

Epidermolisis ampollar distrófica dominante pretibial

Pretibial dominant dystrophic epidermolysis bullosa

A Vergara Sánchez¹, P Belmar Flores¹, E de Eusebio Murillo¹, C Sánchez Herreros¹, E Díez Recio¹, J Cuevas Santos²

¹Servicio de Dermatología. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España.

Correspondencia:

Aránzazu Vergara Sánchez
Servicio de Dermatología
Hospital General Universitario de Guadalajara
C/ Donantes de Sangre, s/n
19002 Guadalajara. España
Tel.: 949209200
e-mail: aranvergara@yahoo.es

Resumen

Las epidermolisis ampollares son un grupo de enfermedades hereditarias que se caracterizan por la formación de ampollas ante traumatismos mínimos. Se dividen en cuatro grandes grupos dependiendo del nivel donde se produce el despegamiento. Así podemos distinguir la epidermolisis ampollar simple, la hemidesmosómica, la juntural y la distrófica.

La epidermolisis ampollar distrófica dominante pretibial es un subtipo de epidermolisis ampollar extremadamente raro, que se caracteriza por la aparición de ampollas en la zona pretibial ante mínimos traumatismos. Las lesiones mejoran con la edad.

(A Vergara Sánchez, P Belmar Flores, E de Eusebio Murillo, C Sánchez Herreros, E Díez Recio, J Cuevas Santos. Epidermolisis ampollar distrófica dominante pretibial. Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(3):112-115)

Palabras clave: Epidermolisis ampollar distrófica, colágeno tipo VII, microscopio electrónico.

Summary

Epidermolysis bullosa is a family of inherited blistering skin disorders characterized by blister formation in response to mechanical trauma. Major types of epidermolysis bullosa include epidermolysis bullosa simplex, hemidesmosomal epidermolysis bullosa, junctional epidermolysis bullosa and dystrophic epidermolysis bullosa.

Pretibial dominant dystrophic epidermolysis bullosa is an extremely rare type of epidermolysis bullosa. Blisters develop exclusively on the pretibial areas after minor trauma. Improvement as patient gets older.

Key words: Dystrophic epidermolysis bullosa, type VII collagen, electron microscopy.

Las epidermolisis ampollares son un grupo de enfermedades hereditarias que se caracterizan por la formación de ampollas ante traumatismos mínimos. Se dividen en cuatro grandes grupos dependiendo del nivel donde se produce el despegamiento. En la epidermolisis ampollar simple el despegamiento ocurre en la epidermis. En la hemidesmosómica ocurre en los hemidesmosomas, justo sobre la membrana de las células basales. En la juntural la ampolla aparece en la lámina lúcida y, por último, en la distrófica se producen ampollas dermolíticas, por debajo de la lámina densa[1].

Presentamos un caso de epidermolisis ampollar distrófica dominante pretibial en un niño de siete años. La clínica y el estudio con microscopio electrónico confirmaron el diagnóstico.

Caso clínico

Niño de siete años de edad sin antecedentes personales de interés. Consultó en dermatología por presentar, desde la primera infancia, heridas ante mínimos traumatismos localizadas en la cara anterior de las piernas.

Las lesiones comenzaban en forma de ampollas que evolucionaban a erosiones y costras, dejando finalmente cicatrices hipertróficas con quistes de millium (Figura 1).

A la *exploración física* también se observaban alteraciones ungueales en los pies en forma de estrías longitudinales y alteraciones en la dentición con dos piezas dentales extra.

En la familia del paciente presentaron los mismos síntomas durante la infancia la abuela paterna, el padre y dos hermanos del padre. En todos los casos las lesiones fue-



Figura 1. Piel pretibial con cicatrices y millium.

ron mejorando con la edad hasta hacerse casi imperceptibles.

Se realizó una biopsia cutánea y en el estudio con hematoxilina-eosina se observaba una ampolla subepidérmica sin alteraciones en la epidermis. Tampoco se encontró componente inflamatorio en la epidermis ni imágenes de apoptosis. En la dermis se observaba una lesión fibrótico-cicatricial junto con estructuras quísticas de aspecto similar a quistes de millium con presencia de queratina en su interior. No había eosinófilos (Figura 2). Estos datos eran compatibles con el diagnóstico de epidermolisis ampollosa distrófica o dermofítica.

