

Multimed 2008; 12(2)

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
POLICLÍNICO DOCENTE
“JIMMY HIRTZEL”
BAYAMO – GRANMA**

Epidermolisis Bulosa. Revisión Bibliográfica. 2008

Bullosa epidermolysis. Bibliographical revision. 2008

Irene Ayala Rosales¹; Alicia La O Cabrera²; Electra Guerra Domínguez³; Elsa La O Cabrera⁴; Yadira La O Ayala⁵

Introducción

Nombres alternativos:

Epidermolisis bulosa distrófica; síndrome de Weber-Cockayne; epidermolisis bullosa; epidermolisis bulosa hemidesmosomal; epidermolisis ampollar de unión.

“...El término “epidermolisis bullosa” fue sellado por Köbneren 1886.” La misma engloba un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias raras de la piel por alteraciones en los genes responsables de la formación de la epidermis y dermis. La alteración genética que causa la enfermedad puede ser heredada debido a una mutación genética durante el embarazo (“de novo”) Se caracteriza por una erupción de ampollas en la piel de forma espontánea o por traumatismos mínimos, ampollas que al romperse pueden producir lesiones hemorrágicas. Los enfermos de epidermolisis bullosa tienen la piel tan frágil como las alas de una mariposa, por eso los niños que la padecen son conocidos como “niños mariposa”.

Los costos de EB son muy altos, difíciles de precisar, ya que se trata de una enfermedad degenerativa y discapacitante que implica ayuda continuada, curas con numeroso material y tiempo, ingresos hospitalarios y cuidados continuos toda la vida. EB afecta a 0.2 personas cada 10.000. En España existen cerca de 250 personas afectadas asociadas en la Asociación de Epidermolisis Bullosa de España (AEBE)

Este incremento de la fragilidad de la piel se debe a mutaciones en genes que codifican varias proteínas estructurales, intra o extracelulares, responsables de mantener la resistencia mecánica del tejido en las regiones en donde se encuentran.

Se han identificado por el momento 26 subtipos de epidermolisis bullosa, cada uno de los cuales tiene síntomas característicos. Todos los diferentes tipos de epidermolisis ampollosa generalmente son hereditarios, pudiendo ser de carácter dominante o recesivo.

La EB es una enfermedad genética que pasa de padres a hijos. Las distintas formas de EB, según el tipo de herencia, se clasifican en dos:

HERENCIA DOMINANTE: Se da cuando uno de los padres padece la enfermedad y pasa directamente a algunos de los hijos. En estos casos, existe un 50% de posibilidades en cada embarazo de que el niño herede la enfermedad.

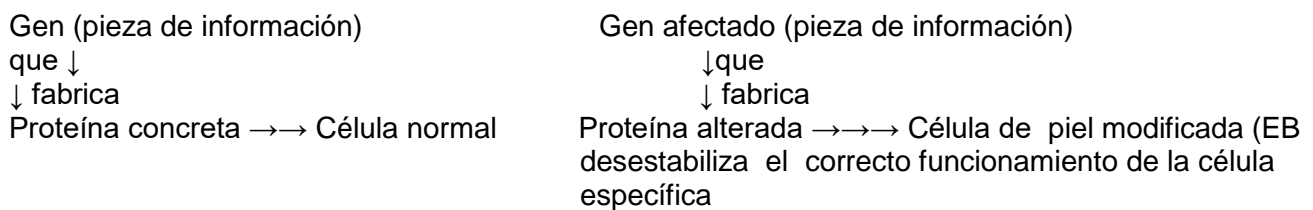
HERENCIA RECESIVA: Los dos padres son portadores sanos del gen que causa el desorden. Transmiten la enfermedad pero no la padecen. En estos casos, existe una posibilidad entre cuatro en cada embarazo de que el niño padezca EB y una de dos posibilidades de que sea un portador sano. Los niños enfermos y portadores sólo presentarán el riesgo de tener hijos enfermos si su pareja es también portadora de un gen defectuoso. Es decir, en cada embarazo se da la posibilidad: 25% sano, 50% portador sano y 25% enfermo.

