SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br

ARTIGO ORIGINAL

Valor diagnóstico da imunofluorescência direta no penfigoide das membranas mucosas oral: estudo retrospectivo☆,☆☆

Hongjie Jiang [a,b], **Pan Wei** [c], **Zhixiu Xu** [a], **Yan Chen** [a] e **Binbin Li** [a,*]

[a] *Departamento de Patologia Oral, National Center for Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases, National Engineering Research Center of Oral Biomaterials and Digital Medical Devices, Hospital of Stomatology, Peking University School, Pequim, China*

[b] *Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases, Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing Municipal Health Commission Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering, Affiliated Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China*

[c] *Departamento de Medicina Oral, National Center for Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases, National Engineering Research Center of Oral Biomaterials and Digital Medical Devices, Hospital of Stomatology, Peking University School, Pequim, China*

Recebido em 7 de agosto de 2025; aceito em 25 de setembro de 2025

PALAVRAS-CHAVE
Diagnóstico;
Doenças autoimunes;
Mucosa bucal;
Penfigoide mucomembranoso benigno;
Técnica direta de fluorescência para anticorpo

Resumo

Fundamentos: O penfigoide das membranas mucosas (PMM) é doença bolhosa autoimune com manifestações clínicas heterogêneas e de difícil diagnóstico. A imunofluorescência direta (IFD) é fundamental, mas seu papel em abordagens multimodais ainda não está claro.

Objetivo: Avaliar o desempenho diagnóstico da IFD no PMM e explorar os fatores que afetam seus padrões de positividade em fluxos de trabalho multimodais.

Métodos: Foram analisados retrospectivamente 79 pacientes com suspeita de PMM, categorizando-os em grupos confirmados e não confirmados com base em critérios clínicos, histopatológicos e sorológicos. A IFD de biopsias mucosas perilesionais mostrou depósitos lineares de IgG, IgA, IgM, C3 e fibrinogênio ao longo da zona da membrana basal (ZMB). A eficácia diagnóstica foi avaliada por análise da curva ROC.

Resultados: Foram confirmados 55 casos. A histopatologia demonstrou bolhas subepiteliais em 51, com especificidade de 100% e sensibilidade de 92,73% (AUC = 0,964, p < 0,05). A IFD identificou 47 casos; C3 (63,64%) e IgG (60,00%) foram os mais comuns, apresentando sensibilidade de 85,45%, especificidade de 100% e concordância de 97,87% com a histopatologia. A duração da doença foi um preditor independente de IgM positiva (p = 0,023).

DOI referente ao artigo:
https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501254

☆ Como citar este artigo: Jiang HJ, Wei P, Xu ZX, Chen Y, Li BB. Diagnostic value of direct immunofluorescence in oral mucous membrane pemphigoid: a retrospective study. An Bras Dermatol. 2026;101:501254.

☆☆ Trabalho realizado na Peking University Hospital of Stomatology, Pequim, China.

* Autor para correspondência.
E-mail: kqlibinbin@bjmu.edu.cn (B. Li).

2666-2752/© 2026 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Limitações do estudo: Este estudo é um estudo retrospectivo de centro único com uma amostra de tamanho limitado, o que apresenta certas limitações.
Conclusão: A IFD, com especificidade de 100%, auxilia a histopatologia no diagnóstico do PMM, especialmente na presença de deposição linear de C3/IgG na ZMB. Notavelmente, a positividade para IgM correlaciona-se com a duração da doença antes da biopsia, sugerindo que a eficiência da IFD pode estar relacionada ao estágio da doença.
© 2026 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introdução

O penfigoide das membranas mucosas (PMM), doença bolhosa autoimune crônica que afeta a zona da membrana basal (ZMB), apresenta desafios diagnósticos significantes em virtude de suas apresentações clínicas heterogêneas e características sobrepostas com outras doenças mucocutâneas.[1–3] Embora o envolvimento da mucosa oral ocorra em 85% dos casos, as manifestações extramucosas (p. ex., oculares, cutâneas) geralmente surgem posteriormente, dificultando o diagnóstico precoce.[4–6] Os critérios diagnósticos atuais enfatizam a abordagem multimodal que integra evidências clínicas, histopatológicas e imunológicas.[7–10]

A histopatologia continua sendo a base do diagnóstico do PMM, revelando fendas subepiteliais e infiltrados inflamatórios na ZMB.[6] No entanto, até 30% das lesões em estágio inicial podem não apresentar bolhas evidentes, reduzindo sua sensibilidade.[11] A imunofluorescência direta (IFD) continua sendo o padrão ouro para confirmar o PMM pela detecção de depósitos lineares de IgG, C3, IgA ou fibrinogênio ao longo da ZMB.[12–14] Metanálises recentes relatam sensibilidade agrupada da IFD de 73% a 89% em biopsias perilesionais,[15,16] com C3 e IgG exibindo as maiores taxas de positividade.[17]

Apesar de sua utilidade diagnóstica, a interpretação da IFD é dificultada por diversos fatores. A farmacoterapia pré-biopsia (p. ex., corticosteroides) pode reduzir a deposição de imunorreativos,[18] enquanto a atividade da doença e a variabilidade do local da amostragem (p. ex., mucosa lesional *versus* perilesional) impactam as taxas de positividade.[19,20] O debate continua sobre o local ideal para biopsia, com alguns estudos favorecendo a mucosa não lesional,[21] e outros apoiando o tecido lesional.[22]

