

## Artículo de revisión

# Epidermolisis bulosa adquirida: Lo nuevo en biología molecular

Josefina de Peña Ortiz,\* Jatziri Mirelle Itzel Chávez Bernal\*\*

## RESUMEN

Las enfermedades ampollasas como el pénfigo vulgar, el penfigoide, la epidermolisis bulosa adquirida (EBA), y la enfermedad IgA lineal son el resultado de una respuesta inmune anormal contra las proteínas de los desmosomas o de la membrana basal. La epidermolisis bulosa adquirida es una patología poco frecuente, con una prevalencia de 0.2 por millón de habitantes. No existe predilección de raza o sexo. Para realizar un diagnóstico certero se requiere el empleo de técnicas de biología molecular e inmunohistoquímica. En el presente artículo hacemos una revisión de los aspectos moleculares actuales en la patogenia de esta enfermedad.

**Palabras clave:** Epidermolisis bulosa adquirida, biología molecular.

## ABSTRACT

*Autoimmune bullous diseases such as pemphigus vulgaris, pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita and linear IgA disease are the result from an abnormal immune response against to components of the basement membrane zone at the dermal-epidermal junction or desmosomes. Epidermolysis bullosa acquisita is a chronic blistering disease of skin and mucous membranes characterized by subepidermal blisters, is a rare disease with a prevalence of approximately 0.2/million people. There is no sex and racial predilection known to make a certain diagnose it is necessary to use molecular biology techniques, such as Immunohistochemistry. In this article we review current molecular aspects in the pathogenesis of this disease.*

**Key words:** *Epidermolysis bullosa acquisita, molecular biology.*

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades ampollasas son un grupo de patologías de la piel en donde la lesión primaria es una vesícula o una ampolla.

A lo largo de la vida el patrón normal de la unión dermo-epidérmica se pierde de manera gradual, además de que se inicia con una disminución en los mecanismos de regulación inmune, provocando un incremento en la producción de autoanticuerpos y por lo tanto en las enfermedades autoinmunes.<sup>1</sup>

Las enfermedades ampollasas como el pénfigo, penfigoide, epidermolisis bulosa adquirida y enfermedad IgA lineal, son el resultado de una respuesta inmune anormal contra las proteínas de los desmosomas o de la membrana basal.

Un diagnóstico certero es fundamental para predecir el curso y pronóstico de estas enfermedades, así como para elegir el mejor tratamiento. Requiere correlación histopatológica, y por inmunofluorescencia directa (IFD) e indirecta (IFI).<sup>2,3</sup>

El término «epidermolisis bulosa adquirida» fue propuesto por Elliot en 1895. En 1971 Roenigk fue el primero en señalar las diferencias clínicas e histológicas con la epidermolisis distrófica ampollar hereditaria. Es una patología poco frecuente con una prevalencia de 0.2 por millón de habitantes.<sup>4</sup> No existe predilección de raza o sexo.

Se asocia a la presencia de antígeno leucocitario humano (HLA)-DR2β1\* y con lupus eritematoso sistémico ampollado.<sup>4,5</sup>

\* Dermatóloga, Jefa de la Clínica de Ampollas.

\*\* Residente del 2º año de Dermatología.

## CUADRO CLÍNICO

Se manifiesta en 2 variedades principales: inflamatoria y no inflamatoria.<sup>1,5,6</sup>

1. Forma clásica, mecano-bulosa o inflamatoria: aparece en sitios de trauma.



**Figura 1.** Aspecto general de la dermatosis.



**Figura 2.** Lesiones en cavidad oral.

Tiene una distribución acral en superficies extensoras, se caracteriza por ampollas tensas y exulceraciones que dejan cicatrices atróficas, quistes de milium, onicodistrofia. Puede haber exulceraciones orales (*Figuras 1 a 5*).

2. Forma no inflamatoria o semejante al penfigoide buloso, se caracteriza por una erupción ampollosa generalizada que predomina en tronco, extremidades y pliegues, acompañado de prurito. Se han descrito otras formas, las cuales se han denominado:
  - A. Semejante a penfigoide cicatrizal.
  - B. Semejante a penfigoide de Brusting Perry.
  - C. Semejante a IgA lineal.



