

Enfermedades ampollas hereditarias

E. Baselga Torres

Concepto

Las epidermólisis ampollas (EA) constituyen un grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por una fragilidad excesiva de la piel a las fuerzas de fricción lo cual resulta en la formación de ampollas. Todas ellas se producen por alteraciones, hoy conocidas, en proteínas que intervienen en la unión de la epidermis con la dermis. Las epidermólisis ampollas se clasifican, según el nivel ultraestructural en que se produce la ampolla, en tres grandes grupos: EA simple (EAS) si la ampolla se localiza en la capa basal de la epidermis; EA juntural (EAJ) si se localiza a nivel de la unión dermo-

epidérmica y EA distrófica (EAD) si la separación se produce a nivel de la dermis. (Figura 1). Cada uno de estos grupos se subclasifica según las características clínicas y modo de herencia (Tabla 1).

Hoy en día, los estudios de biología molecular y genética han permitido determinar que en la EAS existen mutaciones en los genes de las queratinas basales 5 y 14; que en la EAJ existen alteraciones en determinados componentes de los hemidesmosomas como la laminina 5, integrina $\alpha 6 \beta 4$, y el antígeno BP180 (o colágeno XVII); y que en la EAD existen mutaciones en el colágeno tipo VII, componente mayoritario de las fibrillas de anclaje (Figura 1).

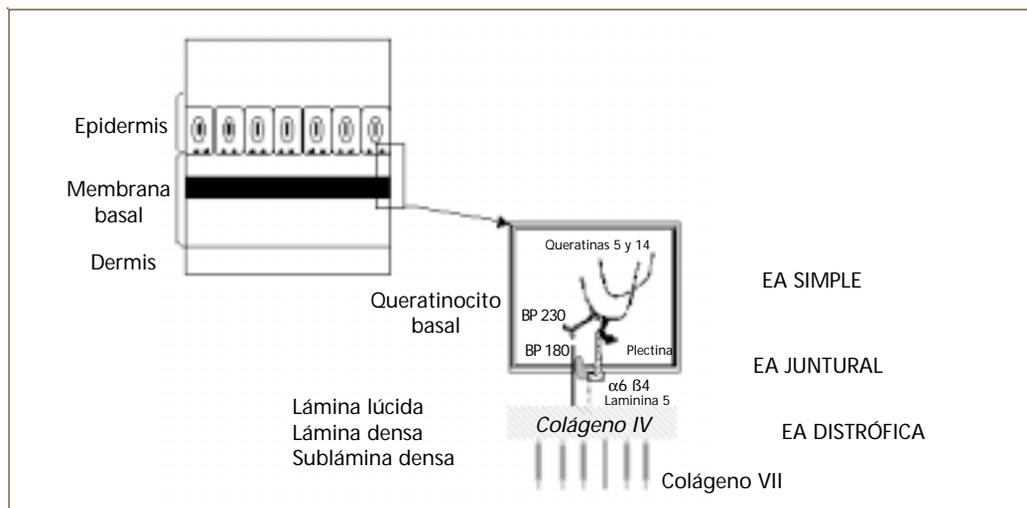


Figura 1. Estructura de la unión dermoepidérmica. Nivel de separación de los tres grandes grupos de epidermólisis ampollas.

Tabla 1. Características clínicas e histológicas de los principales tipos de Epidermolísis ampollasas

