mismas no se encuentran disponibles en nuestro país⁵.

Inmunomarcación en el techo

La positividad para el colágeno IV en el techo se interpretó como probable EAA. En estos casos, la media de edad fue de 57 años, con predominio del sexo femenino. Si bien la edad coincide con lo publicado en la bibliografía, en esta última no se ha establecido predilección por el sexo¹⁷.

Clínicamente todos los pacientes presentaron ampollas tensas, en su mayoría acompañadas de placas eritematoedematosas, y la mitad de ellos evolucionó con cicatrices y quistes de *millium*. Aquellos que presentaron placas eritematoedematosas, se interpretaron como EAA variedad inflamatoria, mientras que solo un paciente fue clasificado como EAA clásica.

Con respecto a la distribución de las lesiones, en la literatura se describe que la forma clásica predomina en sitios de roce y superficies de extensión (dorso de manos, codos, rodillas, pies, zona sacra) y, en las variedades inflamatorias, la distribución predomina en

el tronco, zona de flexión e intertrigos. En este estudio, si bien la mayoría de los pacientes presentó una variedad inflamatoria, se destaca un gran predominio de las lesiones en los miembros, seguido del tronco, las palmas, las plantas y el polo cefálico. Las mucosas se encontraban comprometidas en la mayoría de los casos, siendo la mucosa oral la más afectada. Dichos datos concuerdan con lo descrito en la literatura¹⁸.

En la biopsia de piel para HP, el infiltrado predominante fue neutrofílico en las variedades inflamatorias y el paciente con la forma clásica no presentó infiltrado inflamatorio, hallazgos coincidentes con lo descrito en la bibliografía^{17,18}.

En cuanto a las serologías por ELISA, si bien se realizaron en el 75% de los casos, en todos fueron positivas para colágeno VII. Si bien con estos resultados los pacientes ya presentaban confirmación diagnóstica de EAA, los mismos se incluyeron en este estudio a fin de reafirmar la utilidad de la técnica de IHQ con colágeno IV.

CONCLUSIONES

La EAA y el penfigoide anti-p200 presentan manifestaciones clínicas, HP e IF con técnica de *salt split* que son indistinguibles entre sí. Esta dificultad es lo que llevó a buscar otras herramientas diagnósticas que permitan diferenciarlas. Una de estas son las serologías por ELISA, que de ser positivas para colágeno VII permiten arribar al diagnóstico de EAA. Sin embargo, en caso de ser negativas, no descartan ninguna de ambas entidades. En estos casos, la técnica de IHQ con colágeno IV resultó ser un método accesible, de gran utilidad, que complementa los métodos diagnósticos de las DAA de la UDE. Tiene la ventaja de realizarse en tacos de biopsia, de manera que podría aproximar el diagnóstico de penfigoide anti-p200 de forma retrospectiva. Si bien puede presentar dificultades para lograr su marcación, su tinción positiva brinda una importante herramienta diagnóstica.

Por otro lado, cabe destacar el alto predominio de casos con diagnóstico probable de penfigoide anti-p200 encontrados en este estudio, lo cual refuerza el hecho de que esta patología se encuentra subdiagnosticada por la falta de métodos diagnósticos de certeza en diversas partes del mundo. Resulta imperioso distinguir ambas entidades debido a la diferencia en el pronóstico y el manejo terapéutico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maronna E. Histopatología. En: Forero O, Candiz M.E, Olivares L. Dermatitis ampollares autoinmunes. Haga su diagnóstico. Ed Journal. Buenos Aires 2021;10-28
2. Forero O, Roquel L. Inmunofluorescencia. En: Forero O, Candiz ME, Olivares L. Dermatitis ampollares autoinmunes. Haga su diagnóstico. Ed Journal. Buenos Aires 2021;29-40.
3. Candiz ME. Serologías por ELISA. En: Forero O, Candiz M.E, Olivares L. Dermatitis ampollares autoinmunes. Haga su diagnóstico. Ed Journal. Buenos Aires 2021;41-50.
4. García-Díez I, Martínez-Escala M.E, Ishii N, Hashimoto, et al. Descripción de dos casos de penfigoide anti-p200. Utilidad de una técnica inmunohistoquímica sencilla en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades ampollas autoinmunes. *Actas Dermosifilogr.* 2017;108:e1-e5.
5. Sajeela-Rasheed V. Anti-p200 pemphigoid: a review. *J Skin Sex Transm Dis.* 2023;5:22-27.
6. Luzar B, McGrath J. Inherited and autoimmune subepidermal blistering diseases. En: Calonje E, Brenn T, Lazar A, Billings S. *McKee's pathology of the skin with clinical correlations.* Elsevier, Edinburgh, 2020:118-170.
7. Meijer JM, Diercks GF, Schmidt E, Pas HH, et al. Laboratory diagnosis and clinical profile of anti-p200 pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2016;152:897-904.
8. Ginzburg K, Forero O, Candiz ME, Maronna E, et al. Penfigoide anti-p200: ¿enfermedad poco frecuente o subdiagnosticada? *Dermatol Argent.* 2022;28:25-29.
9. Forero O, Candiz ME. Epidermolísis ampollar adquirida, variedad inflamatoria símil penfigoide de las mucosas. En: Forero O, Candiz M.E, Olivares L. Dermatitis ampollares autoinmunes. Haga su diagnóstico. Ed Journal. Buenos Aires 2021; 231-234.
10. Dainichi T, Koga H, Tsuji T, Ishii N, et al. From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin gamma1 pemphigoid. *J Dermatol.* 2010;37:231-238.
11. Lau I, Goletz S, Holtsche MM, Zillikens D, et al. Anti-p200 pemphigoid is the most common pemphigoid disease with serum antibodies against the dermal side by indirect immunofluorescence microscopy on human salt-split skin. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:1195-1197.
12. Tamamura R, Nagarsuka H Comparative analysis of basal lamina type IV collagen chains, matrix metalloproteinases-2 and 9 expressions in oral dysplasia and invasive carcinoma. *Acta Histochem.* 2012;115:113-119.
13. Urushiyama H, Terasaki Y, Nagasaka S, Terasaki M, et al. Role of $\alpha 1$ and $\alpha 2$ chains of type IV collagen in early fibrotic lesions of idiopathic interstitial pneumonias and migration of lung fibroblasts. *Lab Invest.* 2015;95:872-885.
14. Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E. Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:185-191.
15. Gao Y, Qian H, Hashimoto T, Li X. Potential contribution of anti-p200 autoantibodies to mucosal lesions in anti-p200 pemphigoid. *Front Immunol.* 2023;14:118846.
16. Kridin K, Ahmed AR. Anti-p200 pemphigoid: a systematic review. *Front Immunol.* 2019;10:2466.
17. Velásquez-Lopera MM, Vélez-López N, Álvarez-Acevedo LC, Ruiz-Restrepo JD. Epidermolísis ampollar adquirida, variedad inflamatoria símil penfigoide ampollar. En: Forero O, Candiz M.E, Olivares L. Dermatitis ampollares autoinmunes. Haga su diagnóstico. Ed Journal. Buenos Aires 2021;228-230.
18. Kridin K, Kneiber D, Kowalski EH, Valdebran M, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: a comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2019;18:786-795.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