Etiopatología

La epidermólisis ampullosa tiene su origen en defectos asociados a los queratinocitos basales y a la zona de la epidermis-membrana basal-dermis subyacente. Esta zona, en muchos tejidos como la piel y las mucosas, está formada por diversos componentes especializados que se combinan mutuamente para formar diferentes tipos de anclaje.

En los queratinocitos, los filamentos intermedios de queratina se insertan en unas formaciones denominadas hemidesmosomas. Estas formaciones contienen varias proteínas (plectina y BP-230) que actúan como filamentos de conexión entre los filamentos intermedios del queratinocito y los de la lámina densa. También contienen otras proteínas como el colágeno tipo XVII y la integrina $\alpha 6\beta 4$ que se extienden parcialmente fuera del hemidesmosoma y se conectan a los filamentos de anclaje situados estos últimos en la lámina densa. Finalmente, las fibrillas de anclaje, constituidas por colágeno VII y las placas de anclaje son los componentes principales de tejido conjuntivo de la dermis.

Los distintos tipos de epidermólisis ampullosa derivan de mutaciones de los genes que codifican todas las proteínas anteriores que forman el sistema de anclaje de la epidermis a la dermis. Así, la epidermólisis ampullosa distrófica se debe a mutaciones del gen KRT5, 14 que codifica las queratinas 5 y 14 y la epidermólisis juntural se debe a mutaciones del gen LAMA3, que codifica la laminina. Las proteínas son las sustancias clave de que están hechas las células, y aquí está la conexión importante con la genética: un gen codifica para la síntesis de una proteína concreta.



En EB los desórdenes genéticos se reflejan en las proteínas implicadas en la unión de la epidermis con la dermis. Las proteínas mutadas facilitan que se formen las ampollas y heridas, rasgo tan característico en EB

. Principales tipos de EB, proteína afectada y nivel de separación

Proteína afectada	Tipo de EB	Nivel de Separación
-Keratina 5 y K4	EB Simples	Separación ampollar entre la epidermis
-Lámina 5 (pegamento que fija la epidermis con la dermis)	EB Juntural	Separación ampollar dentro de la lámina lúcida

-Colágeno tipo VII
lámina
densa

EB Distrófica

Separación ampollar en la capa reticular, debajo de la
asegura la adhesión firme de la
epidermis a la dermis

Características clínicas

Se han identificado unos veinte subtipos de E.B., cada uno de los cuales tiene síntomas característicos.

Síntomas

Los síntomas dependen del tipo de epidermólisis ampollar, pero pueden incluir:

Ampollamiento de la piel como resultado de un trauma menor o de un cambio en la temperatura

Ampollamiento al momento de nacer

Deformidad o pérdida de las uñas

Formación de ampollas en el interior o alrededor de la boca y en la garganta, causando dificultad para la alimentación y dificultad para deglutir.

Ampollamiento alrededor de los ojos y la nariz

Llanto ronco, tos u otras dificultades respiratorias

Anomalías dentales tales como caries en los dientes

Alopecia (pérdida del cabello)

Milios (protuberancias o granos blancos diminutos)

Para la epidermólisis ampollar adquirida, existe una asociación con la enfermedad de Crohn (una enfermedad intestinal inflamatoria) y, posiblemente, con lupus. Por lo tanto, los síntomas de estas condiciones pueden ocurrir en adultos que presenten este tipo de epidermólisis ampollar.

Las diversas formas pueden agruparse en tres tipos principales:

-Simple: la rotura se produce en la capa superficial de la piel (epidermis). Las ampollas cicatrizan sin pérdida de tejido. Los afectados suelen experimentar mejoría con el tiempo.

Sub-tipos de EB simple:

EB simple tipo Weber-Cockayne Herencia Autosómica dominante

EB simple tipo Köbner (generalizada) Herencia Autosómica dominante

EB simple tipo Dowling-Meara(herpetiforme) Herencia Autosómica dominante

EB simple con distrofia muscular Herencia Autosómica dominante

Síndrome de Tallin

EB simple con pigmentación Herencia Autosómica dominante

EB simple Autosómica recesiva letal

-Juntural: las ampollas aparecen en la zona situada entre la capa externa y la interna. Los subtipos que incluyen van desde una variedad letal hasta otros que pueden mejorar con el tiempo. Existen muy pocos casos diagnosticados con esta variedad.