Os testes sorológicos para anti-BP180/BP230 usando ELISA mostram alta especificidade (> 90%), mas baixa sensibilidade (< 50%) em PMM,[23] limitando seu uso como ferramenta isolada,[24] Diretrizes recentes recomendam, portanto, algoritmos combinados que integrem IFD, histopatologia e sorologia para melhorar a precisão diagnóstica.[6,25]

O presente estudo aborda lacunas críticas no diagnóstico de PMM por meio de: 1) avaliação sistemática do desempenho da IFD em estrutura multimodal; 2) quantificação do impacto da farmacoterapia pré-biopsia e da atividade da doença na positividade da IFD; 3) proposição de algoritmo diagnóstico padronizado para otimizar a utilidade da IFD na prática clínica.

Métodos

Participantes

Setenta e nove pacientes com suspeita de PMM, que realizaram o teste de IFD no Departamento de Patologia Oral do Peking University Hospital of Stomatology entre janeiro de 2023 e dezembro de 2024, foram retrospectivamente incluídos neste estudo. Critérios de inclusão: 1) manifestações clínicas sugestivas de PMM (p. ex., bolhas/erosões na mucosa oral); 2) disponibilidade de dados clínicos, histopatológicos e de IFD completos. Critérios de exclusão: 1) prontuários médicos incompletos; 2) outras doenças da mucosa oral concomitantes. Para pacientes com múltiplas consultas, foram analisados apenas os dados da primeira consulta. Amostras de controle (n = 24) foram obtidas de pacientes inicialmente com suspeita de PMM, mas excluídos após avaliação abrangente, conforme descrito a seguir. Biopsias foram coletadas da mucosa oral perilesional utilizando o mesmo protocolo dos casos confirmados.

Critérios diagnósticos

1. Manifestações clínicas suspeitas de PMM: as membranas mucosas orais frequentemente apresentam bolhas e erosões, envolvendo mais comumente a gengiva e a mucosa palatina. As lesões gengivais são frequentemente descritas como gengivite descamativa. Além disso, as lesões podem afetar a conjuntiva, a faringe, o sistema reprodutivo e a pele, apresentando eritema, bolhas e cicatrizes.
2. Achados microscópicos positivos: as imagens histopatológicas mostram clivagem subepitelial, acompanhada por infiltração mista não específica composta por linfócitos, histiócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos.
3. Teste sorológico positivo para anticorpos: positivo para BP180/BP230 detectado por ELISA.

De acordo com as diretrizes S3 para o diagnóstico de PMM,[6] o teste de anticorpos deve ser realizado em indivíduos com manifestações clínicas suspeitas de PMM. Aqueles com anticorpos sorológicos positivos são classificados no grupo PMM confirmado. Para indivíduos com resultados negativos no exame sorológico, se os achados microscópicos forem positivos, eles são classificados no grupo confirmado; caso contrário, são classificados no grupo não confirmado.

Processamento das amostras

Amostras de biopsia foram enviadas ao laboratório de patologia interno, incluídas em composto OCT e congeladas rapidamente. Cortes seriados de 5 μm de espessura foram obtidos utilizando um criostato. Uma seção foi corada com hematoxilina e eosina (H&E) para confirmação histopatológica da presença de lesões epiteliais. Seções consecutivas de casos confirmados foram utilizadas para análise de IFD.

Imunofluorescência direta

Anticorpos primários contra IgG, IgM, IgA, fibrinogênio e C3 (todos adquiridos comercialmente, diluídos de acordo com as instruções do fabricante) foram aplicados em seções separadas. Após incubação a 37 °C por 30 minutos, os anticorpos não ligados foram removidos com três lavagens em solução salina tamponada com fosfato (PBS, do inglês *phosphate-buffered saline*). Em seguida, foram aplicados anticorpos secundários conjugados com isotiocianato de fluoresceína (FITC), e as seções foram incubadas no escuro a 37 °C durante mais 30 minutos. Após lavagens finais com PBS, as seções foram montadas com meio de montagem antifade e visualizadas em microscópio de fluorescência.

Os resultados da IFD foram interpretados por dois patologistas experientes, que desconheciam os dados clínicos, seguindo critérios estabelecidos:

IFD positiva: autoanticorpos (IgG, componente C3 do complemento, IgM, IgA e fibrinogênio) depositam-se linearmente ao longo da ZMB, visualizados como fluorescência verde linear contínua.

IFD negativa: ausência de fluorescência linear na ZMB.

Coloração não específica: a IFD revelou fluorescência verde pontilhada/granular descontínua ou linear contínua focal ao longo da ZMB.

Detecção por ELISA

Amostras de soro foram coletadas no momento da biopsia. Os anticorpos anti-BP180 (domínio NC16A) e anti-BP230 foram quantificados utilizando *kits* ELISA (MBL International) seguindo as instruções do fabricante. O limiar $\geq$ 20 U/mL foi definido como positivo.