**Figura 3.** Exulceraciones, ampollas y cicatrices atróficas; manchas residuales.



**Figura 4.** Lesiones en manos.



**Figura 5.** Manchas residuales y cicatrices atróficas en zonas de fricción.

### Fisiopatología e inmunopatología

Existe un anticuerpo IgG que reacciona en contra de una proteína dérmica, el colágeno VII, el componente principal de las fibras de anclaje en la unión dermo-epidérmica, la cual funciona como molécula de adhesión de la matriz extracelular en las membranas basales de los epitelios.

El colágeno tipo VII está formado por tres cadenas  $\alpha$  idénticas, cada una de éstas constituida por una estructura helicoidal triple con colágeno central de 145-kDa, una cadena larga lateral aminoterminal con dominio no colágeno de 145-kDa (NC1) y una cadena corta carboxiterminal de 34-kDa con dominio no colágeno (NC2)<sup>16-18</sup> (Figura 6).

En el espacio extracelular, las moléculas de colágeno tipo VII forman dímeros término-terminal estabilizados con enlace disulfuro unidos a través de un fragmento pequeño carboxiterminal de NC2, mientras un fragmento del dominio NC2 es proteolíticamente removido. Múltiples dímeros se agregan lateralmente para formar las estructuras, conocidas como fibrillas de anclaje, que comprenden dímeros antiparalelo y contienen dominios NC1 en ambos extremos, localizados en la lámina densa formando estructuras.<sup>11</sup>

En la unión dermo-epidérmica también se encuentran dos proteínas: BP180 y BP230, en la EBA existen anticuerpos IgG contra el ectodominio del BP180.

Se ha demostrado que existe una respuesta Th1 y Th2 contra la ectodominio BP180, células reactivas

con Th BP180 y los anticuerpos IgG que reconocen epítopes similares o idénticos en distintas regiones del ectodominio BP180 y BP230. La mayoría de las células Th1, Th2 y células B reconocen epítopes con porción NH2-terminal seguido de una reactividad contra la porción central COOH-terminal del ectodominio BP180<sup>18-20</sup> (Figura 7).

El reconocimiento del BP180 NC16A por células T es muy heterogéneo, ya que las clonas de estas células expresan un TCR distinto en cada tipo de epidermolisis. La secreción de IFN- $\gamma$  por células T NC16A autorreactivas se observa en pacientes que tienen afectación de las mucosas, una respuesta mixta Th1/Th2 a BP180 se asocia a pacientes que desarrollan una epidermolisis similar a IgA lineal.

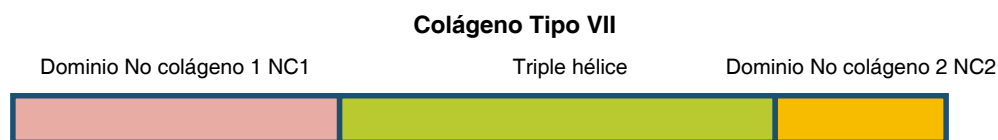
Los epítopes del antígeno principal del colágeno tipo VII se encuentran en el dominio NC16A. Estudios *in vitro* del suero de pacientes con autoanticuerpos contra el colágeno VII han demostrado que éstos atraen y activan leucocitos provocando la separación dermo-epidérmica.

Estudios en modelos animales afirman que la formación de ampollas puede ser inducida en ratones en 2 formas: A) al inyectar anticuerpos contra el colágeno tipo VII, lo que se conoce como transferencia pasiva, esto hace que las lesiones cutáneas se desarrollen en algún momento posterior a su aplicación, y B) mediante la administración de un fragmento recombinante del dominio NC1. El desarrollo de la enfermedad en este modelo es «activa» y se restringe a ciertas cepas de ratones.

