

Epidermolisis ampollosa: nuevos conceptos clínicos y moleculares para clasificación y diagnóstico.

Artículo de revisión

Epidermolysis Bullosa. New Clinical and Molecular Concepts for Classification and Diagnosis. Review Article

Guadalupe Maldonado Colín¹, Carola Durán Mc Kinster², Luz Orozco Covarrubias², Carolina Palacios López², María del Mar Saéz de Ocariz², María Teresa García Romero²

¹ Residente de Dermatología

² Médico adscrito, Servicio de Dermatología

RESUMEN

La epidermolisis ampollosa (EA) es un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por la fragilidad mecánica de la piel. Son causadas por mutaciones en diversos genes que codifican para las proteínas de la unión dermoepidérmica, lo cual conlleva a la formación de ampollas y erosiones cutáneas y mucosas, además de otras múltiples alteraciones sistémicas. Existen tres grandes grupos dependiendo de la mutación genética que da lugar a una proteína estructural alterada a distintos niveles de la unión dermoepidérmica, cada una con un fenotipo, manifestaciones clínicas y complicaciones particulares: EA simple o epidermolítica (EAS), EA de unión (EAU) y EA distrófica o dermolítica (EAD). En este artículo hacemos una revisión comprehensiva de los más recientes conceptos clínicos, moleculares y genéticos que se utilizan para la clasificación y el diagnóstico de la EA.

PALABRAS CLAVE: epidermolisis ampollosa, genodermatosis, enfermedades ampollosas.

ABSTRACT

Epidermolysis bullosa (EB) is the term used to define a group of genetic diseases characterized by mechanic fragility of the skin. It is caused by a variety of mutations in several genes that codify for dermal-epidermal junction proteins, which leads to formation of blisters and skin and mucosal erosions, as well as multiple other systemic alterations. There are 3 main groups depending on the genetic mutation that leads to an altered structural protein at different levels of the dermal-epidermal junction, each with a particular phenotype, clinical manifestations and complications: EB simplex (EBS), junctional EB (JEB) and dystrophic (DEB). In this article we comprehensively review the most recent clinical, molecular and genetic concepts used for classification and diagnosis of EB.

KEYWORDS: Epidermolysis bullosa, Genodermatosis, Blistering disease

Introducción

El término epidermolisis ampollosa (EA) se mencionó por primera vez en 1886. Sin embargo, inicialmente esta enfermedad la definió y clasificó Pearson en 1962, basándose en el estudio de enfermedades ampollosas hereditarias, mediante el uso del microscopio electrónico (ME).¹ Este término engloba un grupo heterogéneo clínico y genético de desórdenes caracterizados por la fragilidad mecánica de la piel y de las mucosas.²

Actualmente la EA se define como una genodermatosis causada por mutaciones en diversos genes que codifican para las proteínas de la unión dermoepidérmica, lo cual altera la cohesión y da lugar a la formación de ampollas y erosiones tanto cutáneas como mucosas.³ De acuerdo con

el nivel y severidad de la alteración, se clasifica en tres grandes grupos: EA simple o epidermolítica (EAS), EA de unión (EAU) y EA distrófica o dermolítica (EAD).³

Epidemiología

La EA es una enfermedad de muy baja prevalencia, por lo que existen pocos estudios epidemiológicos al respecto. Su incidencia se estima en aproximadamente uno de cada 50 000 nacimientos.⁴ En cuanto a la epidemiología por subtipos, la EAS es la de mayor prevalencia en el norte de Irlanda, Escocia y Noruega,³ y probablemente a nivel mundial. Sin embargo, existe un sesgo de reporte ya que estos pacientes al no presentar mayores síntomas, tienen una calidad de vida adecuada y por tanto no acuden a

CORRESPONDENCIA

María Teresa García Romero ■ teregarro@yahoo.com

Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, CP 04530, Ciudad de México

los centros hospitalarios. Se observan más casos de EB distrófica en los países del norte de Europa que en otros sitios, lo que puede explicarse ya sea por una mayor capacidad para detectar los casos o bien por el alto número de formas distróficas dominantes.³ La prevalencia más baja reportada en todos los estudios epidemiológicos le corresponde a la EAU, incluso países con alta prevalencia de EA no tienen muchos reportes de esta variedad.³ La EAU ocurre en dos recién nacidos vivos por millón en Estados Unidos,⁷ pero la EAU tipo Herlitz, que es más rara, tiene una incidencia estimada en <0.41 casos nuevos por cada millón de nacimientos. La frecuencia de portadores se ha estimado en uno en 781, y en Italia en uno en 375.⁶

En 2011 el registro internacional de pacientes con EAD reportaba un total de 579 casos con registro de su genotipo, fenotipo, mapeo por inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica (ME). De este total, 120 correspondían a EAD con herencia autosómica dominante (EADD) y 459 a EAD autosómica recesiva (EADR).⁷

En México se desconoce la prevalencia real,⁸ ya que el principal problema es la falta de recursos ampliamente disponibles para el diagnóstico por inmunomapeo o microscopía electrónica de los pacientes con EA. DeBRA México, la institución que apoya a estos pacientes, tiene registro de seis casos de EAS, dos de EAU, 41 de EADD y 74 de EADR, además de 23 sin clasificación.⁸ En el Instituto Nacional de Pediatría tenemos registro de 150 pacientes con los tres subtipos de EA atendidos desde el inicio de la institución. Actualmente, como pacientes activos, tenemos 44 niños; y de acuerdo con el diagnóstico clínico y por ME, hay 23 con EADD, 10 con EADR, 1 con EAU, 9 con EAS y 1 con síndrome de Kindler (datos no publicados obtenidos de la Clínica Multidisciplinaria de EA del INP).

