Chapter 07 / Capítulo 07

Clinical Research and Rehabilitation in Contemporary Healthcare Settings. Applied Studies in Medicine, Physiotherapy, and Health Care
IISBN: 978-9915-9875-2-1
DOI: 10.62486/978-9915-9875-2-1.Ch07
Pages: 71-88

©2024 The authors. This is an open access book distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 License.

General vision and comparative analysis of the different techniques for the diagnosis and early treatment of different Varieties of Autoimmune Amposatosis

Visión general y análisis comparativo de las diferentes técnicas para el diagnóstico y tratamiento precoz de diferentes variedades de Dermatosis Ampollar Autoinmune

Rosilara Silva Lopes Costa[1], Lucas Udovin[1]

[1]Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana. CABA, Argentina.

Autor para la correspondencia: Rosilara Silva Lopes Costa

ABSTRACT

Introduction: autoimmune ampoule dermatoses (DAA) are characterized by the generation of autoantibodies against skin and mucosa epitopes in cell-cell and extracellular cell cell unions, deriving in intraepithelial acid and/or mucous membranes. The three main variants of Pénfigo, V.G.: Vulgaris, foliaceo and paraneoplastic (PNP), are characterized by presenting autoantibodies directed against the surface of the keratinocytes. The ampoule penfigoid (PA) and its variants have autoantibodies in the dermo-epidermal union that attack hemidesmosomes, causing subepidermal ampoules. The diagnosis of ampoup diseases can be considered a challenge in the clinical routine of internal medicine and dermatology and the diagnostic methods used are the cytodiagnosis of TzANck, histopathology, immunofluorescence, the technique Elisa and immunoblot and immunoprecipitation.
Method: an exhaustive electronic search of relevant literature was performed about diagnostic techniques for pénfigos through medical databases as well as reference search engines such as Pubmed, Cochrane, Mesh Broweser, Tripdabase, Clinicaltrials.org, Scielo, Bireme. For both, the following keywords and terms Mesh were used: “Pemphigus”, “Pemphigoid”, “Immunoflorescence”, “Acantholysis”, “Desmogleins” “Diagnostic Techniques for Pemphigus”. Randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analysis were identified without considering the publication status, reported results, data or year of publication and language.
Results: In total, 30 studies published between 1996 and 2022 were selected, which met the inclusion criteria and provided a sample of 11880 participants, with 4265 patients diagnosed with AAD, 1764 with pemphigus and 2501 with pemphigoid. For the Tzanck test, sensitivity and specificity oscillating between 87,8 % and 100 %; compared to the ELISA technique, which shows a sensitivity and specificity ranging between 55,40 % - 100 % and 23 % - 100 % respectively. But the immunofluorescence indicated sensitivity 63,70 % and specificity 100 %, while the biochip has shown a sensitivity between 52,85 % - 98,50 % and specificity ranging between 81,60 % - 100 %. The highly sensitive and specific immunoblot technique oscillating between 66,10 % - 94,45 % and 91,30 % - 100 % respectively.).
Conclusion: despite the most recent sophisticated assays, using IF, ELISA, Immunoblot and BIOCHIP for the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses, the lack of comparative studies between the different types of AAD diagnostic techniques makes it difficult to evaluate existing diagnostic methods, since not everyone will compare one technique with another or make use of all the techniques in the same study population. Therefore, larger studies are required to

demonstrate the diagnostic value of these tests for autoimmune bullous dermatoses in the future.

Keywords: Pemphigus; Pemphigoid; Immunofluorescence; Diagnostic Techniques for Pemphigus; Acantholysis.

RESUMEN

Introducción: las dermatosis ampollares autoinmunes (DAA) se caracterizan por la generación de autoanticuerpos contra epitopes de la piel y mucosa en las uniones célula-célula y célula-matriz extracelular, derivando en acantólisis y ampollas intraepiteliales en piel y/o membranas mucosas. Las tres variantes principales de pénfigo, v.g.: vulgaris (PV), foliáceo (PF) y paraneoplásico (PNP), se caracterizan por presentar autoanticuerpos dirigidos contra la superficie de los queratinocitos. El penfigoide ampollar (PA) y sus variantes presentan autoanticuerpos en la unión dermo-epidérmica que atacan a los hemidesmosomas, causando ampollas subepidérmicas. El diagnóstico de enfermedades ampollosas puede considerarse un desafío en la rutina clínica de medicina interna y dermatología y los métodos de diagnóstico utilizados son el citodiagnóstico de Tzanck, la histopatología, la inmunofluorescencia, la técnica ELISA e inmunoblot e inmunoprecipitación.
Método: fue realizada una búsqueda electrónica exhaustiva de la literatura relevante acerca de las técnicas de diagnósticos para los pénfigos a través de bases de datos médicos como también en buscadores de referencia tal como Pubmed, Cochrane, mesh broweser, tripdabase, clinicaltrials.org, scielo, bireme. Para tanto, fueron utilizados las siguientes palabras claves y términos MESSH: “pemphigus”, “pemphigoid”, “immunofluorescence”, “acantholysis”, “desmogleins” “diagnostic techniques for pemphigus”. Fueron identificados ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas y metanálisis sin considerar el estatus de publicación, resultados reportados, data o año de publicación y lengua.
Resultados: en total se seleccionaron 30 estudios publicados entre 1996 y 2022, que cumplieron con los criterios inclusión y proporcionaron una muestra de 11 880 participantes, con 4 265 pacientes diagnosticado con DAA, siendo que 1764 con pénfigo y 2501 con penfigoide. Para la prueba de Tzanck a la sensibilidad y especificidad oscilando entre 87,8 % y 100 %; en comparación con la técnica de ELISA, que muestra una sensibilidad y especificidad oscilando entre 55,40 % - 100 % y 23 % - 100 % respectivamente. Pero la inmunofluorescencia indicó sensibilidad 63, 70 % y especificidad 100 %, mientras el biochip han demostrado una sensibilidad entre 52,85 % - 98,50 % y especificidad oscilando entre 81,60 % - 100 %. La técnica de inmunoblot altamente sensible y específica oscilando entre 66,10 % - 94,45 % y 91,30 % - 100 % respectivamente.
Conclusión: a pesar de los ensayos sofisticados más recientes, utilizando el IF, ELISA, Inmunoblot y el BIOCHIP para el diagnóstico de dermatosis ampollosas autoinmunes la falta de estudios comparativos entre los diferentes tipos de técnicas diagnósticas de la DAA dificulta la evaluación de los métodos diagnósticos existentes, ya que no todos compararán una técnica con otra o hacer uso de todas las técnicas en la misma población de estudio. Luego, se requieren estudios más amplios para demostrar el valor diagnóstico de estas pruebas para las dermatosis ampollares autoinmunes en futuro.