EB Juntural

También llamada de unión)

(Herencia autonómica recesiva

Sub-tipos de EB juntural

EB Juntural con atresia pilórica

EB Juntural cicatricial

EB Juntural generalizada atrófica benigna

EB Juntural letal

-Distrófica: las ampollas aparecen en el estrato más profundo de la piel, la dermis. Al cicatrizar, las sucesivas heridas van originando retracciones en las articulaciones, llegando a dificultar seriamente el movimiento. También pueden aparecer ampollas en las membranas mucosas; boca, faringe, estómago, intestino, vías respiratorias y urinarias e interior de los párpados y córnea.

EB Distrófica

Dominante: Puede afectar a las mucosas, las uñas son a menudo distróficas.

Recesiva: afectación de mucosa oral, faríngea, esofágica, y del ano, en ocasiones, se observan lesiones en la conjuntiva y cornea

(También llamada Epidermolisis bullosa dermolítica)

Sub-tipos:

EB distrófica albopapuloide

EB distrófica dominante

EB pruriginosa

EB Pretibial

Dermolisis bullosa transitoria

EB distrófica recesiva de Hallopeau-Siemens (generalizada, localizada o inversa)

Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha por la presencia de ampollas que aparecen a una edad temprana y que son secundarias al mínimo roce. La historia clínica debe tener en cuenta antecedentes familiares de enfermedades ampollosas, traumatismos obstétricos, uso de medicamentos e infecciones. Mediante la biopsia de la piel se puede identificar histológicamente la localización de las ampollas. La microscopía óptica ya de pone de manifiesto la disrupción de la unión dermoepidérmica, si bien el diagnóstico definitivo se consigue mediante microscopía electrónica.

La determinación de antígenos por inmunofluorescencia directa es el método más utilizado para la clasificación de la epidermolisis ampollosa. Se basa en la incubación de las muestras de piel afecta con anticuerpos específicos y la posterior identificación del sitio de la formación de la ampolla. Los anticuerpos contra la membrana basal se utilizan para diferenciar la epidermolisis ampollosa de otras enfermedades como el lupus eritematoso ampoloso o el penfigoide del recién nacido.

El diagnóstico diferencial debe incluir todas las enfermedades ampollosas. Durante el primer mes de vida se deben descartar sífilis congénita, impétigo ampoloso, lesiones herpéticas, infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y otras enfermedades hereditarias como la incontinencia pigmentaria. En los lactantes y niños se debe diferenciar de la picadura de insectos, acrodermatitis enteropática y lesiones ampollosas inducidas por fármacos.

Las complicaciones más frecuentes de la epidermolisis ampollosa son las infecciones en los sitios desepitelializados y el retraso en el crecimiento. También pueden presentarse anemia y alteraciones electrolíticas, debidas a la pérdida de sangre y fluidos a través de las áreas denudadas. En la epidermolisis juntural puede existir atresia pilórica y estenosis esofágica, acompañadas de malnutrición y caquexia en los casos más severos.

El pronóstico de la epidermolisis ampollosa es muy variable y depende de la severidad de la enfermedad. La epidermolisis ampollosa simple es la de mejor pronóstico y suele mejorar a lo largo de los años. Por el contrario, la epidermolisis juntural en su variedad letal tiene un pronóstico muy malo, falleciendo los pacientes en los 3 primeros años.

La epidermólisis ampollosa distrófica también tiene un mal pronóstico al presentar los pacientes lesiones discapacitantes y frecuentes carcinomas. Raras veces sobreviven a la tercera o cuarta década de vida.

Complicaciones

Infección incluyendo sepsis

Estenosis esofágica

Enfermedad periodontal

Pérdida de funcionamiento de manos y pies

Trastornos oculares, incluso ceguera

Distrofia muscular

Desnutrición grave como consecuencia de la dificultad para alimentarse, que lleva retraso en el desarrollo

Anemia

Cáncer cutáneo escamocelular - si una persona con epidermólisis ampollar sobrevive a la infancia, la causa de muerte más común es el cáncer escamocelular metastásico de la piel. Este cáncer de piel ocurre en aquellas personas con epidermólisis ampollar distrófica heredada de manera recesiva. Las personas con epidermólisis ampollar a menudo desarrollan este cáncer de piel entre las edades de 15 a 35 años. Además, el cáncer cutáneo puede ocurrir en cualquier parte de la piel. En otras palabras, a diferencia del público general, no es más probable que se presente en áreas expuestas al sol.