Clasificación

Existen tres subtipos básicos de EA de acuerdo con las proteínas de la membrana basal de la piel o las proteínas desmosómicas de adhesión celular que estén afectadas³ (figura 1 y tabla 1).

- *Epidermólisis ampollosa simple (EAS)*: la afección se encuentra a nivel *intraepidérmico*, tanto suprabasal como basal, dependiendo de la proteína afectada, que puede ser: trasglutaminasa 5, placofilina 1, desmoplaquina, placoglobina, queratina 5 y 14, plectina, antígeno penfigoide ampollosa 1 y exofilina 5. Por los hallazgos ultraestructurales se subclasifica en EAS localizada, superficial, Dowling-Meara, con distrofia muscular, autosómica recesiva, letal acantolítica, por deficiencia de placofilina 1 y con atresia pilórica (figuras 2 y 3).

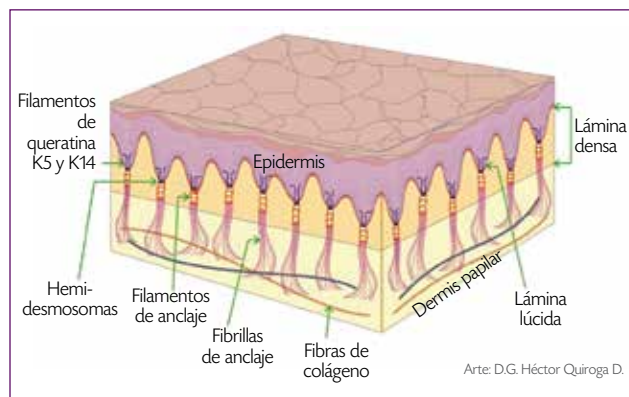


Figura 1. Esquema de piel normal que muestra los elementos clave de la unión dermoepidérmica afectados en los diferentes tipos de EA.

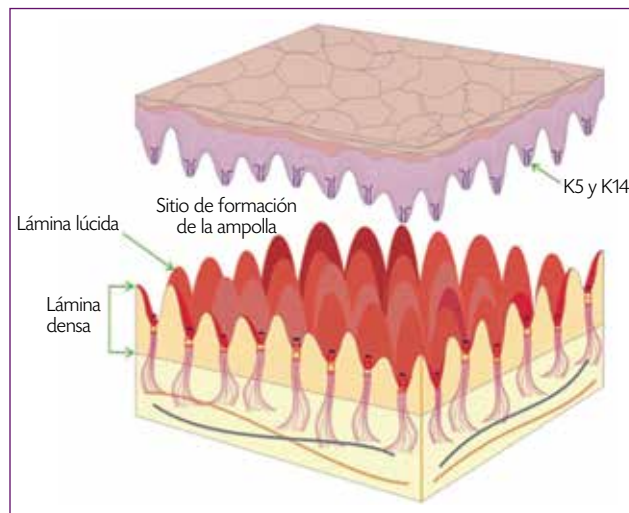


Figura 2. Esquema de piel con EAS en el que se muestra la afectación a nivel de la capa basal y suprabasal de la epidermis; en este ejemplo vemos alteraciones en las queratinas 5 y 14.



Figura 3. Imagen clínica de un paciente con EAS donde vemos escasas ampollas hemorrágicas en sitios de fricción.

- *Epidermólisis ampollosa de unión (EAU)*: la afección es a nivel *intralamelar*, puede ser grave o generalizada (también llamada Herlitz) y afecta la laminina 332, colágena XVII,

Tabla 1. Tipos y subtipos de EA

TIPO O SUBTIPO DE EA	SITIO DE AFECTACIÓN ULTRAESTRUCTURAL EN LA PIEL	HALLAZGOS ULTRAESTRUCTURALES	PROTEÍNA AFECTADA
EA simple (EAS)			
EAS localizada	Capa basal	La separación puede propagarse de la capa suprabasal	Queratinas 5 y 14, plectina, integrina $\alpha 6\beta 4$
EAS DM	Capa basal en el citoplasma subnuclear	Grupos densos de filamentos de queratina (más comúnmente observada dentro de los sitios de lesión de la biopsia)	Placofilina-1, demoplaquina
EAS con distrofia muscular	Predominantemente en capa basal, arriba del nivel del sitio de unión de los HD	La integración de los filamentos de queratina con los HD se encuentra reducida	
EAS AR	Queratinocitos basales	Los filamentos de queratina se encuentran ausentes o reducidos dentro de los queratinocitos basales	
EASS	La separación se da entre la interfase de la capa granulosa y la cornea		
EAS, acantolítica letal	Separación subrabasal y acantolisis	Retracción perinuclear de los filamentos de la queratina	
EAS, deficiencia de placofilina-1	Separación de célula-célula a la mitad de la epidermis	Desmosomas suprabasales disminuidos, retracción perinuclear de los filamentos de queratina	
EAS con atresia pilórica	Por debajo de la capa basal, arriba del nivel de los HD	La integración de los filamentos de queratina con los HD se encuentra disminuida	
EA de la unión (EAU)			
EAU grave (Herlitz)	Lamina lúcida	Ausencia o reducción marcada de HD: ausencia de PSBD	Laminina-322 (laminina-5)
EAU intermedia o localizada (no Herlitz)		Los HDS pueden ser normales o disminuidos en tamaño y número	Laminina-332, colágeno tipo XVII, integrina $\alpha 6\beta 4$
EAU con atresia pilórica		Grupos de hemidesmosomas pequeños a menudo con PSBD atenuada	
EA distrófica (EAD)			
EADD, generalizada severa	Sublamina densa	FA rudimentarios o ausentes	Colágena tipo VII
EADD generalizada otra		FA rudimentarios o ausentes	Colágena tipo VII
EADD-DR		Cuerpos estrellados electrodensos dentro de la capa basal, FA disminuidos	