Palabras Clave: Pénfigo; Pénfigoide; Inmunofluorescencia; Técnicas de Diagnóstico para el Pénfigo; Acantólisis.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunológico está formado por una red de órganos, tejidos y células especializadas en la función de defensa. Por lo general, los anticuerpos son proteínas producidas por el sistema inmunológico para proteger al individuo de agentes agresivos, sin embargo, en ocasiones, dicho sistema ataca al propio cuerpo provocando una inflamación que puede dañar varios órganos.[1,2] Las enfermedades en las que el sistema inmunitario provoca daños en el organismo se denominan enfermedades autoinmunes, como el pénfigo y penfigoide.[1,2]

Se trata de dermatosis ampollares que afectan a todas las razas y, aunque con mayor frecuencia afecta a personas de mediana edad, puede darse tanto en personas de edad avanzada como en niños e incluso en recién nacidos, debido al paso transplacentario de anticuerpos maternos, en cuyo caso se trata de una forma autolimitada de la enfermedad.[2] Los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) y los factores ambientales están asociados con la etiopatogenia del pénfigo y penfigoide.[1,3]

Los pénfigos afectan la piel, las mucosas y los anexos cutáneos, caracterizadas por ampollas que se inician sobre la piel sana por la producción de autoanticuerpos (AutoAc) inmunoglobulina G (IgG) contra moléculas desmosómicas, que reaccionan contra los componentes de la unión intracelular dermo-epidérmica. Los desmosomas son estructuras compuestas por tres tipos de moléculas: cadherinas, filamentos de queratina y plaquinas.[3,4]

Dentro de las cadherinas se encuentran dos grupos distintos de proteínas transmembrana denominadas desmocolinas y desmogleínas (Dg) donde se ha identificado en los sitios moleculares específicos de las subclases de glicoproteínas de superficie las desmogleína 3 (Dsg3) y desmogleína 1(Dsg1). La placoglobina y las desmoplaquinas (de la familia de las plaquinas) son proteínas intracitoplasmáticas que conectan con la desmogleína y la desmocolina regulando la actividad adhesiva de estas moléculas (figure 1).[3,4,5] Dichas proteínas, al ser destruidas, provocan la pérdida de cohesión entre los queratinocitos (KC) esa desintegración de la adhesión celular, resulta en la separación de las células epiteliales conocida como acantólisis, con la consecuente formación de ampollas y/o vesículas intraepiteliales.[3,4,5]

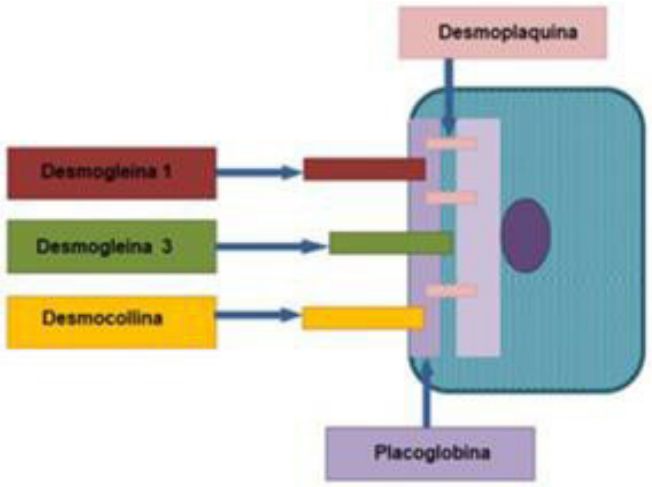

Figura 7.1. Esquema detallado de proteínas desmosomales

Los pénfigos se clasifican 2 grandes grupos de acuerdo a la localización de la ampolla dentro de la epidermis el primer son los superficiales: pénfigo foliáceo (PF), pénfigo foliáceo endémico ("Fogo selvagem") y pénfigo seborreico (PS). El segundo grupo están los profundos: los pénfigos vulgar (PV) y pénfigo vegetante. Existen otras variantes especiales de pénfigos: pénfigo paraneoplásico y pénfigo mendicamentoso.[3,4]

a) Pénfigo foliáceo: se presenta con ampolla flácida sobre piel eritematosa, donde la descamación es el signo dominante, dejando erosiones con sensación de quemazón. Esta variante respecta las mucosas.[5]

b) Pénfigo endémico foliáceo ("fogo salvaje"): es una enfermedad endémica en América del Sur y el Brasil tiene el mayor número de pacientes en el mundo, sin predilección por sexo o grupos de edad. Los primeros signos son manchas eritematosas en la piel, luego se desarrollan ampollas que pueden se rompen al menor contacto. Afecta cara y el tórax en dirección craneocaudal. Después de la ruptura de las ampollas, aparecen zonas de eritema y descamación, apareciendo lesiones verrugosas pigmentadas en el sitio. Los pacientes afectados tienen hipertermia y sensación generalizada de calor y ardor.[6]

c) Pénfigo seborreico (síndrome de Senear-Usher): es una patología que se superpone a los aspectos clínicos y serológicos del pénfigo foliáceo y el lupus eritematoso. Está representado por ampollas superficiales flácidas que alcanzan la cara que recuerda a la distribución en "mariposa" del lupus y tronco. Suele respectar las mucosas.[7]

d) Pénfigos vulgar: la forma más frecuente de pénfigo, afecta a pacientes adultos (edad media de 50 a 60 años) y no tiene predilección de género. Clínicamente se manifiesta como ampollas y/o vesículas que aparecen en la piel y/o mucosas. Los pacientes con pénfigo vulgar presentan los primeros signos de la enfermedad en la mucosa oral, donde las ampollas pueden romperse, transformándose en erosiones y ulceraciones superficiales, persistentes y dolorosas, de base hemorrágica y bordes irregulares. En la piel, las ampollas flácidas que se rompen con facilidad, dejando erosiones confluentes con collarete epidérmico, puede producir dolor, prurito, ardor y conel tiempo se ha un agravamiento del estado de paciente.[8]

e) Pénfigo vegetante: es una variante del pénfigo vulgar, en la que las ampollas dan lugar a masas verrucoides vegetantes. Después de la formación de ampollas, se desarrolla tejido de granulación hipertrófico en las áreas denudadas. Las ulceraciones bucales son más raras que en el pénfigo vulgar y dan lugar a crecimientos friables que sangran al menor contacto. A pesar de ser una enfermedad de predominio cutáneo, el pénfigo vegetante afecta inicialmente los labios y la mucosa bucal.[9]

