

La era del diagnóstico molecular para las enfermedades hereditarias de la piel

The era of molecular diagnostics for hereditary skin diseases

Francisco Guajardo¹, Julio César Salas Alanís¹ y John McGrath²

¹ Universidad de Monterrey, Debra Mexico AC, México

² St. Johns Institute of Dermatology, St.Thomas Hospital and King's Collage, Londres, Reino Unido

En el transcurso de los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías ha hecho posible un gran avance en los métodos diagnósticos para las enfermedades hereditarias de la piel.

En los años noventa los investigadores estaban limitados, y todos los descubrimientos procedían de análisis de ligamientos o de un acercamiento a los genes "candidatos", habiendo hecho esto, se enfocaban en secuencias mediante el costoso método de Sanger.

Las secuenciaciones de siguiente generación se centran en dos técnicas principalmente: *whole exome sequencing* (WES) y *whole genome sequencing* (WGS), ambas incorporan poderosas nuevas tecnologías, como la WES, que aísla regiones diana de ADN fragmentados mecánicamente por hibridación, así como la capacidad de leer errores que varían de 100 a varios cientos de pares base.

La importancia de estas nuevas tecnologías como herramientas para diagnosticar enfermedades genéticas es un área de gran interés por su capacidad para identificar nuevas y diferentes patologías, desde el año 2009 se han identificado más de 20 nuevas genodermatosis.

Para las familias con algún miembro previamente afectado, uno de los mayores beneficios es el desarrollo de nuevas opciones prenatales de diagnóstico, con posibilidad de tomar una decisión personal ante la probabilidad de recurrencia de enfermedad genética de la piel.

Formas recientemente identificadas de epidermolisis bullosa

Las epidermolisis bullosa congénitas (EBC) representan un grupo de genodermatosis caracterizadas por ampollas y erosiones que aparecen ante el más mínimo traumatismo, y son causadas por mutaciones en los genes que codifican proteínas que funcionan como "pegamento" en la piel.

En años recientes se han descrito tres nuevas formas de EBC recesivas autosómicas, algunas con manifestaciones extracutáneas. Estas formas resultan de mutaciones en el gen DST-e (distonina epidérmica, conocida también como el antígeno del penfigoide ampolloso de 230-kDa), el gen EXPH5 (exofilina-5, conocida también como Slac2-b), y en el gen ITGA3 (integrina alfa-3).

La distonina-e

En el caso del gen DST-e (EB simple autosómica recesiva), el primer caso se reportó en el año 2010 y hasta la fecha se han informado seis pacientes afectados por esta mutación.

Los hallazgos clínicos en estos pacientes son la presencia de ampollas al poco tiempo del nacimiento, se han encontrado ampollas grandes en puntos no directamente relacionados con la presión, como en el dorso o los lados de los pies, y las ampollas son de un grado medio de severidad.

La pérdida de la función de la distonina-e provoca la ausencia de la placa interna del hemidesmosoma, sitio clave para la unión con los filamentos de citoqueratina con la plaectina. Es importante mencionar que la mejor clave que nos orienta hacia este subtipo de EBS es la ausencia de la placa interna del hemidesmosoma de la célula basal al analizar la piel por medio de microscopía electrónica.

La exofilina 5 o Slac2-b, Rab27

Los pacientes con EBS y mutaciones en el gen EXPH5 (codifica la proteína llamada exofilina 5), identificados por secuenciación de siguiente generación, muestran tendencia a formar ampollas superficiales generalizadas debido a la fragilidad de la piel intraepidérmica por la interrupción de tonofilamentos de citoqueratina, predominantemente en los queratinocitos basales.

Este gen EXPH5 (siete pacientes reportados hasta ahora) codifica la proteína exofilina-5; a pesar de que no se conoce con exactitud su función, tiene un rol en el transporte intracelular de vesículas a la membrana celular, también se describe como una forma de EB simple autosómica recesiva. Clínicamente estos pacientes muestran costras y ampollas intermitentes en lugares de trauma. A nivel de microscopía electrónica, el diagnóstico se puede realizar con la presencia de vesículas citoplasmáticas y/o la tinción de inmunohistoquímica con el anticuerpo antíexofilina-5.

EB de unión: gen ITGA3

Por último, un nuevo tipo de EB se ha diagnosticado recientemente por medio del gen candidato en el gen ITGA3, en un paciente con EB con escasas lesiones cutáneas pero con afección mayor en riñones y pulmón.

El primer caso tenía pocas ampollas, y el estudio de microscopía electrónica mostró una ampolla en la lámina lúcida y reduplicación de la lámina densa, acompañada de una completa ausencia de la integrina alfa 3 en el estudio de inmunofluorescencia de la membrana basal epidérmica.

A la fecha sólo se han descrito tres casos, todos ellos en neonatos muy graves en quienes las ampollas no eran

gran problema. Los tres mostraron dificultades respiratorias y daño renal manifestado por síndrome nefrótico, falleciendo los dos a los 17 meses de vida.

Aunque estas enfermedades son raras y su diagnóstico requiere de tecnologías avanzadas, su importancia recae en la identificación y categorización de nuevos subtipos para establecer criterios terapéuticos para estas patologías antes desconocidas.

REFERENCIAS

1. Siañez-González C, Pezoa-Jares R, Salas-Alanis JC. "Congenital epidermolysis bullosa: a review". *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(10):842-856.
2. McGrath JA. "Rare inherited skin diseases and the Genomics England 100 000 Genome Project". *Br J Dermatol* 2016;174(2):257-258.
3. Uitto J, Bruckner-Tuderman L, Christiano AM, et al. "Progress toward Treatment and Cure of Epidermolysis Bullosa: Summary of the DEBRA International Research Symposium EB2015". *J Invest Dermatol* 2016;136(2):352-358.
4. Sathishkumar D, Orrin E, Terron-Kwiatkowski A, et al. "The p.Glu477Lys Mutation in Keratin 5 is Strongly Associated with Mortality in Generalized Severe Epidermolysis Bullosa Simplex". *J Invest Dermatol* 2016;136(3):719-721.
5. McGrath JA. "Recently Identified Forms of Epidermolysis Bullosa". *Ann Dermatol* 2015;27(6):658-666.