FA: filamentos de anclaje; AR: autosómico recesivo; DARN: dermólisis ampollosa del recién nacido; DM: Dowling-Meara, EASS: epidermólisis ampollosa simple superficial; H: Herlitz; HD: hemidesmosomas; nH: no Herlitz; AP: atresia pilórica.

integrina $\alpha 6\beta 4$ y la integrina $\alpha 3$; o intermedia o localizada (no Herlitz) en la que se afectan la colágena XVII, laminina 332 e integrina $\alpha 6\beta 4$. Otra variante es la EAU con atresia pilórica (figuras 4 y 5).

- *Epidermólisis ampollosa distrófica (EAD)*: en este caso la alteración es a nivel de la capa sublamina densa y en todos los casos afecta la colágena VII.⁹ Puede heredarse con un patrón dominante o recesivo, siendo esta última la de daño sistémico más severo. La EAD dominante, o

EADD, tiene una expresión reducida de colágena VII y generalmente un buen pronóstico. En cambio la EAD recesiva, o EADR, depende del subtipo de que se trate: la EADR intermedia (no Hallopeau-Siemens) presenta fibrillas de anclaje rudimentarias y un mejor pronóstico. En el caso de la forma generalizada severa (Hallopeau-Siemens), presenta la pérdida total de la función de la colágena VII y por ende comorbilidad importante¹⁰ (figuras 6-8).

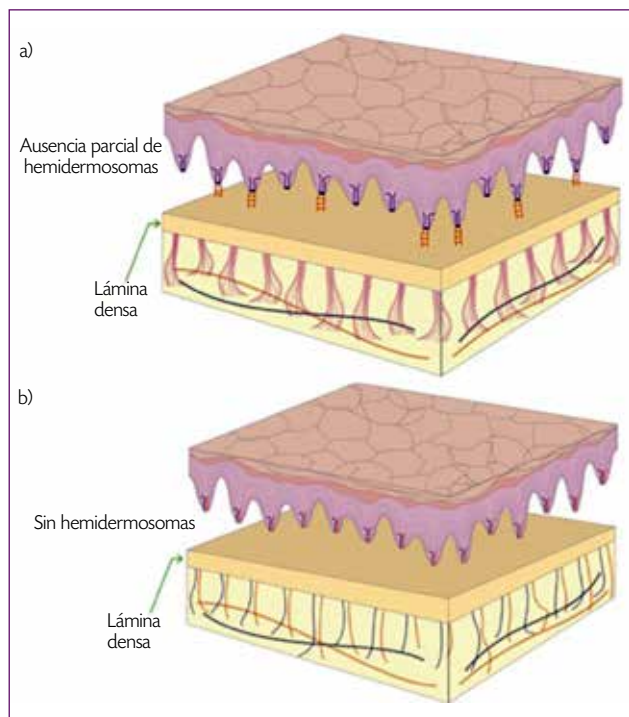


Figura 4. Esquema de piel con EAU. A: intermedia o localizada (no Herlitz) en la que hay ausencia parcial de hemidesmosomas. B: severa generalizada (Herlitz) en la que hay ausencia de hemidesmosomas.



Figura 5. Imagen clínica de un paciente con EAU donde vemos ampollas hemorrágicas, exulceraciones, abundante tejido de granulación y cicatrices diseminadas.

El *síndrome de Kindler* o *SK* merece una mención aparte, ya que algunos autores lo consideran un cuarto subtipo de *EA*, sin embargo hay reportes de casos de *SK* donde el defecto en la cohesión de la unión dermoepidérmica es similar tanto a la *EAS* o a la *EAD* en cuanto a la localización. Este subtipo presenta una herencia autosómica recesiva, y clínicamente se presenta de manera generalizada donde la piel se encuentra con poiquilodermia, fotosensibilidad, cicatrices atróficas y ampollas. Algunos pacientes (especialmente cuando la alteración se encuentra a nivel más profundo, o distrófico) presentan afección gastrointestinal, genitourinaria, ocular (ectropión), o incluso pseudo-sindactalia y riesgo de presentar carcinoma escamocelular (CEC).²