Métricas de eficiência diagnóstica

1. Sensibilidade = (Número de verdadeiros positivos pelo método diagnóstico/Número de positivos pelo padrão ouro) × 100%
2. Especificidade = (Número de verdadeiros negativos pelo método diagnóstico/Número de negativos pelo padrão ouro) × 100%
3. Taxa de concordância geral = [(Verdadeiros positivos + Verdadeiros negativos)/Total de casos] × 100%
4. Valor preditivo positivo (VPP) = (Verdadeiros positivos/Total de positivos pelo método diagnóstico) × 100%
5. Valor preditivo negativo (VPN) = (Verdadeiros negativos/Total de negativos pelo método diagnóstico) × 100%
6. Taxa de diagnósticos perdidos = (Falsos negativos/Positivos pelo padrão ouro) × 100%
7. Taxa de diagnósticos incorretos = (Falsos positivos/Negativos pelo padrão ouro) × 100%

Análise estatística

A análise foi realizada utilizando o SPSS 24. As variáveis contínuas com distribuição normal e variância homogênea foram apresentadas como média ± desvio padrão (DP) e comparadas utilizando o teste *t* de Student para amostras independentes. Os dados com distribuição não normal foram apresentados como mediana e analisados pelo teste U de Mann-Whitney. Os dados categóricos foram expressos em porcentagens (%) e comparados utilizando o teste Qui-Quadrado de Pearson (χ^2) ou o teste exato de Fisher quando o tamanho da amostra era pequeno. O desempenho diagnóstico dos achados clínicos, histopatológicos e de IFD para PMM foi avaliado utilizando a análise da curva ROC (*receiver operating characteristic*), calculando a área sob a curva (AUC), a sensibilidade e a especificidade. Um valor de p bicaudal < 0,05 foi considerado estatisticamente significante.

Resultados

Características dos pacientes e sorologia

Foram incluídos 79 pacientes (22 homens, 57 mulheres; média de idade de 58,57 ± 11,74 anos). Dentre eles, 55 pacientes (17 homens, 38 mulheres; média de idade de 61,36 ± 10,93 anos) receberam diagnóstico definitivo de PMM. A mucosa oral foi o local predominante de envolvimento (gengiva em 64,56%), com 61,82% dos casos relatando histórico de bolhas. A duração da doença variou de 0,7 a 240 meses (mediana de 20,92 meses). No grupo PMM, o histórico de medicação pré-biopsia foi documentado em 61,82% dos pacientes, com corticosteroides tópicos.

O ELISA para BP180/BP230 mostrou utilidade limitada: apenas 22/55 pacientes com PMM (40,00%) apresentaram resultado positivo para BP180 e 6/55 (10,91%) para BP230.

Histopatologia

O exame histopatológico revelou bolhas subepiteliais em 51/55 participantes com PMM e em 0/24 controles, demonstrando sensibilidade de 92,73%, especificidade de 100% e taxa de concordância diagnóstica de 94,94% (fig. 1).

Resultados da imunofluorescência direta

Nos dados do presente estudo, o padrão clássico de fluorescência da IFD tipicamente se apresenta como depósito linear verde, contínuo e homogêneo, ao longo da junção epitelio-conjuntiva (fig. 2). A análise por IFD revelou deposição de imunorreativos na ZMB em 47/55 participantes com PMM e em 0/24 controles. Entre os casos positivos para IFD, 91,49% exibiram coloração linear homogênea típica ao longo da ZMB, enquanto padrões de fluorescência linear ou granular regionais foram observados em 8,51% desses casos.

Notavelmente, C3 e IgG demonstraram as maiores taxas de positividade (65,45% e 60,00%, respectivamente) entre os casos positivos para IFD. A codeposição de C3 e IgG foi observada em 45,45% dos casos, enquanto a positividade

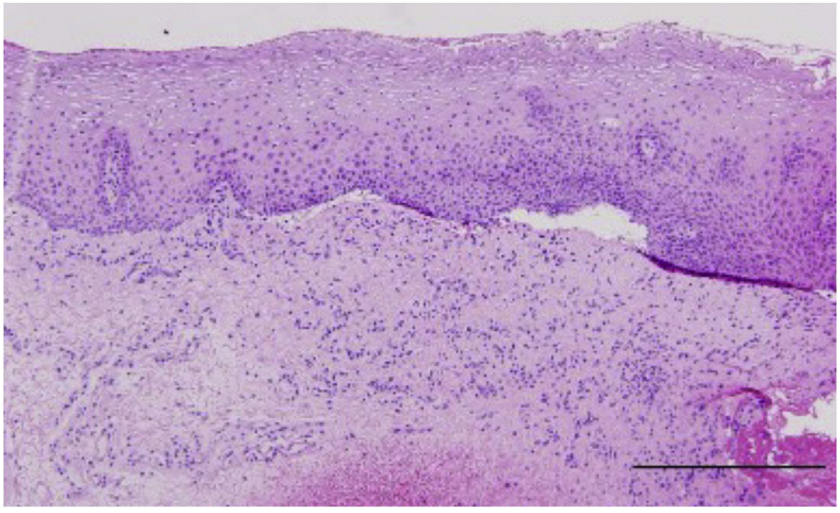

Figura 1 Características histopatológicas representativas do PMM sob microscopia óptica. Separação epitelial da lâmina própria com denudação parcial. A superfície do tecido conjuntivo denudado apresenta-se lisa, acompanhada pela formação de bolhas subepiteliais. A lâmina própria demonstra infiltração de linfócitos, plasmócitos e eosinófilos.