f) Pénfigo paraneoplásico: Ocurre en pacientes que tienen linfoma, leucemia linfocítica u otra neoplasia, así como un trastorno vesicoampolloso mucocutáneo similar al pénfigo. A diferencia de las formas más conocidas de pénfigo, los anticuerpos se dirigen a varias dianas antigénicas, en ambas zonas de adhesión del epitelio de la membrana basal. Se cree que la neoplasia subyacente es responsable de inducir la respuesta autoinmune. Los signos y síntomas comienzan repentinamente y pueden ser polimorfos. En algunos casos, múltiples lesiones vesicoampollosas afectan la piel y la mucosa bucal, principalmente los labios, la mucosa oral muestra varias áreas de eritema y ulceraciones irregulares difusas sin predilección por su localización. Las mucosas oculares, vaginales y de las vías respiratorias también pueden verse afectadas.[10]

g) Pénfigo mendicamentoso: la D-penicilamina que es el principal fármaco causante, seguida del captopril, además de penicilina, rifampicina y otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como el enalapril. Los fármacos invocados interfere con la adhesión de los queratinocitos y los anticuerpo implicados es IgG y los antígenos son Dsg1 y Dsg3.[11]

El penfigoide ampolloso (PA) es una enfermedad ampollosa subepidérmica autoinmune que afecta predominantemente a los ancianos, causada por autoanticuerpos dirigidos contra dos proteínas hemidesmosómicas: BP180 y BP230. Se caracteriza por placas de urticaria pruriginosas generalizadas y ampollas subepiteliales tensas.[12] Los autoanticuerpos contra BP180 y BP230 son responsables de la separación dermoepidérmica y la posterior formación de ampollas subepidérmicas en pacientes con PA.[12,13] Su patogenia depende de la interacción entre factores predisponentes, como los genes del HLA, comorbilidades, envejecimiento y factores desencadenantes. Varios factores desencadenantes, como fármacos, quemaduras térmicas o eléctricas, procedimientos quirúrgicos, traumatismos, irradiación ultravioleta, radioterapia, preparaciones químicas, trasplantes e infecciones, pueden inducir o exacerbar la enfermedad de la PA.[12,13]

El PA se presenta con ampollas tensas, grande con contenido seroso o hemorrágico que no se rompen frente a pequeños traumatismos, pero al romperse deja erosiones que tiene recuperación más rápida. Son pruriginosas, cursa con brotes. Se da en axilas, abdomen, cara interna de los muslos.[12,13] Clasificadas en la categoría más amplia de dermatosis penfigoides se encuentran el penfigoide de las membranas mucosas (MMP), que se subdivide en los tipos clásico, ocular y antilaminina 332 y la epidermólisis ampollosa adquirida (EBA) caracterizada por autoanticuerpos contra el colágeno VII. En general, MMP y EBA se encuentran con mucha menos frecuencia que PA.[12,13]

El diagnóstico de enfermedades ampollares puede considerarse un desafío en la rutina clínica de medicina interna y dermatología. Pero a la hora del diagnóstico, debe conceptualizarse el signo de Nikolsky, que es la expresión clínica del fenómeno de la acantólisis y constituye un elemento semiológico de gran valor para la referida lesión, aunque no es patognomónico de la misma. Este signo se considera positivo cuando, al frotar con fuerza la piel o mucosas del paciente con dermatosis ampollar con la pulpa digital o con un instrumento romo, se desplaza el epitelio y aparece una superficie húmeda en la zona con tendencia a coloración rosada o la ampolla.[3,14,15]

Entre los métodos de diagnóstico se utilizan el Citodiagnóstico de Tzanck, Histopatología, Inmunofluorescencia (IF), técnica ELISA e inmunoblot e inmunoprecipitación.[15] La citología de Tzanck es una técnica sencilla y fiable para el diagnóstico de los distintos tipos de pénfigos que permite estudiar las características de las células presentes en el interior de las lesiones. Este método de diagnóstico permite la observación de las células acantolíticas típicas del pénfigo, que tienen un núcleo grande y varios nucléolos.[16]

La evaluación histopatológica requiere la realización de una biopsia de piel con sacabocados, que es un procedimiento ambulatorio simple, económico y seguro, que causa pocas molestias y cicatrices. La técnica histopatológica utiliza hematoxilina-eosina para determinar el nivel del plano de separación de las ampollas, la presencia o ausencia de células inflamatorias, el tipo predominante de células inflamatorias que permite distinguir las diferentes variedades de pénfigo.[17]

La inmunofluorescencia (IF) es un instrumento importante para diagnóstico tanto de pénfigo como de penfigoide. Sin embargo, pueden observarse patrones similares e indistinguibles entre las diferentes Enfermedades Ampollares Autoinmunes en muestras de biopsia o tejidos de sustrato cuando hay autoanticuerpos circulantes,[18,19] ya que por ejemplo la IF indirecta no permite identificar los autoantígenos presentes en las DAA[20] por lo tanto sus hallazgos clínicos

e histopatológicos pueden no ser determinantes. En estos casos, el valor del análisis como método diagnóstico diferencial se ve comprometido.[21] Al leer las reacciones de IF, se deben enumerar tres formas diferentes de fluorescencia: específica, no específica y autofluorescencia. La fluorescencia específica se debe a la reacción entre el sustrato y la proteína marcada con el fluorocromo (reacción antígeno-anticuerpo). La fluorescencia no específica se debe a la tinción del tejido con colorante libre o proteínas de fluoresceína, o ambas. La autofluorescencia se produce debido a la fluorescencia natural de los tejidos (amarillo, azul) cuando se exponen a la luz ultravioleta.[15,22,23]

Las principales moléculas diana implicadas en la patogenia del pénfigo son las desmogleínas (DSG), proteínas transmembrana pertenecientes a la familia de las cadherinas, responsables de la adhesión de las KC. En todas las variantes de pénfigo, el estudio por IF es positivo. La directa (IFD) permite detectar depósitos de IgG y C3 a nivel epidérmico de piel perilesional. La IF indirecta (IFI) permite detectar anticuerpos circulantes de tipo IgG contra los desmosomas utilizando el suero del paciente.[22,23]

El pénfigo foliáceo (PF) se manifiesta clínicamente por lesiones exclusivamente cutáneas con ampollas flácidas sobre una base eritematosa que se desecan antes de romperse y dibujan en patrones lineales o entrelazados de escamas y crostas. Los autoanticuerpos IgG se dirigen contra DSG1, lo que lleva a la acantólisis subcórnea.[24]

En el pénfigo vulgar (PV), cuando los autoanticuerpos IgG se dirigen contra DSG3, provocando acantólisis suprabasal, la afectación es exclusiva de la mucosa. Cuando se dirigen contra DSG 1 y 3, la piel y las mucosas se ven afectadas. La unión de autoanticuerpos IgG a DSG resulta en mecanismos sinérgicos, tales como: inhibición directa de la transinteracción homófila y heterófila, generando bloqueo de adhesión entre DSG y de DSG con desmocolinas (DSC).[25]