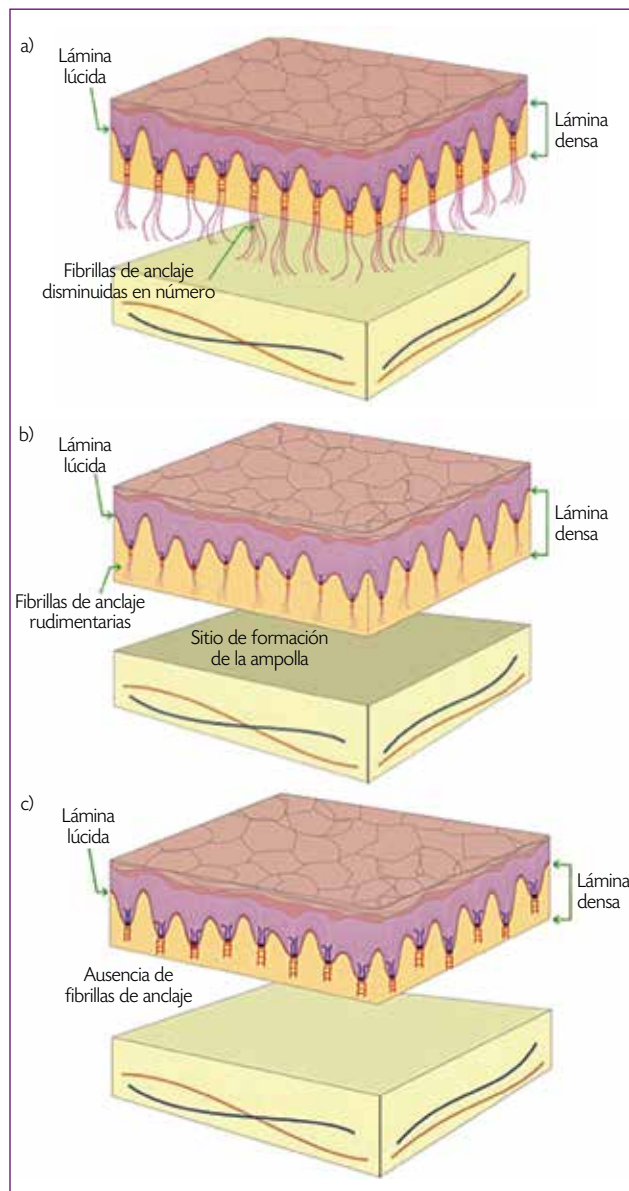


Figura 6. Esquema de piel con EAD. A: distrófica dominante en la que vemos fibrillas de anclaje presentes pero disminuídas en número. B: distrófica recesiva intermedia (no Hallopeau-Siemens) en la que hay fibrillas de anclaje presentes pero rudimentarias. C: recesiva severa generalizada (Hallopeau-Siemens) en la que no encontramos fibrillas de anclaje.

La clasificación detallada de los subtipos de *EA* nos permite tener un panorama más claro y amplio, así como comprender la alteración estructural, morfológica y genética en cada subtipo. Esto nos orienta para un mejor manejo y la posibilidad de desarrollar tratamientos que brinden mayor calidad de vida a los pacientes.

Diagnóstico

Es un reto diagnosticar exactamente el tipo de *EA* que tiene un paciente, especialmente en el recién nacido o



Figura 7. Imagen clínica de un paciente con EADD donde encontramos ampollas hemorrágicas, cicatrices atróficas múltiples y quistes de milia en sitios de trauma y fricción, además de anoniquia casi total.



Figura 8. Imagen clínica de un paciente con EADR en que vemos ampollas tensas en tobillo izquierdo, áreas extensas de cicatrices atróficas despigmentadas, costras queratósicas y exulceraciones, además de pseudosindactilia en manos.

en etapas tempranas de la vida si sólo nos basamos en la presentación clínica, y aún más si no se cuenta con antecedentes heredofamiliares.¹ Para el diagnóstico de EA en un recién nacido se deben descartar otras posibilidades, por lo que es necesario realizar una historia clínica detallada, una exploración física extensa, cultivo de muestras de las lesiones y examen directo con tinciones Gram y Giemsa, Tzanck o hidróxido de potasio (ante la sospecha de infecciones).¹¹

Básicamente, en la histopatología con hematoxilina y eosina de todos los subtipos de EA encontraremos una ampolla subepidérmica con ausencia de, o poco, infiltrado inflamatorio (excepto en la EAS superficial donde puede verse una ampolla intraepidérmica). Una manera útil y ampliamente disponible para diferenciar entre EAS o EAD es realizar una tinción de PAS o colágena IV para visualizar mejor la membrana basal: si ésta se encuentra en el piso de la ampolla nos orienta hacia EAS, si se encuentra en el techo de la ampolla, hacia EAD (ver Anexo I, Técnica para toma de biopsia).

Tanto la microscopía electrónica (ME) como el mapeo de antígenos por inmunofluorescencia (MIF) se han empleado de manera exitosa para el diagnóstico de EA. Cada una permite determinar el sitio de separación de la piel: si es intraepidérmica, intralamina lúcida o sublámina densa. Las principales ventajas de la ME son que permite la visualización y la evaluación semicuantitativa de estructuras específicas (filamentos de queratina, desmosomas, hemidesmosomas, filamentos de anclaje, fibrillas de anclaje), las cuales se sabe están alteradas en número y/o apariencia en cada subtipo específico de EA.²

La técnica de *mapeo de antígenos por inmunofluorescencia* (MIF) fue descrita por Hinter y colaboradores en 1981, y se basa en la detección de proteínas estructurales en la epidermis y en la unión dermoepidérmica usando anticuerpos (Ac) policlonales y/o monoclonales. La localización de la ampolla y el sitio de anclaje están determinados por la ubicación del antígeno dado. Dependiendo del Ac usado, esta técnica confirma si la expresión de la proteína estructural es normal, está disminuida o ausente.¹¹

