

Caracterización sociodemográfica, clínica, histopatológica e inmunohistológica de las enfermedades ampollosas autoinmunes subepidérmicas

Luisa Hernández Tejada¹, Juan David Ruiz Restrepo², Gilma Norela Hernández Herrera³, Daniela Astarot Salazar Uribe⁴, Margarita María Velásquez Lopera⁵

Residente Dermatología Universidad de Antioquia¹, Dermatopatólogo Universidad de Antioquia², Matemática Esp estadística, Mg Epidemióloga Universidad de Antioquia³, Residente Dermatología Universidad de Antioquia⁴, jefe Sección Dermatología Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

Introduction: Subepidermal autoimmune blistering diseases (SABDs) have a negative impact on the quality of life of patients, causing morbidity and imposing high costs on the healthcare system. Additionally, they can potentially compromise the lives of affected individuals. It is crucial to consider the epidemiological, clinical, and immuno-histological patterns of the different SABDs, taking into account the lack of currently available information in the literature regarding the Colombian population. This information is essential for healthcare planning and the generation of knowledge in our context.

Objectives: To describe the epidemiological, clinical, histopathological, and immuno-histological characteristics of patients with EAAS

Methods: An observational, descriptive, retrospective study was conducted using data obtained from the laboratory of the Dermatology Department at the University of Antioquia from 1976 to 2020.

Conclusions: It was observed that Bullous pemphigoid (PA) was the most frequent disease among EAAS, predominantly affecting individuals between the ages of 60 and 90, with a higher prevalence among women. Additionally, Dermatitis Herpetiformis (DH) was identified as the second most common disease in terms of frequency. The findings from direct immunofluorescence and histopathology of the described SABDs were consistent with those reported in the literature.

Keywords: subepidermal blistering diseases; bullous pemphigoid; pemphigus erythematosus; epidermolysis bullosa; linear IgA dermatosis; gestational pemphigoid; dermatitis herpetiformis; Colombia; Latino America.

ABSTRACT

Introducción: las enfermedades ampollas autoinmunes subepidérmicas (EAAS) tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, generando morbilidad y causando altos costos para el sistema de salud; De igual manera pueden llegar a comprometer la vida de las personas que lo padecen. Es esencial tener en cuenta el comportamiento epidemiológico, clínico y patrón inmunohistológico de las diferentes EAAS, considerando la falta de información disponible actualmente en la literatura en población colombiana, siendo importante para la planificación de la atención médica y la generación de conocimiento en nuestro medio.

Objetivos: describir las características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas e inmuno-histológicas de los pacientes con EAAS.

Métodos: se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, con datos tomados del laboratorio de la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia desde 1976 hasta el 2020.

Conclusiones: Se observó que el PA fue la enfermedad más frecuente de las EAAS, predominando en un rango de edad entre los 60 y los 90 años y en las mujeres en la mayoría de los casos. Por otro lado, se identificó la DH como segunda enfermedad en frecuencia. Los hallazgos a la inmunofluorescencia directa y a la histopatología de las EAAS descritas están acorde a los descritos en la literatura.

Palabras clave: *Enfermedades ampollas subepidérmicas; penfigoide ampolloso; lupus eritematoso sistémico ampolloso; epidermólisis ampollosa; dermatosis bullosa IgA lineal; penfigoide gestacional; dermatitis herpetiforme; Colombia, Latinoamérica.*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades ampollas autoinmunes (EAA) son un grupo diverso de afecciones cutáneas que se caracteriza por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra las moléculas de adhesión y otras proteínas de la piel. Se dividen en enfermedades ampollas autoinmunes intra-epidérmicas (EAAI), donde los anticuerpos se dirigen a antígenos localizados dentro de la epidermis, y en las que se encuentra el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo, y las enfermedades ampollas autoinmunes subepidérmicas (EAAS) donde los autoanticuerpos específicos se dirigen a distintos antígenos de la unión dermoepidérmica; en este grupo están el penfigoide ampolloso (PA), el penfigoide gestacional (PG), la dermatosis IgA lineal (DIgA), dermatitis herpetiforme (DH), epidermólisis ampollosa adquirida (EAA) y lupus eritematoso sistémico ampolloso (LA). El PA es el más común y se estima que representa el 80% de los casos de EAAS. ⁽¹⁻³⁾

Para las EAAS se han descrito algunos factores de riesgo y desencadenantes, sin embargo, no se conocen completamente. Algunos de los factores de riesgo más importantes son las comorbilidades, encabezadas por otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea y algunos trastornos neurológicos como enfermedad de Parkinson y Alzheimer. Entre los desencadenantes están medicamentos como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, β -bloqueadores, antiinflamatorios no esteroideos, salicilatos entre otros. ⁽⁴⁻⁷⁾