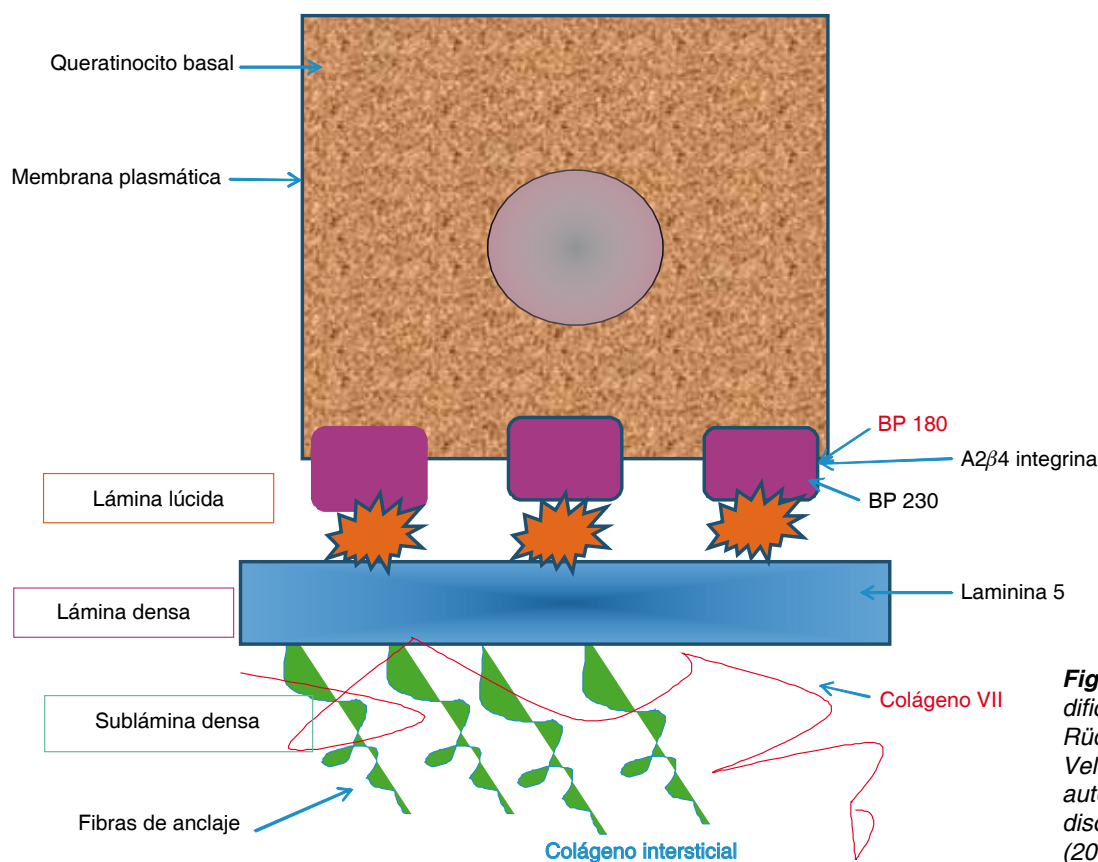
Ambos modelos reproducen las características clínicas, histológicas e inmunológicas vistas de pacientes con EBA.

Para la formación de ampollas en modelos experimentales se requiere también de la activación del complemento por la porción Fc de los autoanticuerpos, así como del inicio de la cascada de la inflamación que atrae neutrófilos que liberan especies reactivas de oxígeno. Se han encontrado células T reguladoras presentes en el 5-10% de los CD4+ periféricos, son células que coexpresan CD25, es decir IL-2, que inhiben la proliferación de células T como CD4+, CD25 y CD8. Estas células T reguladoras tienen un papel importante en la autoinmunidad contra los autoantígenos, la presencia de un anti CD25 disminuye la relación de CD4/CD25 y por lo tanto, la autoinmunidad.

Se propone un mecanismo no inflamatorio para la formación de las ampollas, ya que éstas aparecen en sitios de trauma y algunas muestran escaso contenido de células inflamatorias, además de una disminución de las fibrillas de anclaje en piel aparentemente sana.<sup>5,18,20-22</sup>



**Figura 6.** Esquema modificado de Cassian Sitaru. *Experimental models of epidermolysis bullosa acquisita. Experimental Dermatology* 2007; 16: 520-531.



**Figura 7.** Esquema modificado de Michael Hertl, Rüdiger Eming y Christian Veldman. *T cell control in autoimmune bullous skin disorders. J Clin Invest* (2006); 116: 1159-1166.

## CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

La EBA clásica presenta una ampolla subepidérmica con escaso infiltrado inflamatorio.

La EBA inflamatoria muestra, además de la ampolla, un infiltrado abundante de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos<sup>7,9</sup> (Figura 8).