El panel de anticuerpos utilizados para el diagnóstico de EA incluyen: antígeno del penfigoide ampolloso tipo 2 (BPAG2), laminina-1, colágena tipo IV, queratina 14, laminina-332 (formalmente llamados laminina-5), colágena tipo VII, colágena tipo XVII, plectina, integrina $\alpha 6\beta 4$ y queratina 14. Se usa el grupo de anticuerpos de acuerdo con el subtipo de EA del que se sospecha clínicamente, para así determinar si hay alteraciones en la expresión relativa o en la distribución de uno de los antígenos en la piel afectada (figura 9). Esta información es vital para corroborar el diagnóstico antes de realizar los análisis de mutación del ADN. El MIF es una técnica que fácilmente se utiliza en los laboratorios primarios de confirmación de la EA, por lo que idealmente todos los dermatólogos deberían tener acceso a su uso. En comparación con la ME, es una técnica más barata y su realización es más fácil, además de que las muestras se procesan en unas horas.¹¹ Sin embargo, el éxito del MIF depende de quien lo realiza e interpreta, y debido a que esta técnica es semicuantitativa, es imposible distinguir con gran sensibilidad o especificidad entre todos los subtipos de EA únicamente por el grado de tinción de los anticuerpos dentro del tejido.¹¹

La *microscopía electrónica* (ME) tiene un papel privilegiado en la realización del diagnóstico de la EA. Esta técnica determina el nivel de separación de la piel mostrando a detalle las estructuras que conforman la unión dermoepidérmica y las estructuras del “complejo de anclaje”.^{8,12} También es la única técnica de laboratorio no molecular que puede identificar a los pacientes con EAS Dowling-Meara. Sin embargo, en el mundo existen po-

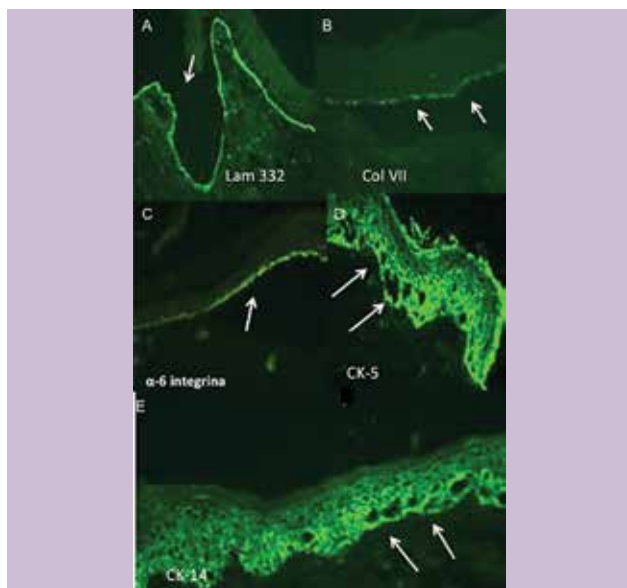


Figura 9. Imágenes de mapeo por inmunofluorescencia en que vemos: A. laminina 332 en el piso de la ampolla; B: colágena VII en el techo de la ampolla; C: alfa-6 integrina en el techo de la ampolla; D: citoqueratina 5 de localización intraepidérmica y E: citoqueratina 14 intraepidérmica (cortesía del doctor Julio Salas Alanís).

cos laboratorios recomendables para su realización,³ por lo que los resultados pueden ser erróneos. La técnica en sí es laboriosa y cara. Es probable que la utilización de esta técnica decaiga en un futuro, aunque en la actualidad su uso continúa siendo importante en la investigación.³

Entre los hallazgos en los principales subtipos de EAS, la separación ocurre a través de la parte inferior de la epidermis, usualmente por debajo del núcleo de las células basales; mientras que en la EAS superficial la ampolla es a nivel de la interfase entre el estrato córneo y el estrato granuloso. En la EAS Dowling-Meara se puede ver un cúmulo anormal de tonofilamentos.¹²

En la EAU se presenta con un número reducido de hemidesmosomas, y en la variedad Herlitz se aprecia un número reducido de filamentos de anclaje.¹²

En la EAD la separación se encuentra por debajo de la lámina densa y hay ausencia total de fibrillas de anclaje normales en la forma autosómica recesiva generalizada, mientras que en las formas localizadas las fibrillas de anclaje se encuentran disminuidas en número.¹²

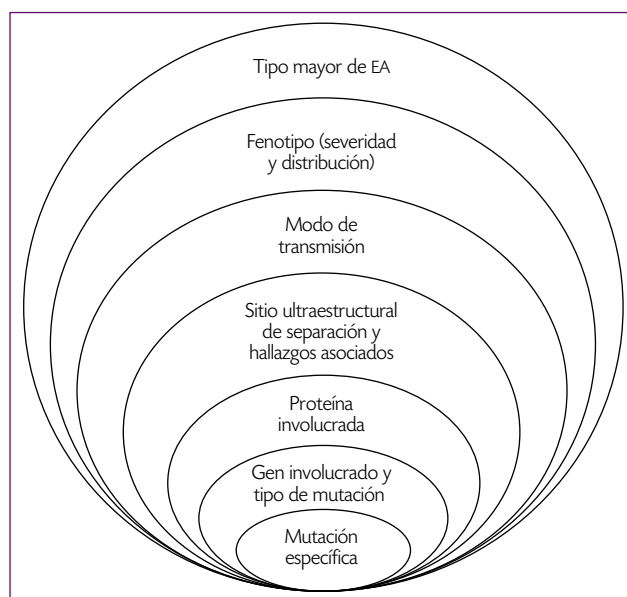
El análisis mutacional o genético es el único modo de determinar exactamente el modo de herencia, el sitio y el tipo preciso de mutación molecular presente en pacientes con EA. Este método es una magnífica herramienta de investigación, pero hasta ahora no se considera aún como método diagnóstico de primera línea. Además de que la técnica es laboriosa y cara, no todos los tipos o subtipos de EA se asocian con mutaciones puntuales, por lo que se

necesita secuenciación génica completa para identificar la mutación. También es la técnica recomendada para el diagnóstico prenatal y preimplantación.^{9,13}