Entre los diferentes métodos utilizados para detectar autoanticuerpos IgG circulantes en muestras de suero de pacientes con pénfigo y penfogoide, el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) se trata de un método serológico indirecto, que permite la detección de Ac en una muestra de sangre y de acuerdo al tipo de pénfigo. Este método presenta alta sensibilidad por los antígenos Dsg1 y/o Dsg3 permitiendo además detectar otros antígenos como ser BP180, BP230, envoplaquina y colágeno de tipo VII.[20] Este método ha demostrado ser más sensible y específico que la inmunofluorescencia,[22,23] pero sin embargo el ELISA es una prueba muy costosa en términos económicos y detecta en defecto los antígenos frente a los que van dirigidos los autoanticuerpos ya que no detecta todos los anticuerpos de la superficie celular implicados en la patogénesis de la EAA[26] y que suele dar falsos positivos no consistentes con la clínica o el laboratorio.[20]

El immunoblot detecta los antígenos epidérmicos a los que se unen los Ac circulantes de pacientes con pénfigo y penfigoide15, particularmente ayudan a determinar autoanticuerpos bastante raros (p. Ej., Anti-laminina γ 1, anti-laminina 332, anti-LAD-1, anti- α 6 β 4 integrina, anti-desmoplaquina, anti-colágeno tipo VII)[20] y se basan en proteínas recombinantes, extractos y líneas celulares (p. Ej., Epidermis, dermis, queratinocitos cultivados y la línea celular de carcinoma epidermoide A431).[20] Además, el inmunoblot mejora la eficacia diagnóstica al permitir el reconocimiento de un amplio panel de antígenos cutáneos mediante el uso de la separación por peso molecular[27] pudiendo llegar a reconocer hasta 10 antígenos[21] superando así los ELISA comercialmente disponibles.

Aunque el diagnóstico de las enfermedades vesicoampollosas puede considerarse un reto en la rutina clínica de medicina interna y dermatología. Las lesiones tienen un inicio agudo y varios mecanismos pueden ser responsables de su formación. Las ampollas se producen en diferentes niveles de la piel. Inicialmente, el objetivo de las evaluaciones histológicas, inmunohistológicas y de microscopía electrónica es encontrar el plano en el que se produce la pérdida de adhesión celular.

A pesar de la existencia de varios ensayos controlados y randomizados, no existe un consenso acerca de la mejor técnica diagnóstica en términos de costo-beneficio para identificar las diferentes variedades de dermatosis ampollares autoinmunes eso se debe a que los datos son limitados y a la heterogeneidad en los ensayos publicados. Por lo tanto, es necesaria la realización de una revisión sistemática con el objetivo de identificar las ventajas y las desventajas en las diferentes técnicas de diagnóstico, así como la descripción de las técnicas actuales para una evaluación más segura y temprana y específica para un mejor tratamiento de la enfermedad.

MÉTODO

Es una revisión sistemática, cuya estrategia metodológica permite la síntesis y análisis sobre las ventajas y desventajas de las diferentes técnicas diagnósticas en la detección de las diferentes variedades de enfermedades ampollares autoinmunes.

Para sistematizar la investigación, es necesario seguir seis pasos distintos: 1. Identificación de la población en estudio, los criterios de inclusión y exclusión. 2. Búsqueda o muestreo en la literatura; 3. Recopilación de datos en estudios seleccionados; 4. Análisis crítico de los estudios incluidos; 5. Discusión de los resultados; 6. Conclusión.

En la primera etapa se seleccionaron los artículos científicos con los pacientes diagnosticados con dermatosis ampollares autoinmunes con las técnicas actualmente mencionadas. Teniendo como criterios de inclusión: ensayos clínicos randomizados sin considerar el estado de publicación, resultados reportados, data de publicación e idioma. Y los criterios de exclusión fueron excluidos estudios desarrollados con pacientes menores a 18 años, embarazadas o animales. Más los pacientes con dermatosis no diagnosticados por las técnicas de diagnóstico actualmente aceptadas para dermatosis ampollares autoinmunes.

En la segunda etapa, se establecieron artículos disponibles en línea; publicado en las bases de datos médicos tal como Pubmed, Cochrane, mesh broweser, tripdabase, clinicaltrials.org. Para tanto, fueron utilizados las siguientes palabras claves y términos MESSH: “pemphigus”, “pemphigoid”, “immunofluorescence”, “acantholysis”, “desmogleins”, “diagnostic techniques for pemphigus”. Fueron identificados ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas y metanálisis sin considerar el estatus de publicación, resultados reportados, data o año de publicación y lengua.

En la tercera etapa, la extracción de datos de los artículos seleccionados se realizó mediante un instrumento compuesto por las siguientes variables: 1. Base de datos: título del artículo; nombre(s) del autor(es); año de publicación; país de procedencia; tipo de estudio y nivel de evidencia. Este formulario garantiza la recogida de todos los datos que se consideren relevantes. 2. Participantes involucrados en los estudios: número aleatorizado, número analizado, tipo de población, edad media, sexo, criterios de inclusión y exclusión, tipo de enfermedad. 3. Características de las técnicas de diagnósticos: citodiagnóstico de Tzanck, histopatología,

inmunofluorescencia (IF), técnica ELISA e inmunoblot e inmunoprecipitación.

En el cuarto paso, analizamos las variables a ser medidas en este estudio que son los parámetros (sensibilidad, especificidad, grado de resolución antigénica) que permitan una descripción y caracterización detalada de las técnicas de citodiagnóstico de Tzanck, histopatología, inmunofluorescencia (IF), técnica ELISA e inmunoblot e inmunoprecipitación para el diagnóstico de pacientes con enfermedades ampollares autoinmunes: pénfigo y penfigoide.

En cuanto a la quinta etapa de la revisión, se logró comparar los resultados con el marco teórico y así identificar lagunas de conocimiento, exponer conclusiones y sesgos de la investigación.

Finalmente, en la última etapa, se realizó la síntesis del conocimiento producido sobre las diferentes técnicas que permiten obtener un diagnóstico más específico, considerando las ventajas y desventajas de cada una de las pruebas diagnósticas para una mejor y posterior intervención de pacientes con enfermedades ampollares autoinmunes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se identificaron 505 referencias en la búsqueda inicial a través de los términos MeSH. Después de la revisión de los títulos y resúmenes, 329 que no respondían al objeto estudio/pregunta de investigación fueron inmediatamente considerados no elegibles. De los 176 artículos restantes, se analizó el texto completo. En total se seleccionaron 30 estudios publicados entre 1996 y 2022, que cumplieron con los criterios inclusión y proporcionaron una muestra de 11 880 participantes, con 4 265 pacientes diagnosticado con DAA, siendo que 1764 con pénfigo y 2501 con penfigoide. El grupo control contó con 7430 participantes y se excluyeron 185 personas que no cumplían con los criterios de inclusión. Un resumen de las principales características de cada estudio se muestra en tabla 7.1.