### Inmunofluorescencia

La inmunofluorescencia directa muestra depósitos lineales de IgG y C3 en la unión dermo-epidérmica. En casos raros, se ha descrito la presencia de IgA (Figura 9). En la inmunofluo-

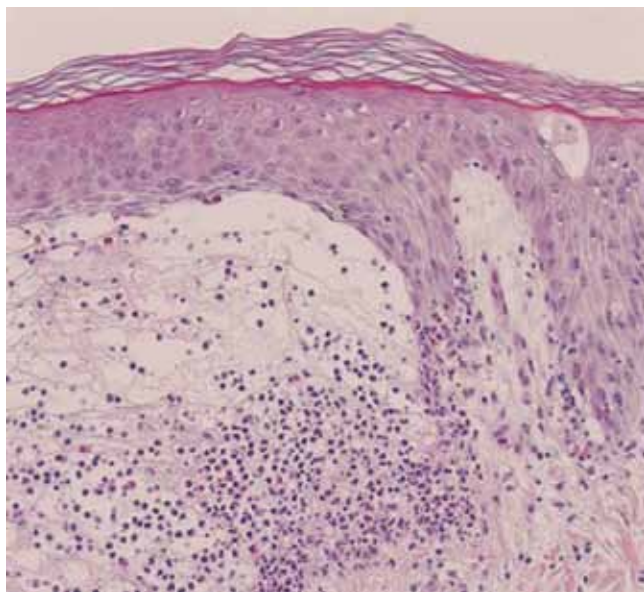
rescencia indirecta se observan autoanticuerpos circulantes IgG.<sup>10,11</sup>

### Prueba de anticuerpos (Inmunoblot)

El Inmunoblot o Western blot es una técnica mediante la cual se separan proteínas por electroforesis en gel de poliacrilamida y después se transfieren a una membrana (papel de nitrocelulosa), donde posteriormente se agregan anticuerpos que reconocen los antígenos que hay en ellas.

En pacientes con epidermolisis bulosa adquirida serológicamente se puede reconocer una proteína de 290-kDa es decir, la región inmunodominante (dominio NC1).





**Figura 8.** Ampolla subepidérmica con infiltrado inflamatorio de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos. Tomado de Mayuzumi M, et al. *Childhood epidermolysis bullosa acquisita with autoantibodies against the noncollagenous 1 and 2 domains of type VII collagen: case report and review of the literature. British Journal of Dermatology* 2006; 155: 1048-1052.

De igual forma se encuentra disponible un estudio enzimático para realizar la detección de autoanticuerpos contra el colágeno tipo VII, utilizando proteínas recombinantes.

Con estos estudios se han descrito algunos casos de enfermedades ampollosas subepidérmicas con autoanticuerpos contra más de dos antígenos.<sup>5</sup>

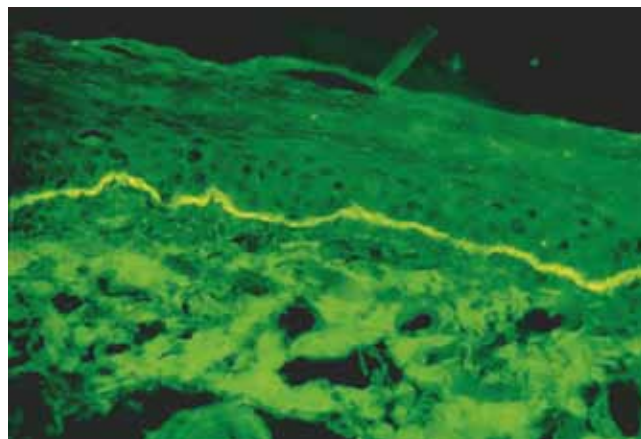
### Prueba de ELISA

Chen y colaboradores desarrollaron esta prueba para detectar anticuerpos contra el colágeno VII, es muy sensible ya que identifica proteínas no desnaturalizadas y no reducidas. Esta prueba es prometedora, ya que su costo es relativamente bajo y tener acceso a ella es más sencillo, además su medición la hace especialmente útil en el seguimiento de la enfermedad.<sup>12</sup>

Este tipo de pruebas hace que el diagnóstico de enfermedades ampollosas sea más rápido y cada vez más certero.

### TRATAMIENTO

Consiste en la administración de esteroides sistémicos los cuales no son del todo satisfactorios, por lo que



**Figura 9.** Inmunofluorescencia directa. Tomado de Mutasim D. *Autoimmune Bullous Dermatoses in the Elderly An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Management. Drugs Aging* 2010; 27(1).

es necesario agregar un inmunosupresor como metotrexato, azatioprina o ciclofosfamida. También se han utilizado dapsona y colchicina.

El empleo de inmunoglobulina IgG es prometedor para los pacientes con EBA, las dosis recomendadas son de 2 g/kg IVIG mensual. El tratamiento más reciente consiste en la administración del anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20: Rituximab. Otro anticuerpo monoclonal es el infliximab.<sup>5,13-16</sup>

### COMENTARIO

En los últimos años se han realizado múltiples investigaciones sobre enfermedades ampollosas autoinmunes como la EBA, que demuestra ser un proceso inmunológico mediado por la presencia de autoanticuerpos,

Es necesario un enfoque multidisciplinario para entender los mecanismos de tolerancia central y periférica, así como la cascada inflamatoria inducida por la unión de los anticuerpos contra el colágeno tipo VII.