Tipo	Herencia	Manifestaciones cutáneas	Manifestaciones extracutáneas	Pronóstico	Otros	Hallazgos ultraestructurales	Mapeo antigénico
EA simple Koebner	AD	Ampollas generalizadas	Mucosa oral (leve)	Mejora con la edad	Poor en verano	Ampolla intraepidérmica	BP 180, $\alpha 6\beta 4$, laminina 5, col IV, col VII en el suelo de la ampolla
EA simple Weber-Cochaine	AD	Ampollas acrales	No	Bueno	Puede manifestarse en la adolescencia	Ampolla intraepidérmica	BP180, $\alpha 6\beta 4$, laminina 5, col IV, col VII en el suelo de la ampolla
EA simple Dowling-Meara	AD	Ampollas generalizadas, agrupadas, milium	Mucosa oral (leve), laringea Distrofia ungueal	Grave en el periodo neonatal	Ausencia congénita de piel Mejora verano Queratodermia palmoplantar	Ampolla intraepidérmica filamentos de queratina agrupados	BP 180, $\alpha 6\beta 4$, laminina 5, col IV, col VII en el suelo de la ampolla
EA Juntural Herlitz	AR	Ampollas generalizadas, cicatrices atroficas, tejido de granulación. Afectación cuero cabelludo	Mucosa oral (grave) genitourinaria laringe, pérdida uñas, caríes	Mortal en la mayoría de los casos	Anemia y retraso del crecimiento Ausencia congénita de piel	Ampolla intralaminocélula ausencia hemidesmosomas	Ausencia unceína y laminina 5; BP 180, $\alpha 6\beta 4$ en el techo; col IV, col VII en el suelo
EA Juntural Non-Herlitz	AR	Ampollas moderadas Cicatrices atroficas Alopecia cicatricial	Mucosa oral (leve). Uñas distroficas. Alt dentarias	No letal Áreas denudadas crónicas		Ampolla intralaminocélula, disminución hemidesmosomas	Ausencia unceína, laminina 5 disminuida; BP180, $\alpha 6\beta 4$ en el techo; col IV, col VII en el suelo
EA Juntural con atresia de pílora	AR	Ampollas generalizadas	Atresia pilórica tracto genitourinario		Ausencia congénita de piel	Ampolla intralámina lucida hemidesmosomas pequeños	Ausencia unceína, Ausencia o disminución $\alpha 6\beta 4$; Bp 180 en el techo; col IV y VII en el suelo
EA distrofica dominante	AD	Ampollas localizadas milium, cicatrices	Mucosa oral (leve) distrofia ungueal		Ausencia congénita de piel. Carcinomas escamosos	Ampolla sublámina densa. Disminución fibrillas anclaje	BP 180, $\alpha 6\beta 4$, laminina 5, col IV en el techo. col VII en el suelo en cantidad variable
EA distrofica recesiva	AR	Ampollas generalizadas milium, cicatrices contracturas	Mucosa oral (grave); alt. esofágicas, anal, caríes	Grave	Ausencia congénita de piel, anemia desnutrición, manos en mitón Carcinomas escamosos	Ampolla sublámina densa, ausencia fibrillas anclaje	BP180, $\alpha 6\beta 4$, laminina 5, col IV en el techo. Ausencia col VII



Figura 2. Epidermólisis ampollosa simple. Ampolla tensa en la parte superior del muslo, y en la parte inferior ampolla que se ha punccionado.

Clínica

Las manifestaciones clínicas difieren según el tipo de EA. Sin embargo, en el periodo neonatal resulta imposible desde el punto de vista clínico reconocer un patrón clínico determinado o pronosticar la gravedad del cuadro. Por lo general todos los tipos de EA son más graves en el periodo neonatal e incluso pueden ser mortales en los primeros meses.

1. Epidermólisis ampollosa simple

Es la forma más frecuente de epidermólisis ampollosa. El patrón de herencia es autosómico dominante. Las lesiones están presentes al nacer o aparecen durante la primera infancia en forma de ampollas tensas con un halo eritematoso característico (Figura 2). Si no se sobreinfectan curan rápidamente sin dejar cicatriz. Las ampollas se localizan en las zonas más expuestas a traumatismos, y se intensifican en los meses más calurosos. Se han descrito diferentes variedades clínicas.

EA simple localizada de Weber-Cockayne: Limitada a manos y pies. Al nacer no suelen haber ampollas sino que se desarrollan cuando el niño empieza a andar o incluso en la adolescencia al iniciar la práctica de deportes que traumatizan más los pies. Si se traumatiza suficientemente la piel pueden aparecer ampollas en otras localizaciones. No hay afectación de mucosas ni de las uñas.



Figura 3. Epidermólisis ampollosa simple, tipo Dowling-Meara. Agrupación herpetiforme de las ampollas.