Muerte - la tasa de mortalidad es hasta del 87% en el primer año de vida para los bebés con la forma letal de epidermólisis ampollar de unión. De otro lado, es posible que la epidermólisis ampollar distrófica y la simple, heredadas de manera dominante y las formas leves de la epidermólisis ampollar de unión, no disminuyan absolutamente la expectativa de vida de la persona.

Tratamiento

Se recomienda la asesoría genética para los potenciales padres que tengan antecedentes familiares de cualquier forma de epidermólisis ampollar.

Durante el embarazo, hay disponibilidad de un examen para tomar una muestra del vello coriónico con el fin de hacerle una prueba al feto. Para parejas en alto riesgo de tener descendencia con esta enfermedad, el examen se puede hacer en la semana 8 a 10 del embarazo. Se recomienda entonces hablar con el obstetra y el asesor en genética.

Otras alternativas futuras incluyen terapia génica y fertilización in vitro.

La epidermólisis ampollosa no tiene curación, aunque algunos subtipos mejoran con el tiempo. El tratamiento es, por lo tanto paliativo y tiene por objeto aliviar los síntomas cutáneos y extracutáneos de la enfermedad. En todos los casos, es necesario que el paciente mantenga una buena higiene corporal y bucal.

Prevención de la formación de nuevas ampollas: debe ser de la máxima prioridad ya que la repetida formación de ampollas conduce a cambios irreversibles tales como la atrofia en la epidermólisis juntural y en la epidermólisis atrófica. Para esto, se deben aplicar vendajes estériles en los codos, rodillas, hombros y otras áreas expuestas a estímulos mecánicos durante las actividades de la vida diaria. Algunos autores recomiendan glutaraldehído tópico al 5% cada tercer día. En algunos casos la difenilhidatoína en dosis de 3 mg/kg/día por vía oral o la vitamina E en dosis altas disminuye la formación de vesículas y aceleran la cicatrización. A diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades ampollosas, está contraindicada la administración de corticoides.

Una vez formadas las ampollas se debe drenar su contenido aplicando seguidamente un ungüento antibiótico y gasas estériles. Se debe mantener la piel de la ampolla ya que sigue conservando su función de barrera biológica y, en el caso de la epidermólisis distrófica, aplicando una ligera presión sobre la misma puede llegar a adherirse nuevamente.

Tratamiento de las ulceraciones: las ulceraciones son secundarias a las infecciones bacterianas en la superficie de la piel. Se deben aplicar pomadas antibióticas una vez comprobadas las posibles respuestas alérgicas, cambiando de antibiótico cada 2 semanas para evitar la aparición de resistencias. Con objeto de acelerar la cicatrización la piel debe mantenerse húmeda mediante la aplicación de gasas estériles. Ocasionalmente, se han comunicado resultados satisfactorios con injertos de piel en pacientes con úlceras intratables.

Problemas en la alimentación: en los recién nacidos con afectación de la mucosa oral o en los niños pequeños puede ser útil la implantación de un tubo nasogástrico para un adecuado aporte calórico y nutricional. Las lesiones graves de aparato gastrointestinal tales como erosiones y ulceraciones del intestino delgado, estenosis del esófago o atresia pilórica conllevan una malnutrición con una pérdida de peso. En estos casos, la colocación de una gastrostomía o una alimentación parenteral total pueden aliviar estos síntomas.

Las estenosis esofágicas que son relativamente frecuentes en los tipos generalizados de epidermólisis juntural y distrófica pueden ocasionar una disfagia aguda, aún cuando el consumo de alimentos líquidos y sólidos sea pequeño. En los casos de estenosis moderada o ligera pueden practicarse repetidas dilataciones con balón. En los pacientes con extensa constricción esofágica u obstrucción completa puede estar indicada una gastrostomía permanente

Expectativas (pronóstico)

E.B nunca es contagiosa. Al tratarse de una enfermedad genética no existe riesgo de contraer la enfermedad por otras personas. ¿Se puede curar? Un niño mariposa mantiene su enfermedad durante toda la vida, pero no puede variar de un tipo a otro. Si padece una variedad leve, ésta no va empeorar con el tiempo hasta convertirse en otra más grave.