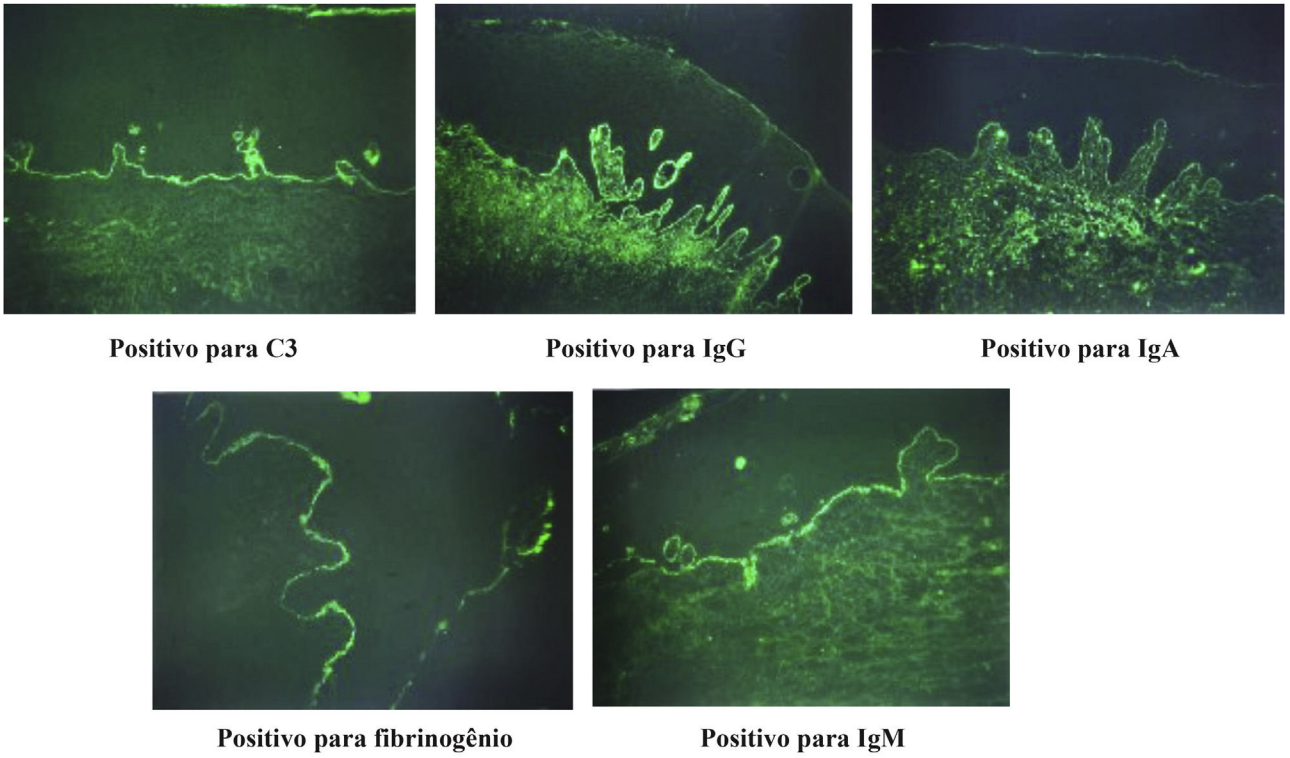

Figura 2 Padrões característicos de fluorescência por imunofluorescência direta (IFD). A IFD demonstrou fluorescência verde linear contínua e homogênea para C3 e IgG ao longo da zona da membrana basal, com coloração linear positiva para IgA, IgM e fibrinogênio observada em um subconjunto de casos.

isolada para C3 ou IgG ocorreu em 20,00% e 14,55%, respectivamente. Fibrinogênio, IgA e IgM apresentaram taxas de positividade abaixo de 50%, com IgM exibindo envolvimento mínimo (< 10%).

A eficácia diagnóstica da IFD está resumida na tabela 1, com sensibilidade de 85,45%, especificidade de até 100% e índice de Youden de 0,8545. A AUC da IFD é 0,927 (IC 95% 0,869–0,985, p < 0,001) (fig. 3).

Na coorte de PMM, 46 dos 47 pacientes com IFD positiva (97,87%) apresentaram bolhas subepiteliais na histopatologia, demonstrando correlação significante entre esses resultados (p < 0,001). O único caso discordante apresentou infiltração de células inflamatórias dispersas na lâmina própria sem formação distinta de bolhas. Esse paciente apresentou erosões orais recorrentes na mucosa jugal bilateral e no dorso da língua, corroboradas por testes positivos para

Tabela 1 Eficácia diagnóstica de diferentes indicadores de imunofluorescência direta

Índice de exame	Sensibilidade	Especificidade	Taxa de concordância	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo	Taxa de diagnósticos perdidos	Taxa de diagnósticos incorretos
IgG	60,00%	41,67%	54,43%	70,21%	31,25%	40,00%	58,33%
C3	65,45%	66,67%	65,82%	81,82%	45,71%	34,55%	33,33%
Fibrinogênio	45,45%	83,33%	56,96%	86,21%	40,00%	54,55%	16,67%
IgA	21,82%	95,83%	44,30%	92,31%	34,85%	78,18%	4,17%
IgM	7,27%	95,83%	34,18%	80,00%	31,08%	92,73%	4,17%
Imunofluorescência direta	85,45%	100,00%	89,87%	100,00%	75,00%	14,55%	0,00%