Para el diagnóstico de las EAAS es importante reconocer las manifestaciones clínicas características, como son ampollas tensas, con posterior formación de erosiones y costras. Para confirmar el diagnóstico es necesario el estudio histopatológico donde se aprecia la ampolla subepidérmica con su correspondiente infiltrado inflamatorio (eosinófilos en PA, neutrófilos en LA y DH). La inmunofluorescencia directa (IFD) es la prueba estándar de oro para el diagnóstico de las EAAS, esta identifica los depósitos de inmunoglobulinas y complemento, y preferiblemente debe estar acompañada de la técnica de hendidura salina para separar la membrana basal y evidenciar si los depósitos están en la porción epidérmica (PA) o en la porción dérmica la ampolla (EA). ⁽⁸⁾

Para la mayoría de las EAAS el pilar del tratamiento son los corticosteroides sistémicos, en combinación con agentes ahorradores de esteroides como azatioprina, micofenolato y dapsona. Para la selección de la terapia es importante valorar la gravedad de la enfermedad y estudiar las comorbilidades. Se debe realizar seguimiento a fin de identificar tempranamente los eventos adversos de estas terapias. ⁽⁹⁾ El pronóstico de las EAAS se ajusta tipo de enfermedad, la oportunidad en el diagnóstico, y la instauración del tratamiento. ^(10,11) La mortalidad por PA grave puede ser del 3.2% al año el inicio de la enfermedad hasta 51.9% a los 10 años. ⁽¹²⁾

En Colombia, se cuenta con poca información que permita conocer las características clínicas, histopatológicas e inmuno-histológicas de las EAAS. En un estudio publicado en el 2017 por la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia desarrollado en el Hospital Universitario San Vicente Fundación, describió las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo y sólo se incluyó de las EAAS el pénfigoide ampolloso, que correspondió al 14.6% de estas enfermedades, siendo más frecuente en mujeres y con hallazgos a la IFD positivos para IgG y C3. ⁽¹³⁾

Estos hallazgos resaltan la necesidad urgente de llevar a cabo más investigaciones locales exhaustivas que aborden todas las EAAS, a fin de obtener una visión completa y precisa de estas enfermedades en nuestra población y brindar una atención médica adaptada a nuestras necesidades. Además, conocer la epidemiología regional permite adaptar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento a la realidad local.

Por lo tanto, este estudio busca describir las características clínico, sociodemográfica, histopatológica e inmuno-histológicas de las EAAS diagnosticados por la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia entre los años 1976 a 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, con datos tomados de los registros del laboratorio de Dermatopatología de la Sección de Dermatología Universidad de Antioquia desde el año 1976 hasta el 2020.

Se estableció como criterio de inclusión la presencia de positividad en la IFD de las distintas enfermedades subepidérmicas. Por otro lado, se estableció como criterio de exclusión la presencia de muestras positivas que no contaban con un diagnóstico claro de alguna de las EAAS.

El estudio se realizó con previo aval del comité de ética de la Universidad de Antioquia en el acta No.048 y fue realizado de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Recolección de datos

Se realizó una revisión de la base de datos de IFD de la Sección de Dermatología Universidad de Antioquia y de los registros de los informes de laboratorio de Dermatopatología que contienen la información sociodemográfica y clínica.

De esas IFD positivas se revisaron cuales tenían además placas con la tinción de H&E disponibles las cuales fueron sometidas a una revisión adicional por parte del dermatatólogo.

La base de datos de IFD cuenta con una descripción completa de los tipos de depósito, la localización y distribución de estas en cada una de las muestras.

Las variables descritas en la histopatología fueron preampolla (si apenas se estaba formando la ampolla), el tamaño de la ampolla (extensa o focal), contenido de la ampolla (infiltrado celular dentro de la ampolla, espongirosis (presencia de edema intercelular), reepitelización (si hay proceso de reepitelización posterior a la formación de la ampolla), eosinófilos (cantidad de eosinófilos + menor de 10 eosinófilos, ++ 2 a 10, +++ más de 10)

Análisis de datos

Los datos se analizaron usando el software SPSS versión 27 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.), con sus respectivas tablas de caracterización: clínico,

sociodemográfica, histopatológica y la IFD. Se realizaron mediciones utilizando medidas de frecuencias absolutas y relativas.