En todos los estudios incluidos los participantes tuvieron edad mayor o igual a 18 años. En total, 18 de 30 estudios contenían información tanto en un grupo de pacientes con DAA como en un grupo de control de la enfermedad grupo, lo que permitió tanto la sensibilidad como la especificidad para ser comparado. Trece estudios no incluyeron un grupo controle y sólo se incluyeron en el análisis de sensibilidad por subtipo DAA.

No se pudo hacer una diferenciación entre controles sanos y controles enfermos (es decir, pacientes con otras enfermedades de la piel), porque los estudios no informaron datos separados para estos subgrupos o solo incluyeron controles sanos. Los estudios se realizaron en distintos países tales como Alemania, Australia, Austria, Bélgica, China, Egipto, España, Francia, Holanda, India, Irán, Italia, Turquía.

El diagnóstico para las DAA se basa en la combinación de los hallazgos clínicos y los resultados de los exámenes complementares, que se vuelve obligatoria para complementar la investigación, sin embargo, solo la evaluación de los hallazgos clínicos y los mecanismos patogénicos no garantizan necesariamente un diagnóstico correcto. A pesar de los esfuerzos en encontrar una técnica “gold standard” que tienen la máxima fiabilidad para el diagnóstico de DAA, cada técnica de diagnóstico del pénfigo y penfigoide tienen ventajas y desventajas que deben ser evaluadas para elegir el mejor enfoque de diagnóstico y tratamiento para cada paciente.

Tabla 7.1. Resumen de estudios sobre la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas para las DAA

	Estudio autor, año (Bibl.)	Participantes	DAA		Sanos/ otras enf.	Excluidos	Tzanck		IF		Elisa		Biochip		Inmunoblot	
			Pénfigo	Penfigoide			Sens.	Esp.	Sens.	Esp.	Sens.	Esp.	Sens.	Esp.	Sens.	Esp.
1	Zhou, 2016 [27]	94	33	0	61	0	96,70 %	60 %	84,80 %	91,8-%	84,80 %	96,70 %				
2	Rashid, 2021 [28]	922	0	121	666	135			87,90 %	100 %	55,40 %	98,90 %			66,10 %	91,30 %
3	Goletz, 2021 [29]	54	0	54	0	0			100 %	97,10 %	90 %	100 %	96,20 %	100 %		
4	Van de Gaer, 2020 [30]	1507	133	860	514	0			81,45 %	96,55 %	82,35 %	93,90 %				
5	Adaszewska, 2019 [31]	83	35	0	48	0							65,70 %	100 %		
6	Al-Shenawy, 2017 [32]	77	40	0	37	0			93,75 %	100 %						
7	Weiss, 2015 [33]	47	47	0	0	0										
8	Van Beek, 2012 [34]	808	115	42	651	0			89 %	100 %	87,63 %	96,08 %	96,16 %	99,10 %		
9	Herrero-González, 2010 [35]	88	40	0	0	48										
10	Khandpur, 2010 [36]	138	66	0	72	0					94,87 %	75,80 %			94,45 %	97,60 %
11	Abasq, 2009 [37]	26	26	0	0	0					100 %	23 %				
12	Feng, 2008 [38]	84	18	42	24	0					97,62 %	97,62 %				
13	Joly, 1999 [39]	36	36	0	0	0										
14	Bédane, 1996 [40]	24	24	0	0	0										
15	Simpson, 2021 [41]	27	14	11	2	0					77,50 %	100 %	93,75 %	97,50 %		
16	Petruzzi, 2022 [42]	86	22	34	30	0			66,70 %	94,50 %	75 %	100 %				
17	Khursheed, 2022 [43]	58	23	8	25	2										
18	Yang, 2020 [44]	171	31	38	102	0			73,90 %		75,70 %		52,85 %	81,60 %		
19	Russo, 2014 [45]	62	42	9	11	0							97,62 %	100 %		
20	Nili, 2021 [46]	0	0	0	0	0										
21	Tampoia, 2012 [47]	170	36	40	94	0					99 %	100 %				
22	Hrabovska, 2017 [56]	81	74	0	7	0										
23	He, 2021 [48]	81	41	0	40	0	87,80 %	100 %	82,30 %	95,60 %	81,60 %	93,90 %				
24	Arunprasath, 2020 [49]	40	18	22	0	0										
25	Schmidt, 2010 [50]	591	121	48	422	0					97,50 %	99,55 %				
26	Noormohammadpour, 2020 [51]	68	41	6	21	0	80,50 %	96,30 %	80,50 %	84,60 %						

27	Tampoia, y Col. 2012 [52]	6097	583	1058	4456	0			92 %	98 %	98,50 %	100 %
28	Lebe, 2012 [53]	197	64	66	67	0						
29	Bertin, 2012 [54]	137	15	42	80	0						80,90 % 100 %
30	Schmidt, 2001 [55]	26	26	0	0	0						
	TOTAL	11880	1764	2501	7430	185						

De este modo, las técnicas de histopatología, inmunofluorescencia, ELISA, inmunoblot, y el biochips son instrumentos auxiliares valiosos y determinantes en el diagnóstico de las DAA. Los métodos mencionados ninguno de estos aisladamente ofrece el grado de resolución antigénica requerido para un diagnóstico diferencial específico que llevó al desarrollo de varios estudios clínicos controlados y metaanálisis para determinar la especificidad, sensibilidad con uno aceptable nivel de certeza y confiabilidad.

La principal ventaja del citodiagnóstico de Tzanck es su simplicidad, un examen de frotis de piel o mucosas que consiste en recolectar material de una lesión cutánea, raspar o untar este material en un portaobjetos de vidrio, teñir el portaobjetos con colorantes específicos y examinar las células al microscopio. Este proceso es rápido y puede brindar resultados inmediatos, lo que le permite al profesional tomar decisiones con respecto al tratamiento del paciente con mayor rapidez. Otra ventaja de la técnica es que es relativamente económica y puede realizarse en clínicas ambulatorias y consultorios médicos. No se requiere infraestructura compleja ni equipamiento específico, lo que hace que la técnica sea accesible incluso en lugares con recursos limitados.