Manifestaciones clínicas

La severidad y el tipo de afección tanto mucocutánea como sistémica depende del subtipo de EA que tenga el paciente, y obviamente están determinados por la naturaleza de la mutación y la penetración del gen (genotipo), lo cual resulta en la expresión clínica específica (fenotipo).³ Se sugiere abordar a los pacientes con EA mediante el método denominado “piel de cebolla”, el cual se resume de la siguiente manera:² determinar el subtipo mayor de EA ↔ fenotipo (severidad y distribución) ↔ modo de transmisión ↔ sitio ultraestructural de separación y hallazgos asociados ↔ proteína involucrada (con y sin hallazgos específicos de la IFM) ↔ gen involucrado y tipo de mutación ↔ mutación específica (esquema 1).

Por ejemplo, tenemos un paciente quien al nacer presenta la formación de ampollas tensas y áreas de piel desnuda de manera generalizada pero con predominio en sitios de trauma, antecedente de consanguinidad entre sus padres pero sin ningún antecedente de otros familiares afectados. Tomamos una biopsia y encontramos una ampolla entre la epidermis y la dermis sin infiltrado inflamatorio, se realiza inmunohistoquímica para colágena IV, además de tinción de PAS donde se evidencia que la membrana basal se encuentra en el techo de la ampolla. Por tanto, lo clasificamos inicialmente como una EAD o EAU, el modo de herencia probablemente sea autosómi-



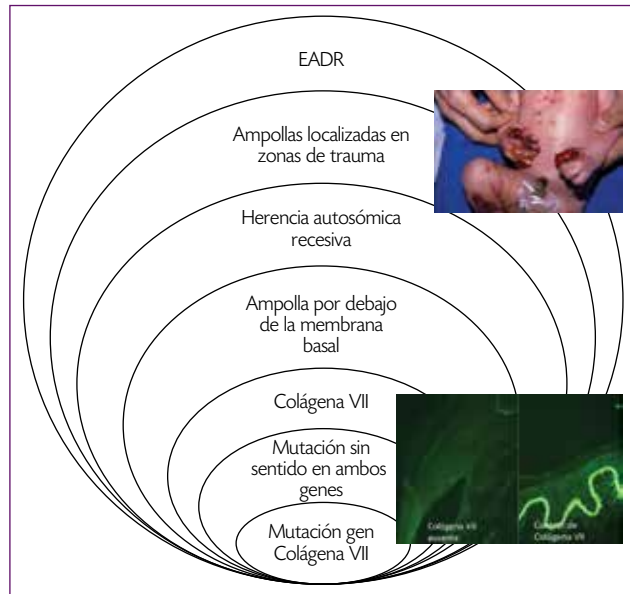
Esquema 1. Esquema en piel de cebolla.

co recesivo o una mutación de novo. Si se realiza el MIF encontramos que la expresión de colágena VII está com-

pletamente ausente, y con la confirmación mutacional se obtiene el hallazgo de una mutación sin sentido en ambos genes COL7A1. La subclasificación final sería una EADR generalizada severa, con colágena VII ausente, por mutaciones sin sentido en el gen COL7A1 (esquema 2). Con base en esto sabemos que el paciente tendrá múltiples complicaciones y un mal pronóstico para la función, y por lo tanto requiere lo antes posible un seguimiento constante para diagnosticar y prevenir complicaciones.

Recientemente se propuso que se eliminen los epónimos para definir los subtipos, ya que esto puede dificultar al clínico inexperto la descripción de los cuadros. La única excepción sería el síndrome de Kindler y la EAS-Ogna, ya que no se ha sugerido un nombre más adecuado.²

En las tablas 2 a 4 resumimos las características clínicas de los principales tipos de EA.



Esquema 2. Ejemplo del uso del esquema en piel de cebolla para llegar al diagnóstico integral en un paciente con EA.

Epidermólisis ampullosa simple, o EAS (figuras 2 y 3) Ésta se presenta desde el nacimiento o en la infancia temprana como ampollas tensas con predominio en zonas acrales y/o zonas de roce o fricción, incluida la cavidad oral. Estas ampollas dejan cicatrices con cambios de pig-

Tabla 2. Resumen clínico de las EAS

	EAS LOCALIZADA	EAS GENERALIZADA GRAVE
Epónimo	Weber-Cockayne	EAS Dowling-Meara, EAS herpetiforme
Modo de transmisión	AD	AD
Inicio	Infancia temprana	Nacimiento
Distribución cutánea (predominio)	Palmas y plantas	Generalizado (palmas y plantas relativamente respetadas)
Hallazgos cutáneos (frecuencia)		
• Ampollas	++++	++++
• Milia	-/+	+++
• Cicatrices atróficas	-/+	++
• Uñas distróficas o ausentes	-/+	++
• Tejido de granulación	-	-
• Anomalías en piel cabelluda	-	-
• Queratodermia palmo-plantar	Focal (algunos en edad adulta)	Usualmente difusa
• Otros	-	Arciforme ("herpetiforme"); ampollas, nevo de EA (raro)
• Inducción de ampollas	++	++
Afectación extracutánea		
• Anemia	-	-/+
• Retraso en el crecimiento	-	++
• Cavidad oral	+	++
• Anomalías en tejido blando oral	Erosión en cerca de 25% en la infancia	Común
• Hipoplasia del esmalte	-	-
• Caries	++	++
• Tubo digestivo	-	++ constipación
• Tracto respiratorio	-	-/+

AD: autosómico dominante; EA: epidermólisis ampullosa; eas: epidermólisis ampullosa simple.

mentación o atróficas, y en las formas generalizadas hay quistes de milia y alteraciones ungueales o dentarias. Sin embargo, rara vez se encuentra afectación sistémica en el tracto genitourinario, gastrointestinal y respiratorio, ni ocular. En la tabla 2 se presentan las diferencias entre la EAS localizada y la generalizada.