Además, se adjuntan microfotografías de la tinción de H&E de Penfigoide ampoloso, Dermatitis herpetiforme, Epidermólisis ampollosa, Dermatitis IgA lineal y Lupus eritematoso sistémico ampoloso y de la IFD de la Dermatitis Herpetiforme, Epidermólisis ampollosa, Dermatitis IgA lineal y Lupus eritematoso sistémico ampoloso. **(Figura 1-2)** Las microfotografías fueron tomadas con el microscopio Leica DM500 con el software Leica Application Suite 4.8 (LAS V4.8) a escala de 10x y 40x con tinción de H&E.

Resultados

Un total de 170 casos fueron incluidos con IFD positiva, PA 114 casos, DH 26 casos, EA 16 casos, LOS 6 casos, D IgA 5 casos y PG 3 casos.

En el análisis de las características sociodemográficas el PA fue más frecuente en pacientes entre 60 y 90 años con un 81.5% de los casos (n 93). En la DH, D IgA y LA la edad de presentación usual fue en menores de 30 años. El PA, LA y PG es más frecuente en mujeres y la DH, EA y D IgA en hombres. El Valle de Aburra fue el lugar de procedencia más frecuente en todas las EAAS. (Tabla 1)

Con respecto a la presentación clínica, la mayoría de las EAAS tuvieron un tiempo de evolución menor a 6 meses y la presencia de ampollas tensas. El compromiso de mucosas fue variable. En la extensión, la mayoría de las EAAS tuvo compromiso de más de dos segmentos corporales (generalizado). (Tabla 2)

En la histopatología con tinción de H&E en el PA se presentó con ampolla subepidérmica extensa en el 45,6% de los casos (n 52), con contenido predominantemente mixto, presentando además eosinófilos menores a 2 por campo de 40x en la mayoría de los casos, además con espongiosis en el 32,4% de los casos (n 37) y sin reepitelialización en el 42,1% de los casos. En la DH, EA, LA y PG predominó la ampolla extensa, el contenido de la ampolla fue variable destacando que en el LA es de predominio de neutrófilos. (Tabla 3)

Con relación a la IFD el PA tuvo positividad de IgG en el 89,9% de los casos (n 102), con depósito lineal en el 76,3% de los casos (n 87), localizados todos en la membrana basal, de estas muestras a las que se realizó hendidura salina, se localizaron en la porción epidérmica de esta en el 29,8% de los casos (n 34), mientras en la porción dérmica el 2% de los casos (n 2), seguido además de la positividad de C3 en el 61,5% (n 70), igualmente con depósito lineal en el 63,1% de los casos (n 72) y localizado en la membrana basal en todos los casos, con localización posterior a hendidura salina en la porción epidérmica 25,4% de los casos (n 29) y en la porción dérmica 8,6% de los casos (n 10). Al igual que el PA el PG tuvo positividad de IgG y C3 en la membrana basal.

En la DH la positividad de IgA se presentó en el 84, % de los casos (n 22) con depósito lineal y granular similar, localizado en la membrana basal.

La positividad de IgG presente en la EA fue del 87,6% (n 14) principalmente lineales en la membrana basal. En la DIgA la IgA fue positiva en el 100% con depósito lineal ubicado en la membrana basal. El LA fue positivo para IgG, IgM, IgA y C3.

DISCUSIÓN

En este estudio se analizaron los diferentes hallazgos clínicos, sociodemográficos, e inmuno-histológicos de las diferentes EAAS diagnosticados en un laboratorio, centro de referencia regional para estudios de dermatopatología. En un periodo de 44 años se realizaron 2223 IFD, de las cuales 170 (7,6%) corresponden a EAAS.

De las EAAS y los hallazgos sociodemográficos hay consistencia con lo descrito en la literatura con respecto a la edad de presentación de la enfermedad y distribución por sexo. En un estudio del 2017 se evidenció que el LA se presenta principalmente en menor de 30 años, como en nuestro estudio. Además en el PA la edad de presentación entre 60 y 90 años también esta relación con lo que actualmente se presenta en la literatura. Y de resaltar la presentación en menores de 30 años DH y DIgA cómo fue reportado en un estudio retrospectivo en el 2018. (14,15) La mayoría de los pacientes diagnosticados con EAAS provenían del Valle de Aburra lo cual esta explicado por la localización del laboratorio de referencia en Medellín y la remisión de muestras desde distintas zonas de la ciudad y sus alrededores.