En el estudio de inmunohistoquímica, los anticuerpos anti laminina y colágeno IV se localizaban en el techo de la ampolla (Figura 3). En el estudio con microscopio electrónico se observaban restos de lámina densa adheridas a techo de la ampolla.

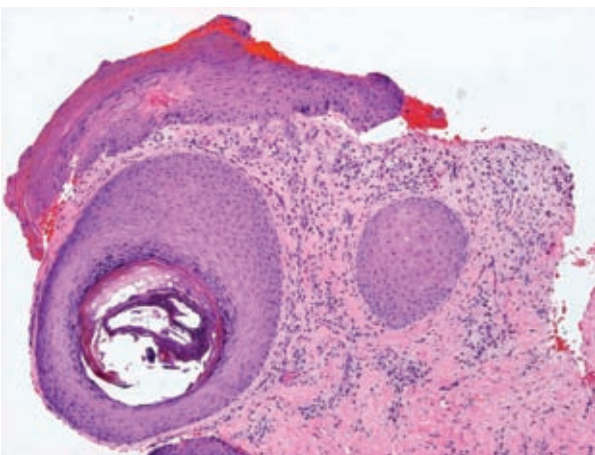


Figura 2. Ampolla subepidérmica sin respuesta inflamatoria en dermis y con quistes de millium (H-E x 1,25).

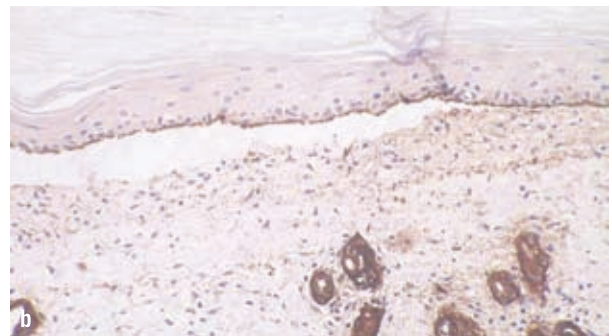
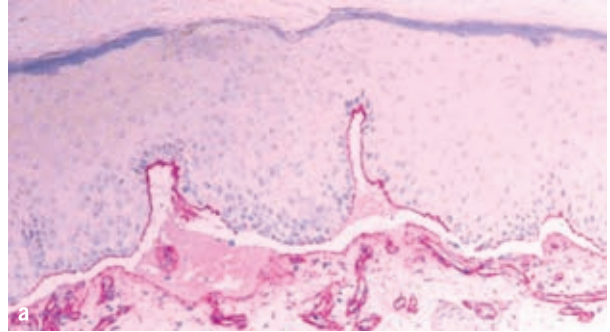


Figura 3. Inmunofluorescencia: laminina (a) y colágeno VII (b) en el techo de la ampolla (a: inmunohistoquímica con peroxidasa x 4; b: inmunohistoquímica con fosfatasa alcalina x 4).

Tras realizar todos los estudios llegamos al diagnóstico final de epidermolisis ampollar distrófica dominante pretibial.

Comentario

La epidermolisis ampollar es una familia de trastornos hereditarios que cursan con la formación de ampollas tras pequeños traumatismos. Se clasifican en cuatro grandes grupos dependiendo del nivel de despegamiento[1-5].

La epidermolisis ampollar simple es de herencia autosómica dominante, cursa con ampollas intraepidérmicas. En el estudio genético se observan mutaciones a nivel de las queratinas 5 y 14 que forman parte de los filamentos intermedios. Las lesiones cutáneas curan sin dejar cicatriz.

En la epidermolisis ampollar hemidesmosómica el despegamiento es a nivel de los hemidesmosomas. En el estudio genético se observan mutaciones en el antígeno del penfigoide ampoloso 1 y 2. Se han descrito dos tipos, una asociada a distrofia muscular con mutaciones en el gen que codifica la plectina y otra asociada a atresia pilórica con mutaciones en los genes que codifican las subunidades $\alpha 6$ y $\beta 4$ de la integrina.