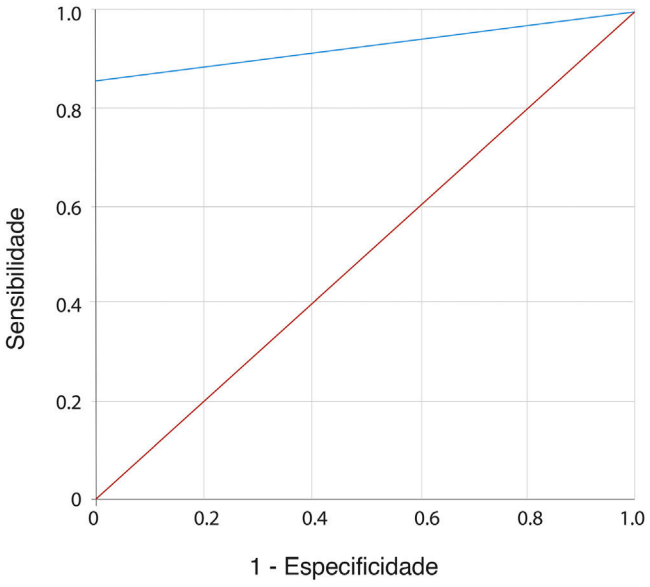

Figura 3 Curva ROC do diagnóstico por imunofluorescência direta (IFD). A curva ROC do diagnóstico por IFD conecta pontos de coordenadas com 1 − especificidade (= taxa de falsos positivos) no eixo *x* e sensibilidade no eixo *y* em todos os valores de corte medidos a partir dos resultados do teste. A linha diagonal de 45° serve como linha de referência, pois representa a curva ROC de classificação aleatória.

autoanticorpos (tanto sorológicos quanto por IFD), confirmando, em última instância, o diagnóstico de PMM.

A análise dos potenciais fatores que influenciam as taxas de positividade na IFD revelou correlação positiva significante entre a duração da doença e a positividade para IgM ($p = 0,023$), mas não mostrou correlações significantes com IgG ($p = 0,256$), IgA ($p = 0,607$), C3 ($p = 0,541$) ou fibrinogênio ($p = 0,256$). Maior duração da doença correlacionou-se com a deposição de IgM na ZMB (duração mediana: 24 meses em casos IgM (+) *vs.* três meses em casos IgM (−); $p = 0,023$).

Entre 55 casos confirmados, oito pacientes apresentaram resultado negativo para IFD. As manifestações clínicas, características histopatológicas e resultados dos testes sorológicos desses pacientes são apresentados na tabela 2. Os resultados negativos para IFD não mostraram correlação significante com a localização das lesões, histórico de bolhas, lesões cutâneas, histórico de medicação pré-operatória ou duração da doença ($p > 0,05$).

Discussão

PMM é doença autoimune bolhosa que afeta principalmente a mucosa e a pele. Os dados demográficos da presente coorte estão de acordo com a epidemiologia estabelecida do PMM,[10,20,26-29] confirmando sua predileção por mulheres idosas e mucosa oral (gengiva > 80%).[29–32] O envolvimento extramucoso (p. ex., ocular, cutâneo) complica ainda mais o diagnóstico precoce.[5,30]

As diretrizes europeias S3 enfatizam a abordagem multimodal sequencial para o diagnóstico de PMM; o presente estudo reafirma o papel crítico da IFD, servindo como ferramenta diagnóstica complementar vital para PMM.[6,25,33,34] Sorologicamente, os anticorpos BP180 são detectados em 46% dos casos de PMM oral, enquanto a reatividade para BP230 ocorre em 0% a 40%.[35–39] A histopatologia pode não detectar bolhas subepiteliais em virtude de limitações técnicas. De particular importância é o papel complementar da IFD quando os métodos diagnósticos convencionais apresentam resultados negativos. O desempenho da IFD corrobora metanálises que confirmam seu papel no diagnóstico multimodal,[3] Sua especificidade quase perfeita e sinergia com a histopatologia reduzem criticamente os riscos de diagnóstico incorreto:[6] ela confirmou PMM em um caso histopatológico negativo e 19 casos sorológicos negativos, excluindo todos os controles não PMM. Isso posiciona a IFD como complemento indispensável aos métodos convencionais em apresentações ambíguas.

Alguns estudos mostraram que a taxa de positividade dos indicadores de IFD é afetada pelo curso da doença.[40,41] O presente estudo propõe uma nova correlação: a deposição de IgM prevê duração prolongada da doença ($p = 0,023$), potencialmente refletindo exposição crônica ao antígeno ou troca de isótipo em PMM avançado. Isso contrasta com as respostas dominantes de IgG/C3 nos estágios iniciais, sugerindo o IgM como biomarcador candidato para cronicidade da doença − hipótese que justifica estudos sorológicos longitudinais.