Con relación a las características clínicas la presentación menor de 6 meses estuvo presente en todas las EAAS, lo que demuestra naturaleza aguda de estas. También las ampollas tensas están presentes en la literatura como el principal hallazgo clínico para la sospecha de EAAS, que se relaciona con lo encontrado en este estudio.

En cuanto a lo encontrado en la histopatología con tinción de H&E todas las EAAS analizadas en este estudio tuvieron ampollas extensas, con contenido de la ampolla mixto en el PA, fibrina en DH, en el LA y DIgA con presencia de neutrófilos y en el PG con eosinófilos. Además con espongiosis presente principalmente en PA, DH y LA con relación a lo que se describió en estudio del 2012. (16)

Los resultados de la IFD encontrados en estudio en todas las EAAS, mostraron patrones de depósito de inmunoglobulinas y depósitos del complemento, característicos para cada uno de ellas, lo que coinciden con lo reportado en la literatura. (17) En el PA predominó la positividad de IgG, seguida de C3 localizados en la membrana basal. En el LA con depósitos lineales IgG, IgM, IgA y C3 en el 100% de los casos, lo es consistente con estudios previos. (18)

En pacientes con diagnóstico de DH y DIgA se encontraron depósitos de IgA en la mayoría de los casos. En estudio publicado en 1993 se analizaron 24 paciente con positividad de IgA en la membrana basal, se encontró que 17 casos correspondían a DIgA, 1 caso a DH. (19)

Dentro de las limitaciones de este estudio declaramos que al haberse realizado un análisis univariado (descriptivo) no se pueden establecer relaciones de tipo causa y efecto entre las variables evaluadas en las EAAS, y, por lo tanto, puede que no refleje en su totalidad la complejidad de esta patología. Además, es importante tener en cuenta que el enfoque de muestreo utilizado en este estudio fue de conveniencia, lo que puede introducir un sesgo de selección al considerar únicamente las muestras positivas.

Adicionalmente la falta de un formato estandarizado de historia clínica para la recepción de muestras para el laboratorio hace que falten algunos datos y disminuye la calidad de la información disponible para el análisis.

En conclusión, este estudio aporta información relevante sobre las características epidemiológicas, histopatológicas y clínicas de diferentes EAAS en población colombiana. Los resultados obtenidos concuerdan en gran medida con lo descrito en la literatura internacional y pueden servir como base para futuras investigaciones. Sería pertinente llevar a cabo estudios observacionales analíticos adicionales que aporten información acerca del manejo terapéutico, la evolución y el desenlace de los pacientes con el fin de identificar los factores de riesgo que incrementen la probabilidad de estas enfermedades, a la vez que se pueda determinar cuáles de estos factores son modificables a través de tratamientos y así controlar la enfermedad y prevenir complicaciones atribuibles a la misma.

Agradecimientos:

- Sección de Dermatología Universidad de Antioquia.
- David Chalarca Cañas, residente de primer año Dermatología, Universidad Antioquia.
- Esteban Chica Plaza, monitor de la sección de Dermatología, Universidad Antioquia.
- Diana Lucia Meneses Toro, Bacterióloga y laboratorista, Universidad Antioquia
- Laura Álvarez Acevedo, microbióloga de la sección de Dermatología, Universidad Antioquia.

REFERENCIAS

1. Di Lernia V, Casanova DM, Goldust M. Pemphigus Vulgaris and Bullous Pemphigoid: Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept*. 2020 Jun 29; 10(3): e2020050.
2. Ujiie H, Yamagami J, Takahashi H, et al. The pathogenesises of pemphigus and pemphigoid diseases. *J Dermatol Sci*. 2021 Dec 1;104(3):154-63.
3. Hofmann SC, Juratli HA, Eming R. Bullous autoimmune dermatoses. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2018 Nov 1;16(11):1339-58.
4. Moro F, Fania L, Sinagra JLM. Bullous pemphigoid: Trigger and predisposing factors. *Biomolecules*. 2020 Oct 1;10(10):1-29.
5. Rozenblat M, Halaj A, Rozenblat T, Fisher S, et al. Mortality and risk factors among Israeli bullous pemphigoid patients. *Arch Dermatol Res*. 2019 Jan 22;311(1):19-27.
6. Wu CY, Wu CY, Li CP. Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bullous pemphigoid in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jan 1;171.
7. Yu Phuan CZ, Yew YW, Tey HL. Bullous pemphigoid and antecedent neurological diseases: An association with dementia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017 Jul-Aug;83(4):457-461
8. Van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Autoimmune bullous dermatoses. *Dtsch Arztebl Int*. 2021 Jun 18;118(24):413-20.
9. Patel PM, Jones VA, Murray TN. A Review Comparing International Guidelines for the Management of Bullous Pemphigoid, Pemphigoid Gestationis, Mucous Membrane Pemphigoid, and Epidermolysis Bullosa Acquisita. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Aug 1;21(4):557-65.
10. Papara C, Chiorean R, Leucuta DC, et al. Survival and prognostic factors in bullous pemphigoid: A retrospective cohort study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023 Oct 12; 89(3):1-9.
11. Domínguez MC, Fernández RS, Ochaita PL. Métodos diagnósticos en las enfermedades ampollosas subepidérmicas autoinmunes. *Actas Dermosifiliogr*. 2006 Oct 1; 97(8):485-502.
12. Bardazzi F, Filippi F, Chessa MA, et al. Mortality and prognostic factors in patients with bullous pemphigoid: a retrospective multicenter Italian study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022 Dec 1;36(12):2473-81.
13. Zuluaga C, Del Rio Y. Estudio retrospectivo clínico-epidemiológico de los pacientes con pénfigo y penfigoide ampolloso del Hospital Universitario San Vicente Fundación. *Asocolderma Revista*. 2017; 25: 2 (abril-junio), 118-129.

14. Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Dec 1; 30(12):2007-15.
15. Adaszewska A, Woźniak K, Kalińska-Bienias A. Diagnostics of autoimmune blistering disorders: an experience of a single tertiary referral centre. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022; 39(3):446-53.
16. Murrell DF, Daniel BS, Joly P. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Mar;66(3):479-85.
17. Xiao, Anny. and Arline Tsuchiya. "Epidermolysis Bullosa Acquisita." StatPearls, StatPearls Publishing, 15 December 2021.
18. Shin L, Gardner JT, Dao H. Updates in the Diagnosis and Management of Linear IgA Disease: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Aug 1; 57(8).
19. Weng MW, Qiu BS, Kang KF. An analysis of 24 patients with IgA deposition at the BMZ. *J Dermatol*. 1993 May;20(5):276-8.

FIGURAS

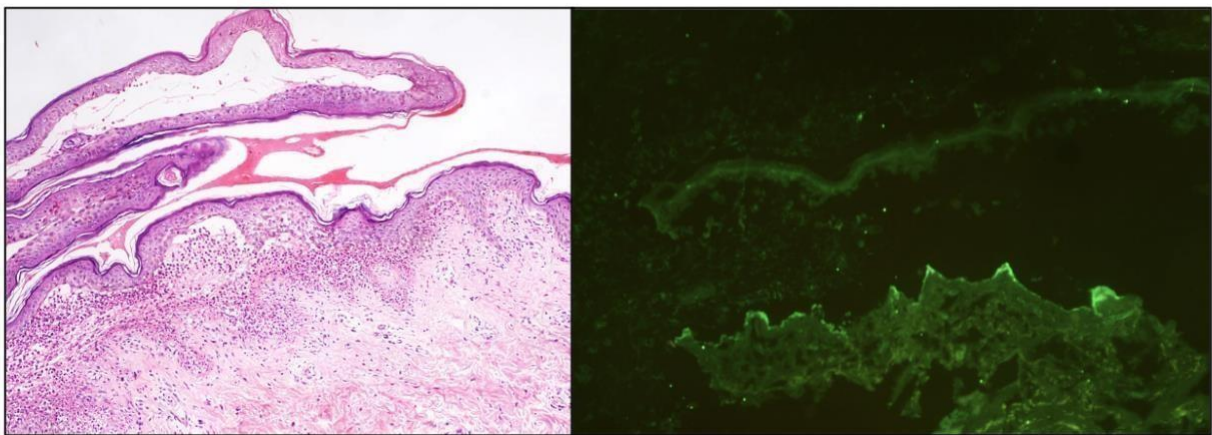


Figura 1. Lupus eritematoso sistémico ampollosa con depósito C3 positivo

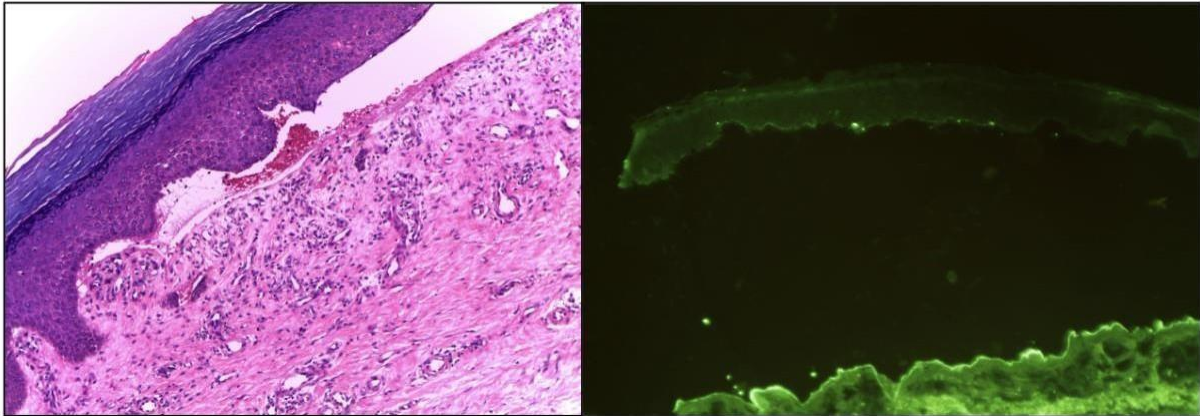


Figura 2. Epidermolísis ampollosa adquirida con depósito IgG positivo

TABLAS

Tabla 1. Descripción sociodemográfica EAAS

		PA		DH		EA		LA		D IgA		PG	
		n= 114	%	n= 26	%	n=16	%	n=6	%	n=5	%	n=3	%
Edad	0 - 30 años	8	7%	19	73,0%	7	44%	4	66,7%	4	80%	1	33,3%
	30 - 60 años	11	9,7%	4	15,4%	7	44%	1	16,7%	1	20%	2	66,7%
	60 - 90 años	93	81,5%	3	11,6%	1	6,2%	1	16,7%	0	0%	0	0%
	> 90 años	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	Sin dato	1	1%	0	0%	1	6,2%	0	0%	0	0%	0	0%
Sexo	Hombre	7	6,1%	11	42,3%	10	62,5%	1	16,7%	3	60%	0	0%