Existe una forma intermedia generalizada en la cual se entremezclan las características mencionadas. La mortalidad es muy baja en este grupo de EA.²

Epidermólisis ampollosa de unión, o EAU (figuras 4 y 5)

La EAU varía ampliamente de acuerdo con sus subtipos. Los pacientes con EAU grave, también llamada Herlitz,

tienen la sobrevida más corta de todas las EA, generalmente no llegan más allá de la infancia. Una característica importante es el tejido de granulación periorificial exuberante desde los primeros días de vida, así como disfonía al llorar por acumulación de epitelio y tejido de granulación en la laringe.⁶ La generalizada intermedia (no Herlitz) y la localizada tienen una mayor sobrevida con diferentes grados de afectación y severidad (tabla 3).⁹

Epidermólisis ampollosa distrófica (figuras 6-8)

Clínicamente la EAD se manifiesta de forma muy variada según su tipo de herencia: AD o AR. Los pacientes con EADD presentan ampollas en zonas de fricción que dejan cicatrices atróficas y quistes de milia, alteraciones ungueales

Tabla 3. Resumen clínico de las EAU

	EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA DE UNIÓN GRAVE (EAU)	EAU GENERALIZADA INTERMEDIA	EAU LOCALIZADA
Epónimo	EAU Herlitz	EAU generalizada no Herlitz, EAU generalizada, otros: EABAG	Ninguna
Modo de transmisión	AR	AR	AR
Inicio	Nacimiento	Nacimiento	Nacimiento
Distribución cutánea (predominio)	Generalizada	Generalizada	Localizada
Hallazgos cutáneos (frecuencia)			
• Ampollas	++++	+++ /++++	++
• Milia	++	+ /++	+
• Cicatrices atróficas	+++	++ /+++	-
• Uñas distróficas o ausentes	++++	++ /+++++	+++++
• Tejido de granulación	+++++	- /+	-
• Anomalías en piel cabelluda	++	Alopecia cicatricial o no cicatricial difusa	-
• Queratodermia palmo-plantar	-	- /+ focal	-
• Otros	-	Nevos de EA	Nevos de EA (raro)
• Inducción de ampollas	++++	++ /++++	+++
Afectación extracutánea			
• Anemia	++++	- /++	-
• Retraso en el crecimiento	++++	- /++	-
• Anomalías en tejido blando oral	++++	+ /+++	- /+
• Hipoplasia del esmalte	++++	++++	-
• Caries	++++	++++	++
• Tubo digestivo	+++	- /++	-
• Tracto genitourinario	++	- /++	-
• Ocular	+++	- /++	- /+
• Pseudosindactilia	+	-	-
• Tracto respiratorio	+++	- /++	-
• Otros	Pubertad retrasada	-	-
• Riesgo a la edad de 30 años de Carcinoma escamocelular	- /+	++	-
• Muerte relacionada con la EA	++++	+	-

AR: autosómica recesiva; EABAG: epidermólisis ampollosa benigna atrófica generalizada.

y dentarias importantes que pueden llegar a la ausencia total de piezas, aunque poca afectación sistémica. En cambio, los pacientes con EADR presentan daño sistémico importante, incluidas estenosis esofágica, constipación crónica, alteraciones en la función renal, cardiomiopatía, alteraciones genitourinarias, desnutrición importante y retraso en el crecimiento, pseudosindactilia que lleva a mutilación de dedos y ortijos, así como desarrollo de cáncer de piel, principalmente escamocelular, que ocurre en 100%

de los pacientes con EADR en la cuarta y quinta décadas de la vida, y es la primera causa de muerte (tabla 4).

Conclusiones

La EA es una entidad compleja cuya patogenia, abordaje diagnóstico y manifestaciones clínicas son poco conocidas, incluso por el dermatólogo general, quien con frecuencia no está familiarizado con este tipo de pacientes. Comprender la patogenia, conocer las manifestaciones

Tabla 4. Resumen clínico de los subtipos de EAD

	EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA DISTRÓFICA DOMINANTE (EADD)	EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA DISTRÓFICA RECESIVA (EADR)	EADR GENERALIZADA INTERMEDIA
Epónimo	Pasini, Cockyane-Touraine	Hallopeau-Siemens	No Hallopeau- Siemens, EADR, otra generalizada
Modo de transmisión	AD	AR	AR
Inicio	Nacimiento	Nacimiento	Nacimiento
Distribución cutánea (predominio)	Generalizada	Generalizada	Generalizada
Hallazgos cutáneos (frecuencia)			
• Ampollas	++/+++	+++++	+++ /++++
• Milia	+++	++++	+++ /++++
• Cicatrices atróficas	+++ /++++	++++	+++ /++++
• Uñas distróficas o ausentes	++++	++++	++++
• Tejido de granulación	-	Común en heridas crónicas	Poco común
• Anomalías en piel cabelluda	++	+++	++
• Queratodermia palmo-plantar	-	-	-
• Otros	Lesiones albopapuloides (variable)	Nevo de EA	Nevo de EA
• Inducción de ampollas	++ /+++	++++	++++
Afectación extracutánea			
• Anemia	+	++++	++
• Retraso en el crecimiento	- /+	++++	++
Cavidad oral			
• Anomalías en tejido blando	+++	++++	+++
• Hipoplasia del esmalte	-	-	-
• Caries	+++	++++	+++
• Tubo digestivo	++	++++	+++ /++++
• Tracto genitourinario	- /+	++	- /+
• Ocular	+	+++	++
• Pseudosindactilia	- /+	++++	++ /++++
• Tracto respiratorio	-	-	- /++
• Otros	-	GMN, amiloidosis renal, nefropatía por IgA, cardiomiopatía, pubertad retrasada, osteoporosis, IRC	- /++
Riesgo a la edad de 30 años			
• Carcinoma escamocelular	- /+	+++ /++++	++
• Melanoma maligno	-	+	-
• Carcinoma basocelular	-	-	-
• Muerte relacionada con EA	-	++++	++ /+++