Por otro lado, la principal desventaja de la técnica de Tzanck son los controvertidos resultados en relación a la sensibilidad y especificidad demostrados por estudios de He, 2021; y Noormohammadpour, 2020; la sensibilidad y especificidad fueron 87,8 %, 100 %; 80,5 % y 96,3 % respectivamente, indicando su alta precisión diagnóstica, pero en el estudio de Zhou, 2016; la sensibilidad y especificidad fue de 96,7 % y 60 %; respectivamente indicando una la baja especificidad, haciendo necesario la toma de biopsia y estudio histopatológico para el diagnóstico. Una vez que la técnica no permite diferenciar entre pénfigo y penfigoide, no es capaz de detectar anticuerpos específicos y puede presentar resultados falsos negativos o falsos positivos. Además, la técnica puede verse afectada por la calidad del material recolectado, la habilidad del profesional para realizar el raspado o untado y la interpretación subjetiva del resultado, que puede variar según la experiencia del profesional.

Con relación a la inmunofluorescencia las ventajas del método de diagnóstico de pénfigo y penfigoide incluyen la sensibilidad y especificidad por ser una técnica altamente sensible y específica para detectar anticuerpos circulantes y depósitos inmunológicos en la piel con la sensibilidad oscilando entre 63, 70 % Petruzzi, 2022 – 100 % Goletz, 2021; Feng, 2008 y especificidad oscilando entre 84,6 % Noormohammadpour, 2020 - 100 % Rashid, 2021; Al-Shenawy, 2017; Van Beek, 2012; Van Beek, 2012. Las otras ventajas de las técnicas de IF son la rapidez porque permite la entrega de los resultados a las pocas horas de la toma de la muestra, lo cual es importante para la identificación temprana de los casos. Así con la precisión de la prueba que brindar información precisa sobre la ubicación y el alcance de los depósitos inmunitarios en la piel, lo cual es útil para planificar el tratamiento.

Sin embargo, existen algunas desventajas en el uso de la prueba de IF que depende de la habilidad del técnico para una comprensión adecuada de la interpretación de los resultados y la lectura de imágenes, lo que requiere habilidad técnica. La recolección de muestras puede ser invasiva y dolorosa, según el área a recolectar, lo que puede ser una molestia para algunos pacientes. Además, la técnica de IF puede ser relativamente costosa, dependiendo del laboratorio donde se realice, lo que puede incrementar el costo del diagnóstico.

En comparación con la técnica de ELISA, que muestra una sensibilidad y especificidad oscilando entre 55,40 % Rashid, 2021 - 100 % Abasq, 2009 y 23 % Abasq, 200) - 100 % Goletz,

2021; Simpson, 2021; Petruzzi, 2022; Tampoia, 2012 respectivamente.

Con relación al estudio de Abasq, 2009 o que llevo a una baja especificidad del 23 % fue el pequeño tamaño de la muestra de 26 pacientes que resulto en una limitación del estudio. Las ventajas de la técnica ELISA para el diagnóstico de DAA incluyen la alta sensibilidad y especificidad para detectar anticuerpos circulantes contra antígenos específicos presentes en pacientes con pénfigo y penfigoide. Por no ser invasiva la toma de muestras se realiza mediante sangre venosa, que es de fácil obtención. Otra ventaja es la rapidez de la prueba donde los se dar resultados en pocas horas. Además, puede automatizarse lo que aumenta la precisión y uniformidad de los resultados.

Aunque la técnica ELISA es relativamente asequible en algunos entornos, el costo puede variar según el laboratorio donde se realice, lo que puede ser una desventaja de la prueba junto con la dependencia de antígenos específicos una vez que la técnica ELISA requiere que se utilicen antígenos específicos como reactivos para detectar anticuerpos. En algunos casos, los antígenos disponibles pueden no ser muy sensibles o específicos para diagnosticar pénfigo o penfigoide. La técnica ELISA es altamente sensible, sin embargo, existe la posibilidad de falsos positivos debido a la presencia de anticuerpos contra antígenos similares que no están relacionados con pénfigo o penfigoide. Y la interpretación de los resultados puede ser subjetiva lo que haga que el resultado dependa de la experiencia y formación del profesional que realiza la prueba.

El BIOCHIP ha sido identificada recientemente como una nueva herramienta multiplex para el diagnóstico de DAA con las ventajas de rápida detección y menor invasión, aunque el diagnóstico precisión han demostrado una sensibilidad entre 52,85 % Yang, 2020 - 98,50 % Tampoia, 2012 y especificidad oscilando entre 81, 60 % Yang, 2020 - 100 % Goletz, 2021; Adaszewska, 2019 y Russo, 2014. Además, el biochip también es capaz de detectar diferentes tipos de antígenos simultáneamente, lo que puede ser útil cuando se sospecha una infección que provoca síntomas similares a las DAA. Además, los puntos negativos se dan por la necesidad de profesional de salud capacitada para usar el biochip y para interpretar los resultados, lo que puede aumentar el tiempo y el costo del diagnóstico lo puede limitar su uso en lugares con recursos limitados.

La técnica de inmunoblot también detectar autoanticuerpos específicos de la DAA, se recogiendo una muestra de sangre del paciente y se separan las proteínas mediante electroforesis electroquímica. A continuación, la proteína separada se transfiere de un gel a una membrana de nitrocelulosa, donde se fija en una configuración lineal. Luego se detecta la presencia de los autoanticuerpos usando una enzima unida a un anticuerpo secundario que reacciona con los autoanticuerpos. Por ser una técnica altamente sensible y específica oscilando entre 66, 10 % Rashid, 2021 - 94,45 % Khandpur, 2010 y 91, 30 % Rashid, 2021 - 100 % Bertin, 2012 respectivamente que puede detectar una variedad de autoanticuerpos involucrados en diferentes etapas de pénfigo y penfigoide. Los puntos positivos de la técnica es la sencillez con la que se puede implementarse fácilmente en los laboratorios de diagnóstico clínico. Así como la capacidad de identificar autoanticuerpos incluso en pacientes que no tienen lesiones activas, lo que permite monitorizar la actividad de la enfermedad.

Sin embargo, también existen algunas desventajas asociadas con el uso de la técnica como en el proceso de separación por electroforesis y transferencia de proteínas a la membrana puede ser largo y laborioso, la presencia de anticuerpos no específicos puede dar lugar a falsos positivos. Y la técnica puede ser costosa y requiere equipo especializado.

Teniendo en cuenta la gran cantidad de estudios encontrados sobre las pruebas de diagnósticos para la detección de las DAA, evaluando y comparando los resultados en nuestra revisión de literatura, confirmamos la significación entre la correlación clínica y el laboratorio que lleva a una consistencia en el nivel de diagnóstico tisular con la técnica de Tzanck, IF, Elisa, Inmunoblot y BIOCHIP en pénfigos y penfigoide ampollar. Por tanto, la falta de estudios comparativos entre los diferentes tipos de técnicas diagnósticas de la DAA dificulta la evaluación de los métodos diagnósticos existentes, ya que no todos compararán una técnica con otra o hacer uso de todas las técnicas en la misma población de estudio. Luego, se requieren estudios más amplios para demostrar el valor diagnóstico de estas pruebas para las dermatosis ampollares autoinmunes en futuro.