	Mujer	107	94%	15	58%	6	37,5%	5	83,3%	2	40%	3	100%
Procedencia	valle de Aburrá	102	89,5%	17	65,3%	13	81,2%	4	66,7%	5	100%	3	100%
	Uraba	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	Bajo Cauca	0	0%	2	7,7%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	Otras zonas	10	8,6%	7	27,9%	3	19%	1	16,7%	0	0%	0	0%
	Sin dato	1	1%	0	0%	0	0%	1	16,7%	0	0%	0	0%

*Lo resaltado en color hace referencia a los valores más altos en cada variable de cada enfermedad, el amarillo corresponde al PA, el azul a la DH, el naranjado a la EA, el verde al LA, el rosado a la D IgA y el gris al PG.

Tabla 2. Descripción clínica EAAS

		PA		DH		EA		LA		D IgA		PG	
		n= 114	%	n= 26	%	n=16	%	n=6	%	n=5	%	n=3	%
Tiempo de evolución	< 6 meses	62	54,5%	16	62%	5	31,3%	4	66,7%	4	80%	1	33,3%
	6 - 12 meses	12	10,5%	4	15,4%	3	19%	0	0%	1	20%	1	33,3%
	>12 meses	13	11,4%	5	18,8%	4	25%	0	0%	0	0%	1	33,3%
	Sin dato	27	23,6%	1	3,8%	4	25%	2	33,3%	0	0%	0	0%
Tipo ampolla	Tensa	55	48,2%	10	38,6%	7	44%	5	83,3%	4	80%	1	33,3%
	Flácida	5	4,4%	0	0%	1	6,2%	0	0%	0	0%	0	0%
	Sin ampolla	0	0%	0	0%	1	6,2%	0	0%	0	0%	2	66,7%
	Sin dato	54	47,4%	16	62%	7	44%	1	16,7%	1	20%	0	0%
Compromiso de mucosas	Si	17	14,9%	2	7,7%	3	19%	4	67%	1	20%	0	0
	No	17	14,9%	11	42,3%	9	56%	0	0%	1	20%	1	33,3%
	Sin datos	80	70,2%	13	50%	4	25%	2	33,3%	3	60%	2	66,7%
Segmentos*	Cara	1	1%	1	3,8%	1	6,2%	1	16,7%	0	0%	0	0%
	Superior	4	3,5%	5	19,2%	4	25%	0	0%	1	20%	2	66,7%
	Inferior	1	1%	2	7,7%	1	6,2%	0	0%	0	0%	0	0%
	Generalizado	102	89,5%	11	42,3%	5	31,3%	3	50%	4	80%	1	33,3%
	Sin datos	6	5,3%	7	27,9%	5	31,3%	2	33,3%	0	0%	0	0%