Na presente coorte, apenas oito casos confirmados de PMM apresentaram resultados negativos na IFD, em consonância com as taxas de positividade relatadas na literatura, de 80% a 95%.[3,42,43] Os resultados falso-negativos na IFD decorrem principalmente de cinco categorias:

(i) Seleção do local de amostragem: a seleção do local da biopsia impacta significantemente a positividade na IFD, embora os locais ideais para biopsia ainda

Tabela 2 Outros resultados de testes de pacientes com imunofluorescência direta negativa no grupo PMM

N°	Manifestações clínicas	Características histopatológicas	Resultados dos testes sorológicos
1	Presença recorrente de bolhas e erosões na gengiva posterior direita por um a dois anos	Bolhas subepiteliais	BP180(+)/BP230(+)
2	Ulcerações e erosões gengivais recorrentes há mais de um ano, com histórico de formação de bolhas	Bolhas subepiteliais	BP180(−)/BP230(−)
3	Ulcerações e erosões recorrentes na gengiva vestibular dos dentes 24-25 nos últimos dois meses, com histórico de formação de bolhas	Bolhas subepiteliais	BP180(+)/BP230(−)
4	Úlceras gengivais por três a quatro anos	Bolhas subepiteliais	BP180(−)/BP230(+)
5	Úlceras gengivais recorrentes por mais de seis meses	Bolhas subepiteliais	BP180(−)/BP230(−)
6	Dor recorrente e ulceração em ambas as regiões bucinadoras, lábios e língua há mais de seis anos, acompanhadas de lesões cutâneas no abdome e na parte inferior das pernas	Inflamação da mucosa, sem formação evidente de bolhas subepiteliais	BP180(+)/BP230(+)
7	Úlceras bucais recorrentes por três meses	Ulceração da mucosa com inflamação, sem formação evidente de bolhas subepiteliais	BP180(+)/BP230(+)
8	Ulceração bucal direita há mais de dois meses, com úlceras visíveis na região faríngea	Ulceração da mucosa com inflamação, sem formação evidente de bolhas subepiteliais	BP180(+)/BP230(−)

sejam controversos. As diretrizes atuais recomendam tecido perilesional (0,5 a 1 cm ao redor das bolhas/erosões) ou mucosa normal, não afetada quando inacessível.[6,44] Embora Carey et al. relatem taxas de positividade equivalentes entre os locais,[14] uma metanálise designa a mucosa não afetada como ideal para PMM.[16] Além disso, se a amostragem de diferentes locais da mucosa oral (p. ex., gengiva, língua, mucosa jugal) influencia os resultados falso-negativos na IFD permanece inconclusivo. Alguns pesquisadores não encontraram efeitos dependentes do local de coleta oral,[45] enquanto outros atribuem isso a variações regionais na expressão de antígenos e na distribuição de células inflamatórias.[46]

(ii) Limitações técnicas: a preparação inadequada das lâminas causa resultados falso-negativos, incluindo falhas na preservação do tecido durante o transporte, processamento tardio da amostra, espessura inadequada da seção, anticorpos fluorescentes de baixa qualidade ou proporções de diluição incorretas.[6]

(iii) Curso da doença: a dinâmica dos complexos imunes dependente do estágio leva a resultados falso-negativos no teste de IFD: deposição insuficiente nas fases iniciais/de remissão, redução transitória de autoanticorpos durante flutuações da doença ou destruição epidérmica no estágio avançado do PMM.[41,47,48]

(iv) Interferência do tratamento: imunossupressores (glicocorticoides ou imunomoduladores) suprimem a atividade das células imunes, reduzindo os níveis de autoanticorpos e, portanto, levando a resultados falso-negativos na IFD.[40,41,47,49]

(v) Heterogeneidade dos pacientes/doença: níveis subótimos de autoanticorpos no soro dos pacientes e doença localizada (p. ex., envolvimento ocular isolado) podem contribuir para resultados falso-negativos no teste de IFD.[50,51]

Portanto, recomenda-se a repetição da biopsia para casos inicialmente negativos a fim de melhorar a detecção.[21,52]

Embora o presente protocolo tenha priorizado a IFD, a histopatologia e ELISA BP180/BP230, os autores reconhecem a recomendação das diretrizes para imunofluorescência indireta (IFI) utilizando a técnica *salt-split skin* e teste antilaminina 332 em cenários específicos.[6] Isso é particularmente relevante, visto que 19 casos de PMM sorologicamente negativos foram confirmados por IFD e histopatologia na presente coorte. A incorporação de IFI em *salt-split skin* e teste antilaminina 332 poderia potencialmente aumentar a sensibilidade sorológica. Protocolos futuros devem integrar esses procedimentos, conforme as diretrizes S3, para otimizar a estratificação de risco.[53–56]

Este estudo apresenta diversas limitações inerentes que merecem reconhecimento. Primeiro, o desenho retrospectivo de centro único limita inerentemente a generalização dos resultados, particularmente em relação às análises de correlação, avaliações de eficácia do tratamento e dados de seguimento em longo prazo. Além disso, o tamanho amostral limitado de casos com IFD negativos (n = 8) impediu análises estatísticas mais robustas, restringindo, assim, a investigação detalhada de potenciais fatores de confusão, como a seleção do local da biopsia ou influências terapêuticas.

Conclusão

A IFD é ferramenta altamente específica e valiosa para o diagnóstico de PMM, com desempenho ideal quando inte-

grada à avaliação histopatológica. Os presentes achados corroboram as diretrizes atuais que recomendam a IFD como método diagnóstico de primeira linha em casos clinicamente suspeitos. Estudos multicêntricos futuros com coortes maiores são necessários para explorar o impacto dos regimes de tratamento e da progressão da doença nos resultados da IFD.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Hongjie Jiang: Obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Pan Wei: Elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Zhixiu Xu: Obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Yan Chen: Análise estatística; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Binbin Li: Concepção e planejamento do estudo; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Ana Maria Roselino

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Prof. Hong Hua e aos colegas do Departamento de Medicina Oral pelo apoio clínico e à Sociedade Brasileira de Dermatologia pelo financiamento da publicação deste artigo.