REFERENCIAS

1. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(4):1031-1047.

2. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of disease: pemphigus and bullous pemphigoid. Annu Rev Pathol. 2016;11(1):175-197.

3. van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Bullous autoimmune dermatoses. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2021 [citado 19 Dic 2022]. Disponible en: https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2021.0136

4. Malik AM, Tupchong S, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparthi K. An updated review of pemphigus diseases. Medicina (Kaunas). 2021;57(10):1080.

5. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, et al. Pemphigus. Nat Rev Dis Primers. 2017;3(1):17026.

6. Hans-Filho G, Aoki V, Bittner NRH, Bittner GC. Fogo selvagem: endemic pemphigus foliaceus. An Bras Dermatol. 2018;93(5):638-650.

7. Pérez-Pérez ME, Avalos-Díaz E, Herrera-Esparza R. Autoantibodies in Senear-Usher syndrome: cross-reactivity or multiple autoimmunity? Autoimmune Dis. 2012;2012:1-7.

8. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMS. Pemphigus vulgaris. An Bras Dermatol. 2019;94(3):264-278.

9. Verbytska L. Vegetative pemphigus - challenge for diagnosis and treatment. Clin Dermatol Open Access J [Internet]. 2022.

10. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Paraneoplastic pemphigus: a life-threatening autoimmune blistering disease. Actas Dermosifiliogr. 2017;108(10):902-910.

11. Ghaedi F, Etesami I, Aryanian Z, Kalantari Y, Goodarzi A, Teymourpour A, et al. Drug-induced pemphigus: a systematic review of 170 patients. Int Immunopharmacol. 2021;92:107299.

12. Pratasava V, Sahni VN, Suresh A, Huang S, Are A, Hsu S, et al. Bullous pemphigoid and other pemphigoid dermatoses. Medicina (Kaunas). 2021;57(10):1061.

13. Moro F, Fania L, Sinagra JLM, Salemme A, Di Zenzo G. Bullous pemphigoid: trigger and predisposing factors. Biomolecules. 2020;10(10):1432.

14. Maity S, Banerjee I, Sinha R, Jha H, Ghosh P, Mustafi S. Nikolsky's sign: a pathognomic boon. J Fam Med Prim Care. 2020;9(2):526.

15. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):477-481.

16. Kabir AKMN, Kamal M, Choudhury AM. Clinicopathological correlation of blistering diseases of skin. Bangladesh Med Res Counc Bull. 1970;34(2):48-53.

17. Khursheed S, Shah H, Ijaz A, Mehmood M, Tanvir N, Sharif S. Histopathological spectrum and role of clinicopathological correlation in vesiculobullous lesions: a tertiary care hospital experience. J Ayub Med Coll Abbottabad [Internet]. 2022.

18. Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, Shimizu H, Mayer J, Rank CV, et al. A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basement membrane zone. J Invest Dermatol. 1996;106(3):465-470.

19. Hrabovska Z, Jautova J, Hrabovsky V. A study of clinical, histopathological and direct immunofluorescence diagnosis in pemphigus group: utility of direct immunofluorescence. Bratisl Lek Listy. 2017;118(4):243-249. doi:10.4149/BLL_2017_048.

20. Saschenbrecker S, Karl I, Komorowski L, Probst C, Dähnrich C, Fechner K, et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases. Front Immunol. 2019;10:1974.

21. Lee CW. An extract of cultured A431 cells contains major tissue antigens of autoimmune bullous diseases. Br J Dermatol. 2000;143(4):821-823. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03838.x.

22. Belloni-Fortina A, Faggion D, Pigozzi B, Peserico A, Bordignon M, Baldo V, et al. Detection of autoantibodies against recombinant desmoglein 1 and 3 molecules in patients with pemphigus vulgaris: correlation with disease extent at the time of diagnosis and during follow-up. Clin Dev Immunol. 2009;2009:1-6.

23. Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. Immunofluorescence of autoimmune bullous diseases. Surg Pathol Clin. 2017;10(2):505-512.

24. Fonseca LAF, Alves CAXM, Aprahamian I, Pinto CAL. Pemphigus foliaceus as a differential diagnosis in vesicobullous lesions. Einstein (Sao Paulo). 2017;15(2):220-222.

25. Bordel-Gómez MT, Sánchez-Estella J, Yuste-Chaves M, Santos-Durán JC, Alonso-San Pablo MT. Pénfigo vulgar familiar: estudio inmunogenético de los antígenos HLA clase II. Actas Dermosifiliogr. 2006;97(8):509-513.

26. Jindal A, Rao R, Bhogal BS. Advanced diagnostic techniques in autoimmune bullous diseases. Indian J Dermatol. 2017;62(3):268-278.

27. Zhou T, Fang S, Li C, Hua H. Comparative study of indirect immunofluorescence, enzyme-

linked immunosorbent assay, and the Tzanck smear test for the diagnosis of pemphigus. J Oral Pathol Med. 2016;45(10):786-790.

28. Rashid H, Meijer JM, Diercks GFH, Sieben NE, Bolling MC, Pas HH, et al. Assessment of diagnostic strategy for mucous membrane pemphigoid. JAMA Dermatol. 2021;157(7):780-787.

29. Goletz S, Giurdanella F, Holtsche MM, Nijenhuis M, Horvath B, Diercks GFH, et al. Comparison of two diagnostic assays for anti-laminin 332 mucous membrane pemphigoid. Front Immunol. 2021;12:773720.

30. Van de Gaer O, de Haes P, Bossuyt X. Detection of circulating anti-skin antibodies by indirect immunofluorescence and by ELISA: a comparative systematic review and meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2020;58(10):1623-1633.

31. Adaszewska A, Kalinska-Bienias A, Jagielski P, Wozniak K, Kowalewski C. The use of BIOCHIP technique in diagnosis of different types of pemphigus: vulgaris and foliaceus. J Immunol Methods. 2019;468:35-39.

32. Al-Shenawy HA. Can immunohistochemistry replace immunofluorescence in diagnosis of skin bullous diseases? APMIS. 2017;125(2):114-121.

33. Weiss D, Ristl R, Griss J, Bangert C, Foedinger D, Stingl G, et al. Autoantibody levels and clinical disease severity in patients with pemphigus: comparison of aggregated anti-desmoglein ELISA values and indirect immunofluorescence titres. Acta Derm Venereol. 2015;95(5):559-564.