*Lo resaltado en color hace referencia a los valores más altos en cada variable de cada enfermedad, el amarillo corresponde al PA, el azul a la DH, el naranjado a la EA, el verde al LA, el rosado a la D IgA y el gris al PG

Tabla 3. Descripción hisopatológica (H&E) EAAS

		PA		DH		EA		LA		D IgA		PG	
		n= 114	%	n= 26	%	n=16	%	n=6	%	n=5	%	n=3	%
Preampolla	No	47	41,5%	8	30,7%	3	19%	3	50%	1	20%	2	66,7%
	Si	8	7%	2	7,7%	1	6,2%	1	16,7%	0	0%	0	0%
	Sin dato	59	51,8%	16	62%	12	75%	2	33,3%	4	80%	1	33,3%
Tamaño ampolla	Extensa	52	45,6%	8	30,7%	3	19%	4	67%	0	0%	2	66,7%
	Focal	3	2,6%	2	7,7%	1	6,2%	0	0%	1	20%	0	0%
	Sin dato	59	51,8%	16	62%	12	75%	2	33,3%	4	80%	1	33,3%
Contenido ampolla	Mixto	17	15%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	Eosinófilos	9	7,8%	0	0%	1	6,2%	0	0%	0	0%	2	66,7%
	Seroso	7	6,1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	Vacio	5	4,4%	1	3,8%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	Eritrocitos	5	4,4%	1	3,8%	1	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	Neutrófilos	10	8,6%	0	0%	0	0%	3	50%	1	20%	0	0%
	Linfocitos	0	0%	0	0%	1	6,2%	0	0%	0	0%	0	0%
	Fibrina	0	0%	8	30,7%	1	6,2%	1	16,7%	0	0%	0	0%
	Otro	2	2%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Sin dato	59	51,8%	16	62%	12	75%	2	33,3%	4	80%	1	33,3%	
Cantidad de eosinófilos	1 +	29	25,4%	6	23%	3	19%	4	67%	1	20%	0	0%
	2 +	19	16,6%	2	7,7%	0	0%	0	0%	0	0%	2	66,7%
	3 +	7	6,1%	2	7,7%	1	6,2%	0	0%	0	0%	0	0%
	Sin dato	59	51,8%	16	62%	12	75%	2	33,3%	4	80%	1	33,3%
Tipo infiltrado	Neutrofilos	0	0,0%	1	3,8%	0	0%	3	50%	1	20%	0	0%
	Eosinófilos	0	0,0%	1	3,8%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	Linfocitos	47	41,5%	3	11,6%	1	6,2%	0	0%	0	0%	2	66,7%
	Mixto	8	7%	1	3,8%	3	19%	1	16,7%	0	0%	0	0%
	Sin infiltrado	0	0%	4	15,4%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	Sin dato	59	51,8%	16	62%	12	75%	2	33,3%	4	80%	1	33,3%
Espongiosis	Si	37	32,4%	8	30,7%	3	19%	3	50%	0	0%	2	66,7%
	No	18	15,7%	2	7,7%	1	6,2%	1	16,7%	1	20%	0	0%
	Sin dato	59	51,8%	16	62%	12	75%	2	33,3%	4	80%	1	33,3%
Re-epitelio	No	48	42,1%	8	30,7%	3	19%	4	67%	1	20%	2	66,7%
	Si	7	6,1%	2	7,7%	1	6,2%	0	0%	0	0%	0	0%
	Sin dato	59	51,8%	16	62%	12	75%	2	33,3%	4	80%	1	33,3%

*Lo resaltado en color hace referencia a los valores más altos en cada variable de cada enfermedad, el amarillo corresponde al PA, el azul a la DH, el naranja a la EA, el verde al LA, el rosado a la D IgA y el gris al PG.