Referências

1. Buonavoglia A, Leone P, Dammacco R, Di Lernia G, Petruzzi M, Bonamonte D, et al. Pemphigus and mucous membrane pemphigoid: an update from diagnosis to therapy. Autoimmun Rev. 2019;18:349–58.
2. van Beek N, Holtsche MM, Atefi I, Olbrich H, Schmitz MJ, Pruessmann J, et al. State-of-the-art diagnosis of autoimmune blistering diseases. Front Immunol. 2024;15:1363032.
3. Du G, Patzelt S, van Beek N, Schmidt E. Mucous membrane pemphigoid. Autoimmun Rev. 2022;21:103036.
4. Ramos-e-Silva M, Ferreira A. Jacques Cd. Oral involvement in autoimmune bullous diseases. Clin Dermatol. 2011;29:443–54.
5. Carey B, Setterfield J. Mucous membrane pemphigoid and oral blistering diseases. Clin Exp Dermatol. 2019;44:732–9.
6. Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, Lamberts A, Di Zenzo G, Diercks G, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35:1926–48.
7. Gagari E, Damoulis PD. Desquamative gingivitis as a manifestation of chronic mucocutaneous disease. J Dtsch Dermatol Ges. 2011;9:184–8.
8. Parker SR, MacKelfresh J. Autoimmune blistering diseases in the elderly. Clin Dermatol. 2011;29:69–79.
9. Kim M, Borradori L, Murrell DF. Autoimmune blistering diseases in the elderly: clinical presentations and management. Drugs Aging. 2016;33:711–23.
10. Cizenski JD, Michel P, Watson IT, Frieder J, Wilder EG, Wright JM, et al. Spectrum of orocutaneous disease associations: immune-mediated conditions. J Am Acad Dermatol. 2017;77:795–806.
11. Kamaguchi M, Iwata H. The diagnosis and blistering mechanisms of mucous membrane pemphigoid. Front Immunol. 2019;10:34.
12. Kulkarni R, Stoopler TE, Sollecito PT. Oral mucous membrane pemphigoid: updates in diagnosis and management. Br Dent J. 2024;236:293–6.
13. Kamaguchi M, Iwata H, Ujiie I, Ujiie H, Sato J, Kitagawa Y, et al. Direct immunofluorescence using non-lesional buccal mucosa in mucous membrane pemphigoid. Front Med (Lausanne). 2018;5:20.
14. Carey B, Joshi S, Abdelghani A, Mee J, Andiappan M, Setterfield J. The optimal oral biopsy site for diagnosis of mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris. Br J Dermatol. 2020;182:747–53.
15. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. J Allergy Clin Immunol. 2020;145:1031–47.
16. Zeng Q, Liu J, Mu J, Yang J, Gao Q, Wu F, et al. Optimal biopsy site for the diagnosis of oral pemphigus vulgaris and mucous membrane pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2023;52:1162–72.
17. Reimann JDR, Moynihan SP, Horn TD. Assessment of clinical and laboratory use of the cutaneous direct immunofluorescence assay. JAMA Dermatol. 2021;157:1343–8.
18. Mehra T, Guenova E, Dechent F, Würth F, Zierhut M, Röcken M, et al. Diagnostic relevance of direct immunofluorescence in ocular mucous membrane pemphigoid. J Dtsch Dermatol Ges. 2015;13:1268–74.
19. Ong HS, Setterfield JF, Minassian DC, Dart JK, Mucous Membrane Pemphigoid Study Group 2009-2014. Mucous membrane pemphigoid with ocular involvement: the clinical phenotype and its relationship to direct immunofluorescence findings. Ophthalmology. 2018;125:496–504.
20. Arduino PG, Broccoletti R, Carbone M, Conrotto D, Pettigiani E, Giacometti S, et al. Describing the gingival involvement in a sample of 182 Italian predominantly oral mucous membrane