El resultado depende de la gravedad de la enfermedad. Las formas leves de la epidermólisis ampollar mejoran con la edad. La cicatrización de algunos tipos de epidermólisis ampollar puede restringir significativamente la movilidad y, por lo tanto, alterar las actividades diarias. Las formas letales de esta enfermedad tienen una tasa de mortalidad muy alta.

Referencias Bibliográficas

1. Asociación de Epidermolisis Bullosa de España C/ Real Conjunto Puertogolf. Bloque 4-1ºC. 29660 Nueva Andalucía. Marbella. Málaga. Teléfono y fax: (34) 952-81 64 34: 10/17/2006
2. Versión en inglés revisada por: Michael S. Lehrer, M.D., Department of Dermatology, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA. Review provided by VeriMed Healthcare Network. Traducción y localización realizada por: DrTango, Inc.
3. U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894
National Institutes of Health | Department of Health & Human Services Página actualizada: 26 junio 2008.

4. McKenna KE, Walsh MY, Bingham EA. Epidermolysis bullosa in Northern Ireland. *Br J Dermatol* 1992;127:318-21.
5. Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2002;146:267-74.
6. Fine JD, Eady RA, Bauer E, Briggaman RA, Bruckner-Tuderman L, Christiano A, Hegertry A. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the second international consensus meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1051-66.
7. Marinkovich M. The molecular genetics of basement membrane diseases. *Arch Dermatol* 1993;129:1557-70.
8. Schober-Flores C. Epidermolysis bullosa: a nursing perspective. *Dermatology Nursing* 1999; 11: 243-56.
9. Vargas A, Palomer L, Palisson F, Manifestaciones orales de la epidermolisis bulosa en el niño. *Rev Chil Pediatr* 2005;76(6):612-6.
10. Lyme TS. Ultrastructural findings in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1993;129:1578-84.
11. Havnanian A, Christiano AM, Vitto J. The molecular genetics of dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1993;129:1566-70.
12. Sidbury R, Paller AM. Dermatologic Clues to inherited diseases. *Pediatr Clin NAm* 2000;47:826-39.
13. Reyes M, Cattani A, Gajardo H, García C, McGrath J, Palisson F. Bonemetabolism in children with epidermolysis bullosa. *J Pediatr* 2002; 140:467-9.
14. De la Lastra J, Estrada N. Epidermolisis bulosa en el niño y anestesia *Rev Cubana Pediatr* [serie en Internet] 1999;71(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034%20-75311999000200006&script=sci_arttext%20
15. MP Marinkovich, PA Khavari, GS Herron, EA Bauer: Inherited Epidermolysis Bullosa. En Fitzpatrick; *Dermatología en Medicina General*. 2006. Panamericana. 3 vols, 3678 pag.
16. Hurwitz: *Pediatric Clinical Dermatology*. 2006. Elsevier, 737.
17. Colección de imágenes de epidermolisis ampollosa en AtlasWeb
18. Miranda Gómez A, Frías Ancona G, Hierro Orozco S. Epidermolisis ampollosa *Rev Mex Pediatr* 2003; 70(1) : 32-36
19. J Bauer, H Schumann, K Sonnichsen, M Tomaske, A Bosk, L Bruckner-Tuderman, G Rassner, C Garbe. Molecular diagnostics facilitate distinction between lethal and non-lethal subtypes of junctional epidermolysis bullosa: a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* (2002) 161: 672–679 (ref.3)
20. K B Yancey. The Pathophysiology of autoimmune blistering diseases. *Journal of Clinical Investigation*, (2005), 115 n° 4 : 625-630
21. TG Rigoni Gürtler, L Martins Diniz, J de Souza. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa mitis - Case report. *An. Bras. Dermatol.* vol.80 no.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2005
22. Monografía creada el 22 de Marzo de 2005. Equipo de Redacción de IQB

- ¹ Especialista de I grado en Dermatología
- ¹ Especialista de I grado en Genética Clínica
- ¹ Especialista de I grado en Pediatría
- ¹ Especialista de I grado en Ginecología y Obstetricia
- ¹ Estudiante de 4to año de Medicina.