EA simple generalizada de Koebner: Se inicia al nacer o durante los primeros meses. En el periodo neonatal la localización de las ampollas viene determinada por los sitios de trauma durante el parto, la manipulación del lactante y la fricción del pañal. Con el gateo se desarrollan ampollas en rodillas, pies, codos y manos. Al iniciarse la deambulación las lesiones quedan muy limitadas a manos y pies. Suele empeorar en los meses calurosos.

EA simple herpetiformis (Dowling-Meara). En esta variedad las lesiones son muy numerosas durante los primeros meses y se disponen en grupos, lo que le ha valido el adjetivo herpetiforme (Figura 3). Durante el periodo neonatal las lesiones son tan numerosas que puede sugerir el diagnóstico de otras formas más graves de epidermólisis ampollosas. Son característicos de esta variedad un engrosamiento progresivo de las uñas y la quera-

todermia palmo-plantar que se desarrolla tras episodios repetidos de ampollas. La afectación laríngea es frecuente y se manifiesta con afonía.

EA simple con pigmentación moteada. Sólo difiere de la ESA generalizada por la aparición de máculas hipo e hiperpigmentadas.

EA simple superficial. La ampolla se produce por debajo del estrato córneo. Además de ampollas presentan erosiones superficiales y costras sin ampollas previas.

Existen dos formas más raras de epidermólisis ampollosas simples generalizadas: EAS con distrofia muscular, en la que los síntomas musculares aparecen en la infancia o más tardíamente en los menos afectados; y la EAS con atresia de píloro, ya presente al nacer. Estas dos formas obedecen a mutaciones de la plectina y de la integrina $\alpha 6\beta 4$, respectivamente.

2. Epidermólisis ampollosa juntural

Se transmiten de forma recesiva. La separación se produce a nivel de la unión dermo-epidérmica, en concreto a nivel de la lámina lúcida. Es la forma más grave de epidermólisis ampollosa.

EAJ tipo Herlitz o letalis. Es la forma más frecuente de EAJ con una mortalidad muy elevada en los primeros años de la vida. Las lesiones inicialmente curan con rapidez y no dejan cicatriz aunque pueden dejar una piel atrófica. Con los años las ampollas curan más lentamente y se instauran áreas de ulceración crónica con tejido de granulación, siendo muy características alrededor de la boca y de la nariz. Las ampollas aparecen en cualquier localización, incluso en el cuero cabelludo. Las uñas acaban por perderse. Los dientes son hipoplásicos y desarrollan caries aceleradas. Se afecta también la mucosa oral con lo que se dificulta la ingesta de alimentos. Es muy característica de esta variedad la afectación laríngea, que se manifiesta con lloro afónico y estridor, con el consiguiente riesgo de asfixia.

Uno de los principales problemas de esta variedad y signo de mal pronóstico es el retraso del crecimiento. La anemia grave de etiología

mixta, ferropénica y de enfermedad crónica, es prácticamente constante.

EAJ No-Herlitz, Benigna o mitis, también denominada atrófica benigna. En los primeros meses puede ser indistinguible de la anterior, pero tiende a mejorar con la edad. A diferencia de la anterior no se complica con un retraso del crecimiento y anemia tan severos. Aparte del mejor pronóstico la afectación cutánea es indistinguible del tipo Herlitz.

EAJ con atresia de píloro. La asociación de EAJ con atresia pilórica no es fortuita, sino que constituye una entidad distinta, de mal pronóstico.

3. Epidermólisis ampollosa distrófica

También denominada dermolítica porque el nivel de separación se produce por debajo de la lámina densa de la unión dermoepidérmica.



Figura 4. Epidermólisis ampollosa distrófica dominante. Cicatrices atróficas y quistes de milium.

Puede ser de herencia autosómica dominante y recesiva, siendo esta última más grave. Son característicos la curación de las ampollas dejando cicatrices atróficas y el desarrollo de contracturas (Figura 4). La presencia de quistes de milium en las áreas cicatriciales, aunque útil para el diagnóstico de la EAD, puede observarse en otras formas de EA. Las ampollas a diferencia de las EA simples, no se producen tanto por un mecanismo de fricción como por golpes y contusiones directas. En la edad adulta pueden desarrollarse carcinomas escamosos en áreas que han sufrido brotes repetidos de ampollas. También se ha descrito un aumento de incidencia de melanoma. Existen una gran variedad de formas clínicas.