pemphigoid patients: a retrospective series. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2017;22:e149–52.
21. Shimanovich I, Nitz JM, Zillikens D. Multiple and repeated sampling increases the sensitivity of direct immunofluorescence testing for the diagnosis of mucous membrane pemphigoid. J Am Acad Dermatol. 2017;77:700–5, e3.
22. Jain N, Jakati S, Shanbhag SS, Basu S. Direct immunofluorescence findings and factors affecting conjunctival biopsy positivity in ocular mucous membrane pemphigoid. Cornea. 2024;43:159–65.
23. Mee JB. Diagnostic techniques in autoimmune blistering diseases. Br J Biomed Sci. 2023;80:11809.
24. Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune blistering diseases. Front Med (Lausanne). 2018;5:296.
25. Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, et al. Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2015;72:168–74.
26. De D, Hanumanthu V, Jinagal J, Handa S, Mahajan R, Chatterjee D, et al. Clinical and demographic characteristics of mucous membrane pemphigoid in India: a retrospective analysis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2024;90:763–8.
27. Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. Arch Dermatol Res. 2015;307:291–8.
28. van Beek N, Kridin K, Bühler E, Kochan AS, Ständer S, Ludwig RJ, et al. Evaluation of site- and autoantigen-specific characteristics of mucous membrane pemphigoid. JAMA Dermatol. 2022;158:84–9.
29. Jascholt I, Lai O, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Periodontitis in oral pemphigus and pemphigoid: a systematic review of published studies. J Am Acad Dermatol. 2017;76:975–8, e3.
30. Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti S, Barry RJ, Caproni M, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the european academy of dermatology and venereology – part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35:1750–64.
31. Bagan J, Jiménez Y, Murillo J, Bagan L. Oral mucous membrane pemphigoid: a clinical study of 100 low-risk cases. Oral Dis. 2018;24:132–4.
32. Vijayan V, Paul A, Babu K, Madhan B. Desquamative gingivitis as only presenting sign of mucous membrane pemphigoid. J Indian Soc Periodontol. 2016;20:340–3.
33. Ujiie H, Iwata H, Yamagami J, Nakama T, Aoyama Y, Ikeda S, et al. Committee for Guidelines for the Management of Pemphigoid Diseases (Including Epidermolysis Bullosa Acquisita). Japanese guidelines for the management of pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita). J Dermatol. 2019;46:1102–35.
34. Taylor J, McMillan R, Shephard M, Setterfield J, Ahmed R, Carrozzo M, et al. World workshop on oral medicine VI: a systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;120:161–71, e20.
35. Carrozzo M, Cozzani E, Broccoletti R, Carbone M, Pentenero M, Arduino P, et al. Analysis of antigens targeted by circulating IgG and IgA antibodies in patients with mucous membrane pemphigoid predominantly affecting the oral cavity. J Periodontol. 2004;75:1302–8.
36. Calabresi V, Carrozzo M, Cozzani E, Arduino P, Bertolusso G, Tirone F, et al. Oral pemphigoid autoantibodies preferentially target BP180 ectodomain. Clin Immunol. 2007;122:207–13.
37. Oyama N, Setterfield JF, Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Albert S, Bhogal BS, et al. Bullous pemphigoid antigen II (BP180) and its soluble extracellular domains are major autoantigens in mucous membrane pemphigoid: the pathogenic relevance to HLA class II alleles and disease severity. Br J Dermatol. 2006;154:90–8.
38. Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, Li X, Ishii N, Hamada T, et al. Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014;117:483–96.
39. Cozzani E, Di Zenzo G, Calabresi V, Carrozzo M, Burlando M, Longanesi L, et al. Autoantibody profile of a cohort of 78 italian patients with mucous membrane pemphigoid: correlation between reactivity profile and clinical involvement. Acta Derm Venereol. 2016;96:768–73.
40. 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;118:243–9.
41. Buch AC, Kumar H, Panicker N, Misal S, Sharma Y, Gore CR. A cross-sectional study of direct immunofluorescence in the diagnosis of immunobullous dermatoses. Indian J Dermatol. 2014;59:364–8.
42. Sano SM, Quarracino MC, Aguas SC, González EJ, Harada L, Krupitzki H, et al. Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008;13:E287–91.
43. Sárdy M, Kostaki D, Varga R, Peris K, Ruzicka T. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol. 2013;69:748–53.
44. Walton R, Robinson M, Carrozzo M. A service evaluation of the diagnostic testing for mucous membrane pemphigoid in a UK oral medicine unit. J Oral Pathol Med. 2020;49:687–92.
45. Dridi SM, Lutz CM, Gaultier F, Bellakhdar F, Jungo S, Ejeil AL. Oral biopsy in mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris with gingival expression: the optimal site. A systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2024;24:1093.
46. Dart JK. The 2016 Bowman Lecture Conjunctival curses: scarring conjunctivitis 30 years on. Eye (Lond). 2017;31:301–32.
47. Minz RW, Chhabra S, Singh S, Radotra BD, Kumar B. Direct immunofluorescence of skin biopsy: perspective of an immunopathologist. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010;76:150–7.
48. Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. J Am Acad Dermatol. 2001;45:803–22, quiz 822-4.
49. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Mol Cell Endocrinol. 2011;335:2–13.
50. Jakubowska B, Pietrzyk E, Maciejewicz P, Kowalewski C, Wozniak K. Diagnostic and prognostic values of conjunctival and oral biopsies analyzed by direct immunofluorescence in patients with mucous membrane pemphigoid. Front Med (Lausanne). 2023;10:1257288.
51. Labowsky MT, Stinnett SS, Liss J, Daluvoy M, Hall RP3rd, Shieh C. Clinical implications of direct immunofluorescence findings in patients with ocular mucous membrane pemphigoid. Am J Ophthalmol. 2017;183:48–55.
52. 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;157:780–7.
53. Bernard P, Antonicelli F, Bedane C, Joly P, Le Roux-Villet C, Duvert-Lehembre S, et al. Prevalence and clinical significance of anti-laminin 332 autoantibodies detected by a novel enzyme-linked immunosorbent assay in mucous membrane pemphigoid. JAMA Dermatol. 2013;149:533–40.
54. Shi L, Li X, Qian H. Anti-laminin 332-type mucous membrane pemphigoid. Biomolecules. 2022;12:1461.
55. Goletz S, Probst C, Komorowski L, Schlumberger W, Fechner K, van Beek N, et al. A sensitive and specific assay for the serological diagnosis of antilaminin 332 mucous membrane pemphigoid. Br J Dermatol. 2019;180:149–56.
56. Chiorean R, Danescu S, Virtic O, Mustafa MB, Baican A, Lischka A, et al. Molecular diagnosis of anti-laminin 332 (epiligrin) mucous membrane pemphigoid. Orphanet J Rare Dis. 2018;13:111.