Actualmente las características clínicas, histológicas y los hallazgos de inmunofluorescencia no son totalmente efectivos para distinguir esta enfermedad. El inmunoblot y otros estudios de biología molecular son necesarios para diagnosticar y diferenciar las enfermedades autoinmunes ampollosas subepidérmicas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M et al. Continuing medical education: the new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 649-671.

2. Patricio P, Ferreira C, Gomes C. *Autoimmune bullous dermatoses: A review*, annals of the New York Academy of Sciences. September 2009; 1173(1): 203-210.
3. Sitaru C, Goebeler M, Zillikens D. Bullous autoimmunedermatoses: pathogenesis and diagnosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 123-128.
4. Zhu X, Niimi Y, Bystryk J. Epidermolysis bullosa acquisita. Incidence in patients with basement membrane zone antibodies. *Arch Dermatol* 1990; 126: 171-174.
5. Tadashi N, Takekuni Y, Zillikens. Epidermolysis bullosa acquisita: What's new? *Journal of Dermatology* 2010; 37(3): 220-230.
6. Woodley DT, Remington J, Chen M. Autoimmunity to type VII collagen: epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 78-84.
7. Nagy N, McGrath JA. Blistering skin diseases: a bridge between dermatopathology and molecular biology. *Histopathology* 2010; 56(1): 91-99.
8. Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med* 2007; 11: 462-481.
9. Mayuzumi M et al. Childhood epidermolysis bullosa acquisita with autoantibodies against the noncollagenous 1 and 2 domains of type VII collagen: case report and review of the literature. *British Journal of Dermatology* 2006; 155:1048-1052.
10. Mutasin D. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly. *Drugs Aging* 2010; 27(1): 1-19.
11. Sitaru C. Experimental models of epidermolysis bullosa acquisita. *Experimental Dermatology* 2007; 16: 520-531.
12. Chen M, Chan LS, Cai X et al. Development of an ELISA for rapid detection of anti-type VII collagen autoantibodies in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 68-72.
13. Hallel-Halevy D, Nadelman C, Chen Met et al. Epidermolysis bullosa acquisita: update and review. *Clin Dermatol* 2001; 19: 712-718.
14. Engineer L, Ahmed AR. Emerging treatment for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 818-828.
15. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: Pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 859-877.
16. Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F et al. Interventions for mucous membrane pemphigoid / cicatricial pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: a systematic literature review. *Arch Dermatol* 2002; 138: 380-384.
17. Schmidt E, Hopfner B, Chen C et al. Childhood epidermolysis bullosa acquisita: a novel variant with reactivity to all three structural domains of type VII collagen. *Br J Dermatol* 2002; 147: 592-597.
18. Woodley D, Chang C, Saadat P, Ram R, Liu Z, Chen M. Evidence that anti-type VII collagen antibodies are pathogenic and responsible for the clinical, histological, and immunological features of epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 958-964.
19. Woodley D, Ram R, Doostan A et al. Induction of epidermolysis bullosa acquisita in mice by passive transfer of autoantibodies from patients. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1323-1330.
20. Ludwig R, Bieber K, Muller S. Generation of blister-inducing autoantibodies of distinct subclasses and specificity is linked to H2s in an active mouse model of epidermolysis bullosa acquisita: *P095 Experimental Dermatology* 2010; 19(2): 182.
21. Ludwig R, Bieber K, Muller S. The role of cytokines and the major histocompatibility complex locus H2s insusceptibility to experimental epidermolysis bullosa acquisita. *Experimental Dermatology* 2010; 19(2): 179.
22. Kasperkiewicz M, Hirose M, Recke A. Clearance rates of circulating and tissue-bound autoantibodies to type VII collagen in experimental epidermolysis bullosa acquisita. *British Journal of Dermatology* 2010; 162(5): 1064-1070.

Correspondencia:

Dra. Josefina de Peña Ortíz  
 Dr. Vértiz Núm. 464 Esq. Eje 3 Sur,  
 Col. Buenos Aires, Deleg. Cuauhtémoc,  
 06780, México D. F.  
 Tel. 5519 6351  
 E-mail: jovi.60@hotmail.com