EAD dominante: Las lesiones pueden aparecer desde el nacimiento o más tarde. La extensión de las lesiones es variable. Puede afectar a las mucosas y las uñas son a menudo distróficas.

EAD recesiva: Las ampollas ya están presentes desde el nacimiento. Con frecuencia, al nacer existen áreas extensas de piel desnuda, generalmente en los pies. Estas áreas de ausencia congénita de piel aunque se describió inicialmente en formás distróficas (síndrome de Bart), posteriormente se ha visto que no es patognomónico de este tipo de EA. Los sucesivos episodios de formación de ampollas en las manos y los pies condicionan la aparición de fusión de los dedos (deformidad en mitón) y contracturas en flexión de muñecas, codos, rodillas (Figura 5). Las uñas acaban por perderse. Hay afectación de la mucosa oral, faríngea, esofágica y del ano. La afectación de

mucosas condiciona una contracción de la boca, fijación de la lengua, dolor a la deglución, estenosis esofágicas y reflujo gastrointestinal. Todo ello conlleva una desnutrición progresiva y severa, con retraso del crecimiento. Los dientes desarrollan caries precoces. Las lesiones anales condicionan dolor a la defecación y estreñimiento crónico. En ocasiones se observan lesiones conjuntivales y corneales. La anemia ferropénica y de enfermedad crónica es prácticamente constante.

EA pretibial. Variante de EAD en que las lesiones se localizan predominantemente a nivel pretibial.

EA pruriginosa. Variante de EAD en que el sintoma predominante es el prurito y se observan lesiones liquenificadas pasando muchas veces desapercibidas las ampollas.

Dermolisis transitoria del recién nacido. Variedad de EAD dominante en que las ampollas cesan espontáneamente durante el primer año de vida. Al parecer existe una alteración transitoria en la secreción de colágeno tipo VII.

Diagnóstico

La biopsia cutánea permite el diagnóstico de confirmación y del subtipo de EA. La tinción con hematoxilina-eosina sólo permite visualizar una ampolla a nivel dermoepidérmico. Para la localización exacta de la ampolla y por tanto diagnóstico del subtipo de EA es necesario la microscopía electrónica o técnicas de inmunofluorescencia. La sensibilidad y especificidad de ambas técnicas es similar. Sin embargo, la técnica de inmunofluorescencia es más fácil de interpretar. En esta técnica se emplean anticuerpos dirigidos contra diferentes proteínas de la membrana basal (laminina 5, colágeno tipo VII, colágeno tipo IV, integrinas...) y según queden situados en el techo o el suelo de la ampolla permiten localizar el nivel de separación. Para la biopsia debe elegirse una ampolla reciente (<24h) o mejor aún piel sana sobre la que se induce una ampolla microscópica aplicando la goma de bo-



Figura 5. Epidermolisis ampollosa distrófica recesiva. Deformidad "en mitón" de las manos.