Mitos y verdades. VERRUGAS VIRALES

Nabil Eliana Cali, Emylse Krystel Nieva Soria y María del Milagro Zóttola

Residentes, Servicio de Dermatología Clínica, Hospital de Clínicas Nicolás Avellaneda, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina



ENUNCIADOS

1. "El traumatismo de las verrugas vulgares favorece su diseminación".
2. "La crioterapia es considerada el tratamiento de primera línea".
3. "Existe un amplio abanico de terapias alternativas que se utilizan en la actualidad que, por ser consideradas de origen natural, son efectivas".

RESOLUCIÓN

1. VERDAD. Según un artículo publicado en 2020 en la Revista Brasileña, las verrugas son proliferaciones benignas de la piel o de las mucosas producidas por la infección de los papilomavirus. La transmisión se produce por contacto directo desde la piel infectada o de modo indirecto a través de superficies colonizadas. Hay factores que aumentan el riesgo de contagio como el deporte y las condiciones inherentes a la práctica deportiva. La humedad, la sudoración, la maceración y el trauma favorecen la transmisión del virus del papiloma humano.

2. FALSO. En concordancia con el artículo expuesto en la revista *Actas Dermo-Sifilográficas*, de la Academia Española de Dermatología y Venereología, la crioterapia consiste en la congelación de la verruga con nitrógeno líquido durante 10 a 20 segundos cada 2 o 3 semanas. El ácido salicílico es un queratolítico que actúa destruyendo la epidermis infectada por el virus. Ambas opciones terapéuticas poseen eficacia clínica similar, pero la crioterapia se asocia con costos más elevados, mayor riesgo de efectos adversos como dolor, formación de ampollas, la posibilidad de dejar cicatrices e hiper o hipopigmentación residual, que los pacientes tratados con ácido salicílico. Por ende, se concluye que el uso tópico de este medicamento aún es la terapia para las verrugas vulgares mejor probada y la única aprobada por la FDA, por lo que se considera la alternativa terapéutica de elección.

3. VERDAD. Existen trabajos de investigación que respaldan la efectividad de terapias que no emplean medicamentos o técnicas médicas en el tratamiento de las verrugas vulgares, como el uso de cinta adhesiva, extractos de ajo o rituales folclóricos. La cinta adhesiva

actuaría mediante la fricción produciendo microlesiones, lo que estimula el sistema inmune. Se ha comprobado que algunos de los componentes del ajo (*Allium sativum*) tienen acción antiviral e inhiben la proliferación de células infectadas. Con respecto a los rituales folclóricos, no existe evidencia científica que demuestre una relación entre estos y la cura de las verrugas, por lo que la teoría más aceptada según varias publicaciones es que una gran parte de las mismas remite de manera espontánea con el transcurrir del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cupertino F, Matos Pinto F, Caffaro B. Nueva práctica recreativa asociada a la transmisión de verrugas vulgares. *Rev Bras Med Esporte.* 2020;4:354-357.
2. Gerlero P, Hernández-Martín A. Actualización sobre el tratamiento de las verrugas vulgares en los niños. *Actas Dermosifilogr.* 2016;107:551-558.
3. - Focht III DR, Spicer C, Fairchok MP. The efficacy of duct tape vs cryotherapy in the treatment of verruca vulgaris (the common wart). *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156:971-974.
- Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res.* 2006;4:273-293.