Tabla 4. Descripción IFD EAAS

		PA		DH		EA		LA		D IgA		PG		
		n= 114	%	n= 26	%	n=16	%	n=6	%	n=5	%	n=3	%	
IgG	Si	102	89,5%	8	30,7%	14	87,6%	5	83,3%	0	0%	3	100%	
	No	8	7%	8	30,7%	1	6,2%	0	0%	5	100%	0	0%	
	Sin dato	4	3,5%	10	38,6%	1	6,2%	1	16,7%	0	0%	0	0%	
	Tipo deposito	Lineal	87	76,3%	4	15,4%	11	69%	5	83,3%	0	0%	3	100%
		Granular	5	4,4%	3	11,5%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
		Intercelular	5	4,4%	1	3,8%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
		Negativo	6	5,2%	8	30,7%	1	6,2%	0	0%	5	100%	0	0%
		Sin dato	11	9,7%	10	38,6%	4	25%	1	16,7%	0	0%	0	0%
	Localizacion deposito	Membrana basal	61	53,5%	6	23%	7	44%	4	66,7%	0	0%	3	100%
		Epidermis	0	0%	2	7,7%	1	6,2%	0	0%	0	0%	0	0%
		Porción epidérmica	34	29,8%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
		Porción dérmica	2	2%	0	0%	5	31,2%	0	0%	0	0%	0	0%
		Negativo	6	5,2%	8	30,7%	1	6,2%	0	0%	5	100%	0	0%
Sin dato		11	9,7%	10	38,6%	2	12,5%	2	33,3%	0	0%	0	0%	
IgM	Si	7	6,1%	1	3,8%	0	0%	5	83,3%	0	0%	1	33,3%	
	No	91	79,9%	9	34,6%	13	81%	0	0%	5	100%	1	33,3%	
	Sin dato	16	14%	16	62%	3	19%	1	16,7%	0	0%	1	33,3%	
	Tipo deposito	Lineal	5	4,4%	0	0%	0	0%	5	83,3%	0	0%	1	33,3%
		Granular	2	2%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
		Negativo	98	86%	9	34,6%	13	81%	0	0%	5	100%	1	33,3%
		Sin dato	9	7,8%	17	65,3%	3	19%	1	16,7%	0	0%	1	33,3%
		Localizacion deposito	Membrana basal	6	5,2%	0	0%	0	0%	4	66,7%	0	0%	1
	Porción epidérmica		1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	Porción dérmica		1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	Negativo		85	74,5%	9	34,6%	13	81%	0	0%	5	100%	1	33,3%
	Sin dato		21	18,4%	17	65,3%	3	19%	2	33,3%	0	0%	1	33,3%
	IgA		Si	7	6,1%	22	84,6%	0	0%	5	83,3%	5	100%	0
No		85	74,6%	2	7,7%	13	81%	0	0%	0	0%	2	66,7%	
Sin dato		22	19,3%	2	7,7%	3	19%	1	16,7%	0	0%	1	33,3%	
Tipo deposito		Lineal	11	9,7%	10	38,6%	0	0%	5	83,3%	5	100%	0	0%
		Granular	3	2,6%	10	38,6%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
		Negativo	77	67,5%	2	7,7%	13	81%	0	0%	0	0%	2	66,7%
		Sin dato	23	20,2%	4	15,4%	3	19%	1	16,7%	0	0%	1	33,3%
		Localizacion deposito	Membrana basal	8	7%	22	84,6%	0	0%	4	66,7%	5	100%	0
Porción epidérmica			1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Porción dérmica			2	2,0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Negativo			79	69,2%	2	7,7%	13	81%	0	0%	0	0%	2	66,7%
Sin dato			24	21,0%	2	7,7%	3	19%	2	33,3%	0	0%	1	33,3%
C3			Si	70	61,5%	9	34,6%	7	44%	5	83,3%	0	0%	3
	No	26	22,8%	8	30,7%	8	50%	0	0%	5	100%	0	0%	
	Sin dato	18	15,7%	9	34,6%	1	6,2%	1	16,7%	0	0%	0	0%	
	Tipo deposito	Lineal	72	63,1%	2	7,7%	2	12,5%	5	83,3%	0	0%	3	100%
		Granular	3	2,6%	6	23%	3	19%	0	0%	0	0%	0	0%
		Intercelular	2	2%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
		Negativo	23	20,2%	8	30,7%	8	50%	0	0%	5	100%	0	0%
		Sin dato	14	12,2%	10	38,6%	3	19%	1	16,7%	0	0%	0	0%
	Localizacion deposito	Membrana basal	47	41,5%	9	34,6%	2	12,5%	4	66,7%	0	0%	3	100%
		Porción epidérmica	29	25,4%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
		Porción dérmica	10	8,6%	0	0%	5	31,3%	0	0%	0	0%	0	0%
		Negativo	16	14%	8	30,7%	8	50%	0	0%	5	100%	0	0%
		Sin dato	12	10,5%	9	34,6%	1	6,2%	2	33,3%	0	0%	0	0%

*Lo resaltado en color hace referencia a los valores más altos en cada variable de cada enfermedad, el amarillo corresponde al PA, el azul a la DH, el naranja a la EA, el verde al LA, el rosado a la D IgA y el gris al PG.