La epidermolisis ampollar juntural se hereda de forma autosómica recesiva y el despegamiento ocurre a nivel de la

lámina lúcida. En este caso la alteración se produce a nivel de los filamentos de anclaje. Se han encontrado alteraciones en los genes que codifican las cadenas $\alpha 3$, $\beta 3$ y $\gamma 2$ de la laminina 5 o 6.

La epidermolisis ampollar distrófica cursa con ampollas dermolíticas que se resuelven con cicatrices y quistes de millium. Las mutaciones se dan en el gen que codifica el colágeno VII, que es el componente fundamental de las fibrillas de anclaje. El despegamiento es entre la lámina densa y la dermis subyacente.

Dentro de la epidermolisis ampollar distrófica (EAD) hay varios tipos.

- EAD recesiva de Hallopeau-Siemens: debuta al nacimiento o durante la infancia. Cursa con cicatrices con reabsorción ósea y deformidad en forma de muñones y sindactilia. También se encuentran alteraciones ungueales y afectación mucosa con estenosis. Pueden aparecer carcinomas epidermoides sobre las zonas de piel alterada.
- EAD recesiva inversa: aparece al nacimiento o en la infancia. Las lesiones afectan las axilas, el cuello y las ingles. También pueden aparecer fisuras perianales, reducción en la motilidad lingual y afectación esofágica.
- EAD dominante de Cockayne-Touraine: de inicio en la infancia, se afectan el dorso de manos y pies, codos, rodillas y tobillos. Cursa con cicatrices y quistes de millium y uñas distróficas o ausentes.
- EAD dominante de Pasini: debuta al nacimiento con inicio de las lesiones en las extremidades con posterior diseminación. Clínicamente cursa con cicatrices y quistes de millium, uñas distróficas o ausentes, lesiones albopapuloides en tronco en la pubertad y lesiones orales moderadas.
- EAD dominante Minimus: de inicio al nacimiento o primera infancia, mejora o desaparece durante la infancia tardía. Se afectan las zonas acras con cicatrices atróficas, quistes de millium y uñas distróficas en los pies.
- EAD dominante pretibial: debuta en la infancia y es extremadamente rara. Se afecta la piel pretibial y la del dorso de los pies. Cursa con cicatrices atróficas y alteraciones ungueales.

El diagnóstico de la epidermolisis ampollar comienza con una historia clínica y una exploración física completas. Se debe hacer una biopsia cutánea para descartar procesos inflamatorios u otras enfermedades ampollosas. Se debe completar el estudio con microscopio electrónico y/o inmunofluorescencia indirecta para determinar el nivel de despegamiento.

El estudio con microscopio electrónico es la prueba gold estándar para el diagnóstico. En la epidermolisis ampollar simple se ven cúmulos de filamentos intermedios, en la epidermolisis ampollar juntural se ven hemidesmosomas rudimentarios, en la epidermolisis ampollar hemidesmosómica se observa una separación a nivel de los hemidesmosomas dentro de los queratinocitos basales y la epidermolisis ampollar distrófica se caracteriza por la ausencia de fibrillas de anclaje.

En la inmunofluorescencia se utilizan anticuerpos anti colágeno IV presente en la lámina densa, anti laminina presente en la lámina lúcida y anti antígeno del penfigoide ampolloso presente en la lámina lúcida en la superficie de los queratinocitos basales.

En la epidermolisis ampollar simple se tiñen los antígenos en el suelo de la ampolla.

En la epidermolisis ampollar juntural se tiñe el antígeno del penfigoide ampolloso en el techo y los demás en el suelo.

En la EAD se tiñen todos los antígenos en el techo. También se puede emplear la tinción para colágeno VII, encontraríamos una ausencia de tinción[6-9].