34. van Beek N, Rentzsch K, Probst C, Komorowski L, Kasperkiewicz M, Fechner K, et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:49.

35. Herrero-González JE, Iranzo P, Benítez D, Lozano F, Herrero C, Mascaró JM Jr. Correlation of immunological profile with phenotype and disease outcome in pemphigus. Acta Derm Venereol. 2010;90(4):401-405.

36. Khandpur S, Sharma VK, Sharma A, Pathria G, Satyam A. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay test with immunoblot assay in the diagnosis of pemphigus in Indian patients. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010;76(1):27-32.

37. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, Grassi V, Musette P, et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. Arch Dermatol. 2009;145(5):529-535.

38. Feng S, Lin L, Jin P, Wu Q, Zhou W, Sang H, et al. Role of BP180NC16a-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the diagnosis of bullous pemphigoid in China. Int J Dermatol. 2008;47(1):24-28.

39. Joly P, Mokhtar I, Gilbert D, Thomine E, Fazza B, Bardi R, et al. Immunoblot and immunoelectronmicroscopic analysis of endemic Tunisian pemphigus. Br J Dermatol. 1999;140(1):44-49.

40. Bédane C, Prost C, Thomine E, Intrator L, Joly P, Caux F, et al. Binding of autoantibodies is not restricted to desmosomes in pemphigus vulgaris: comparison of 14 cases of pemphigus vulgaris and 10 cases of pemphigus foliaceus studied by western immunoblot and immunoelectron microscopy. Arch Dermatol Res. 1996;288(7):343-352.

41. Simpson K, Scardamaglia L, Kok Y, Vu M, Kidd D, Yap T, et al. Comparison of the EUROIMMUN Dermatology Profile ELISA to the novel BIOCHIP Mosaic 7 for the diagnosis of immunobullous skin disease. Australas J Dermatol. 2021;62(3):314-322.

42. Petruzzi M, Lucchese A, Contaldo M, Tampoia M, Frassanito MA, Lauritano D, et al. ELISA detection of anti-desmoglein 1 and anti-desmoglein 3 and indirect immunofluorescence in oral pemphigus: a retrospective study. Oral Dis. 2022;28(4):1149-1156.

43. Khursheed S, Shah H, Ijaz A, Mehmood M, Tanvir N, Sharif S. Histopathological spectrum and role of clinicopathological correlation in the diagnosis of vesiculobullous lesions. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2022;34(Suppl 1)(3):S639-S643.

44. Yang A, Xuan R, Melbourne W, Tran K, Murrell DF. Validation of the BIOCHIP test for the diagnosis of bullous pemphigoid, pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(1):153-160.

45. Russo I, Saponeri A, Peserico A, Alaibac M. The use of biochip immunofluorescence microscopy for the diagnosis of pemphigus vulgaris. Acta Histochem. 2014;116(5):713-716.

46. Nili A, Salehi Farid A, Asgari M, Tavakolpour S, Mahmoudi H, Daneshpazhooh M. Current status and prospects for the diagnosis of pemphigus vulgaris. Expert Rev Clin Immunol. 2021;17(8):819-834.

47. Tampoia M, Zucano A, Villalta D, Antico A, Bizzaro N. Anti-skin specific autoantibodies detected by a new immunofluorescence multiplex biochip method in patients with autoimmune bullous diseases. Dermatology. 2012;225(1):37-44.

48. He W, Li K, Hu X, Hua H, Wei P. Direct immunofluorescence analysis of oral Tzanck smears for pemphigus vulgaris: a diagnostic test. J Oral Pathol Med. 2021;50(10):1050-1056.

49. Arunprasath P, Rai R, Venkataswamy C. Comparative analysis of BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence with direct immunofluorescence in diagnosis of autoimmune bullous diseases: a cross-sectional study. Indian Dermatol Online J. 2020;11(6):915-919.

50. Schmidt E, Dähnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, et al. Novos sistemas ELISA para anticorpos para desmogleína 1 e 3: correlação da atividade da doença com os níveis séricos de autoanticorpos em pacientes individuais com pênfigo. Exp Dermatol. 2010;19(5):458-463.

51. Noormohammadpour P, Kamyab-Hesari K, Mousavian MS, Daneshpazhooh M, Balighi K, Ehsani AH, et al. Diagnostic value of cytology in oral ulcer and comparison with histopathology and direct immunofluorescence. Dermatol Ther. 2020;33(6):e13929.

52. Tampoia M, Giavarina D, Di Giorgio C, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of enzyme-linked

immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: a systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2012;12(2):121-126.

53. Lebe B, Gül Nıflıoğlu G, Seyrek S, Ellıdokuz H. Evaluation of clinical and histopathologic/direct immunofluorescence diagnosis in autoimmune vesiculobullous dermatitis: utility of direct immunofluorescence. Turk Patoloji Derg. 2012;28(1):11-16.

54. Bertin D, Léonnet C, Berbis P, Gilbert D, Richard MA, Carsuzaa F, et al. O ensaio immunoblot ainda é útil para o diagnóstico sorológico da dermatose bolhosa autoimune. Open Autoimmun J. 2012;4(1).

55. Schmidt E, Skrobek C, Kromminga A, Hashimoto T, Messer G, Bröcker EB, et al. Cicatricial pemphigoid: IgA and IgG autoantibodies target epitopes in intra- and extracellular domains of the bullous pemphigoid antigen 180. Br J Dermatol. 2001;145(5):778-783.

56. Hrabovska Z, Jautova J, Hrabovsky V. A study of clinical, histopathological and direct immunofluorescence diagnosis in pemphigus group: utility of direct immunofluorescence. Bratisl Lek Listy. 2017;118(4):243-249.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Rosilara Silva Lopes Costa, Lucas Udovin.
Curación de datos: Rosilara Silva Lopes Costa, Lucas Udovin.
Análisis formal: Rosilara Silva Lopes Costa, Lucas Udovin.
Investigación: Rosilara Silva Lopes Costa, Lucas Udovin.
Metodología: Rosilara Silva Lopes Costa, Lucas Udovin.
Administración del proyecto: Rosilara Silva Lopes Costa, Lucas Udovin.
Recursos: Rosilara Silva Lopes Costa, Lucas Udovin.
Software: Rosilara Silva Lopes Costa, Lucas Udovin.
Supervisión: Rosilara Silva Lopes Costa, Lucas Udovin.
Validación: Rosilara Silva Lopes Costa, Lucas Udovin.
Visualización: Rosilara Silva Lopes Costa, Lucas Udovin.
Redacción – borrador original: Rosilara Silva Lopes Costa, Lucas Udovin.
Redacción – revisión y edición: Rosilara Silva Lopes Costa, Lucas Udovin.