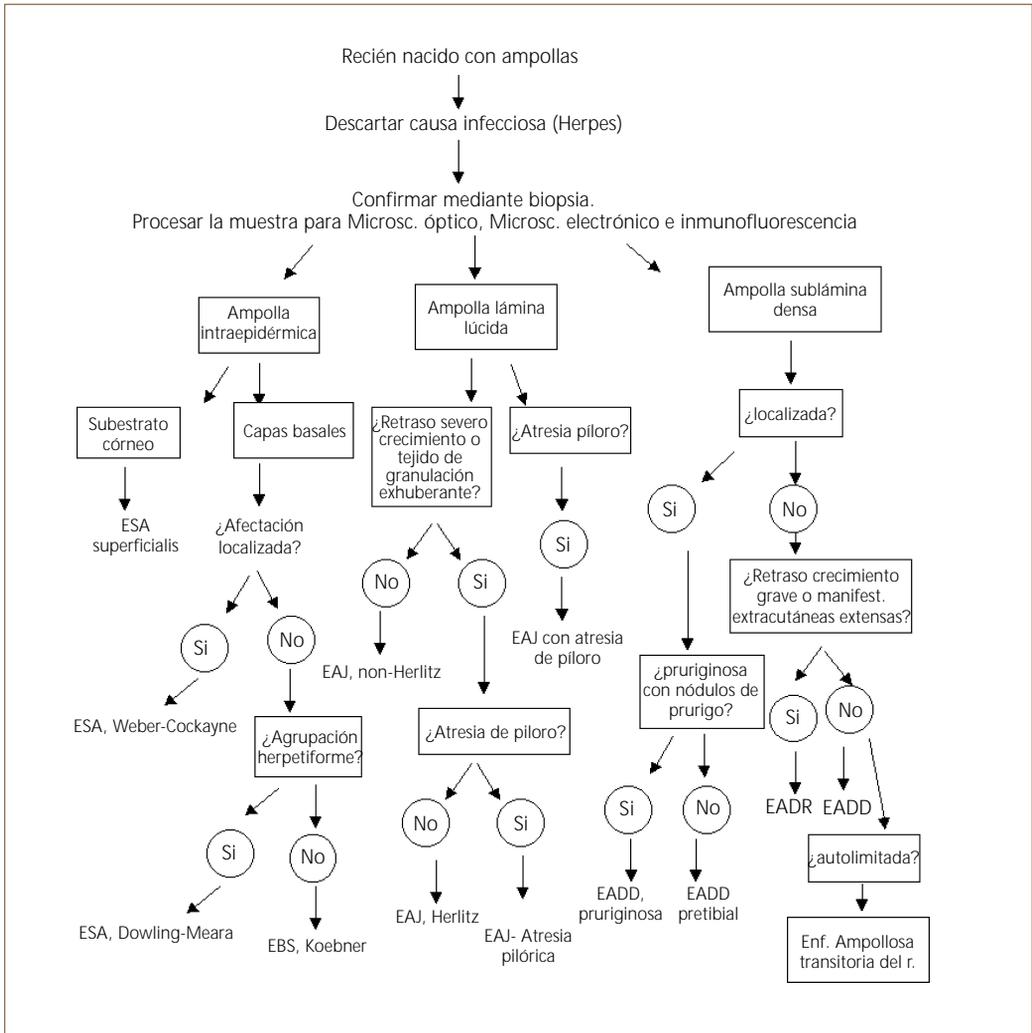


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de la epidermolisis ampollosas.

rrar de un lápiz con goma y ejerciendo un movimiento rotacional sobre el lápiz. Una vez diagnosticado el enfermo como afecto de uno de los tres grandes tipos de EA, según la evolución y características clínicas se puede diagnosticar subtipos clínicos de EA (Figura 6). En los últimos años se ha avanzado mucho en el diagnóstico genético de estas enfermedades y en un futuro probablemente se podrá predecir la expresividad clínica conociendo el tipo de mutación.

En cuanto al diagnóstico prenatal, es posible realizarlo a partir de una biopsia cutánea fetal obtenida después de la decimoséptima semana. Si se conoce la mutación, puede realizarse un screening mutacional en las primeras semanas de embarazo a partir de muestra coriónica.

Diagnóstico diferencial

Sólo se plantea en el periodo neonatal inmediato con otras causas de ampollas como son

la *incontinentia pigmenti*, impétigo ampoloso, varicela y herpes simple neonatal o congénito, mastocitosis ampolosa, pénfigo neonatal, *penfigoide gestationis*, aplasia cutis y eritrodermia ictiosiforme ampolosa.

Tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento específico de las EA. El manejo de pacientes con EA tiene como objetivos minimizar la formación de ampollas, proporcionar las mejores condiciones para la cicatrización correcta de las mismas que evite además sobreinfecciones, control del dolor y tratamiento de las posibles complicaciones.