Para el diagnóstico prenatal se pueden hacer dos técnicas:

- Biopsia de vellosidades coriales y técnicas de ADN recombinante entre la siete y doce semanas[2, 4, 10, 11]. En la EAD el gen implicado es el del colágeno VII (COL7A1) en el cromosoma 3 (3p21)[12-14].
- Biopsia cutánea por fetoscopia entre las semanas 18 y 22.

Ambas son técnicas que implican un riesgo para el feto por lo que sólo se hacen cuando se sospecha una epidermolisis grave.

Se debe facilitar el consejo genético a los pacientes afectados de epidermolisis ampollar.

En cuanto al tratamiento el objetivo principal es la prevención de traumatismos. Una vez que aparecen las lesiones, estas precisan un correcto cuidado de enfermería. Se han encontrado útiles las membranas amnióticas o sintéticas como Opsite® o Apligraf®. Puede ser útil la descompresión de las ampollas grandes.

Se debe hacer un correcto control de las infecciones cutáneas mediante antibióticos tópicos y/o sistémicos.

Es importante controlar la anemia presente en los pacientes afectados de epidermolisis ampollares graves así como el posible desarrollo de carcinomas epidermoides para poder tratarlos de forma precoz.

Algunos pacientes requieren correcciones quirúrgicas de las deformidades articulares y estenosis mucosas.

Los tratamientos sistémicos no han demostrado efectividad en estos pacientes por lo que la terapia génica tendrá una gran importancia en el futuro[2].

Como conclusión presentamos el caso de un niño con diagnóstico de EAD dominante pretibial por la localización de las lesiones, los antecedentes familiares y el estudio histológico. Es un tipo de epidermolisis ampollar muy poco frecuente que tiene muy buen pronóstico por cursar con lesiones muy localizadas con tendencia a la resolución con la

edad. Por el momento el paciente continua en seguimiento en consulta de dermatología ya que siguen apareciendo lesiones localizadas en la zona pretibial. Las lesiones se tratan con curas locales con antibióticos y parches de silicona cuando precisa. Lo más importante es evitar los traumatismos en la zona ya que son los desencadenantes de las lesiones. Esperamos que al igual que sucedió en el resto de miembros de su familia afectados, las lesiones tiendan a la resolución espontánea con el paso de los años.

Bibliografía

1. Haber RM, Hanna W, Ramsay CA, Boxall LB. Hereditary epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 252-78.
2. Pai S, Marinkovich MP. Epidermolysis bullosa. New and emerging trends. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 371-80.
3. Pearson RW. Clinicopathologic types of epidermolysis bullosa and their nondermatological complications. *Arch Dermatol* 1988; 124: 718-25.
4. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Briggaman RA, Brucker-Tuderman L, Christiano A 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.
5. Burkhart C, Ruppert ES. Dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Pediatr* 1981; 20: 493-6.
6. Pulkkinen L, Uitto J. Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa. *Matrix Biology* 1999; 18: 29-42.
7. Christiano AM, Uitto J. Molecular complexity of the cutaneous basement membrane zone. *Exp Dermatol* 1996; 5: 1-11.
8. Burgeson RE. Type VII collagen, anchoring fibrils and epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 252-5.
9. Smith L. Ultrastructural findings in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1578-84.
10. Blanchet-Bardon C, Dumez Y, Nazzaro V, Mimoz Z, Puissant A. Le diagnostic anténatal des épidermolyses bulleuses héréditaires. *Ann Dermatol Vénereol* 1987; 114: 525-39.
11. Hovnanian A, Prost Y. Epidermolyses bulleuses héréditaires: vers une classification et un conseil génétique bases sur l'identification des défauts moléculaires. *Arch Pédiatr* 1994; 1: 1028-33.
12. Eady RAJ, Dunnill MGS. Epidermolysis bullosa: hereditary skin fragility diseases as paradigms in cell biology. *Arch Dermatol Res* 1994; 287: 2-9.
13. Uitto J, Christiano AM. Dystrophic forms of epidermolysis bullosa. *Sem in Dermatol* 1993; 12: 191-201.
14. Pfendner E, Rouan F, Uitto J. Progress in epidermolysis bullosa: the phenotypic spectrum of plectin mutations. *Exp Dermatol* 2005; 14: 241-9.