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; IRC: insuficiencia renal crónica.

clínicas y el curso clínico de cada subtipo de EA nos permite hacer un diagnóstico adecuado y oportuno, así como aplicar un amplio rango de medidas terapéuticas que mejoran el pronóstico e incrementan la calidad de vida en estos pacientes. En este artículo, primero de dos partes, nuestro objetivo es proveer una introducción “amistosa” y clara para el clínico, con el fin de ampliar sus conocimientos y favorecer el diagnóstico adecuado y, por tanto, el manejo de esta enfermedad.

Agradecimientos

Agradecemos al doctor Julio Salas Alanís por proporcionarnos sus fotografías de la técnica de mapeo por inmunofluorescencia directa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fine J, Eady RA, Bauer EA *et al.* The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB, *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(6): 931-50.
2. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E *et al.* Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa, *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9(76): 1-201.
3. Baquero Fernández C, Herrera Ceballos E, López Gutiérrez JC *et al.* *Guía de atención clínica integral de la epidermolisis bullosa hereditaria*, 1ª ed, Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.
4. Ahmad RC y Bruckner A. A survey of epidermolysis bullosa care in the United States and Canada, *Pediatr Dermatol* 2014; 31(2): 169-75.
5. Mancuso GK, Kopelan B, Azizkhan R y Lucky A. Junctional epidermolysis bullosa incidence and survival: 5-year experience of the Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America (DeBRA) Nurse Educator, 2007 to 2011, *Pediatr Dermatol* 2014; 31(2): 159-62.
6. Yuen Y, Lemmink H, Van Dijk Bos KK *et al.* Herlitz junctional epidermolysis bullosa: diagnostic features, mutational profile, incidence and population carrier frequency in the Netherlands, *Br J Dermatol* 2011; 165(6): 1314-1322.
7. Van den Akker P, Jonkman M, Rengaw T *et al.* The international dystrophic epidermolysis bullosa patient registry: an online database of dystrophic epidermolysis bullosa patients and their COL7A1 mutations, *Hum Mutat* 2011; 32(10): 1100-7.
8. Liy-Wong C, Cepeda R y Salas JC. Epidermolysis bullosa care in Mexico, *Dermatologic Clinics* 2010; 28(2): 393-4.
9. Fine J-D, Bruckner-Tuderman L, Eady Robin F *et al.* Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification, *J Am Ac Dermatol* 2014; 70(6): 1103-26.
10. Intong LR y Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification, *Clinics in Dermatology* 2012; 30(2): 70-7.
11. Cepeda-Valdés R, Pohla-Gubo G, Borbolla-Escoboza JR *et al.* Immunofluorescence mapping for diagnosis of congenital epidermolysis bullosa”, *Actas Dermosiliogr* 2010; 101(8): 973-82.
12. Eady R y Dopping P. Transmission electron microscopy for the diagnosis of epidermolysis bullosa, *Dermatologic Clinics* 2010; 28(2): 211-22.
13. Salas-Alanís JC, Cepeda-Valdés R, Mellerio JE *et al.* Progress in epidermolysis bullosa: summary of a workshop in CILAD-2010, *Int J Dermatol* 2012; 51(6): 682-7.

Anexo 1. Técnica para toma de biopsia

Se debe escoger un área de piel que clínicamente no se vea afectada, pero que esté adyacente al sitio donde usualmente el paciente presenta ampollas. En recién nacidos con formas más extensas de EA, se recomienda un sitio no ampollado que haya sido frotado recientemente, como la parte baja del abdomen o la cara interna del brazo por arriba del codo.¹³

La muestra no se debe obtener de palmas o plantas, ya que por el grosor del tejido puede ser difícil demostrar en dónde está la separación de la piel.

El medio de transporte necesario para el mapeo con IF es solución salina 0.9% o nitrógeno líquido (almacenamiento <24 hrs). O el medio Michel (almacenamiento de 24 horas a seis semanas).¹³

Se puede aplicar anestésico local dos horas previas del procedimiento para disminuir las molestias. La manera de obtener la muestra es frotar gentilmente la piel con la goma de un lápiz para producir un eritema leve, en él se encontrará en plano de separación de la piel sin cambios secundarios.³ La piel se debe frotar hasta que se empiece a rasgar o desprender, la muestra se obtiene con un sacabocado de 3 mm, con retiro de la sutura una semana después.¹³ Una vez obtenida la muestra, enseguida se debe sumergir en el medio y procesarla inmediatamente, ya que cualquier retraso puede asociarse a un daño celular tisular y celular irreversible.¹²