Cuidado de la piel. Hay que evitar al máximo traumatismos por insignificantes que puedan aparecer. Ello es especialmente difícil en el periodo neonatal. Hay que instruir al personal de enfermería y a los padres sobre la manipulación de estos neonatos. Hay que evitar levantar al neonato por debajo de los brazos, siendo preferible ponerlo de lado mientras colocamos nuestro brazo por debajo y levantarlo. Hay que evitar el uso de esparadrapo o cualquier material adhesivo. Para fijar monitores o vías es preferible utilizar suturas o vendajes con gasa. La ropa y las sábanas tienen que ser lo más suaves posible evitando al máximo las costuras. Pasado el periodo neonatal y cuando el niño empieza a gatear es importante proteger las zonas de máximo roce con algún tipo de almohadillado o vendajes con ropa de sábanas viejas. Es importante elegir ropa que sea fácil de poner y sacar, y zapatos adecuados, amplios, con una piel que transpire bien. Se recomienda usar plantillas y calcetines de algodón gruesos tipo calcetín de tenis. En cuanto al cuidado de las ampollas, es preferible puncionar y vaciar las ampollas tensas para evitar la extensión de las mismas, dejando el techo de la ampolla intacto. La aplicación de emolientes tipo vaselina blanca sobre las heridas proporciona un microambiente de humedad ideal para la cicatrización de las misma. El empleo de antibióticos tópicos de manera profiláctica es muy discutida. Es preferible rea-

lizar cultivos periódicos y en caso de utilizar antibióticos profilácticos no utilizar siempre el mismo para evitar seleccionar cepas resistentes. Después de la aplicación de emolientes, las heridas deben cubrirse con algún tipo de apósito no adherente. Cada centro tiene sus preferencias. Mepitel® es el apósito preferido en la mayoría de centros. Con este apósito no es necesario aplicar una capa de vaselina previa. También pueden utilizarse apósitos de vaselina blanca (Linitul®), mucho más económicos. Los apósitos se fijan mediante un vendaje con gasas que a su vez se recubren con venda elástica o vendaje tubular. Las curas deben realizarse a diario aunque si se utiliza Mepitel® se pueden espaciar 2 o 3 días. Para minimizar el dolor derivado de las curas es conveniente la administración previa de analgésicos. En áreas de difícil cicatrización se han realizado injertos con piel artificial (Apligraf®) con buenos resultados preliminares. En las formas distróficas hay que evitar vendajes que mantengan los dedos juntos, ya que aceleraría las fusiones digitales. En casos con sinequias digitales y contracturas severas puede ser necesario una liberación quirúrgica de las mismas. Para retrasar la reaparición de contracturas es muy importante el uso de férulas adecuadas después de la operación.

Los corticoides sistémicos pueden reducir temporalmente la formación de ampollas, sin embargo los problemas secundarios a corticoterapia prolongada hace que sólo estén indicados en situaciones puntuales. En las formas distróficas, en las que se ha detectado un aumento de colagenasa, se han empleado fármacos que la inhiben como difenilhidantoína, retinoides y tetraciclinas, con resultados equívocos.

El segundo aspecto importante es mantener un buen estado de nutrición indispensable para la buena cicatrización de las heridas. Si la afectación oral es mínima puede intentarse lactancia materna. Si se opta por lactancia artificial, elegir tetinas muy blandas y con un orificio grande. Al introducir sólidos, sobretodo en las formas distróficas, hay que elegir alimentos blandos o purés para evitar lesiones faríngeas

o esofágicas. Se recomiendan suplementos vitamínicos y de hierro. En el caso de estenosis esofágicas se han realizado dilataciones, aunque los resultados son poco duraderos. Algu-

nos casos de EAD pueden beneficiarse de gastrostomía.

En cuanto a la anemia puede ser necesarias transfusiones sanguíneas.

Bibliografía

- Atherton DJ. Epidermolysis Bullosa. En: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Oxford: Blackwell Science; 2000. p.1075-1099.
- Bello YM, Falabella AF, Schachner LA. Management of epidermolysis bullosa in infants and children. *Clin Dermatol*. 2003; 21: 278-282.
- Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA et al. 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.
- Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A. *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999.
- Lin AN. Management of patients with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 1996; 14:381-387.
- Marinkovich MP. Update on inherited bullous dermatoses. *Dermatol Clin* 1999; 17:473-485.
- Uitto J, Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: from eponyms to molecular genetic classification. *Clin Dermatol*. 2005; 23:33-40.

Webs y direcciones de interés

Asociación de epidermolisis ampollosa distrófica:
www.debra-international.org

Asociación española de epidermolisis ampollosa: AEBE. Contacto: Iñigo de Ibarrondo. Aloha pueblo L-19. Aloha golf. 29660 Marbella. Tel/ Fax:95-2816618.