

# Revista Mexicana de Pediatría

Volumen  
Volume **70**

Número  
Number **1**

Enero-Febrero  
January-February **2003**

*Artículo:*

## Epidermólisis ampollosa. Revisión clínica

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

## Epidermolisis ampollosa. Revisión clínica

(**Epidermolysis bullosa. Clinical review**)

Adriana Miranda-Gómez,\* Gabriela Frías-Ancona,\* Sagrario Hierro-Orozco\*\*

### RESUMEN

La epidermolisis ampollosa es un grupo de enfermedades hereditarias que se presentan principalmente en los niños. Su manifestación clínica más importante es la aparición de ampollas y vesículas en piel y mucosas, después de un trauma directo o roce leves. Debido a la dificultad para hacer un diagnóstico exacto entre los diferentes subtipos, en este trabajo se presentan las tres principales formas de epidermolisis ampollosa; especificando para cada una de ellas la topografía, morfología, nivel histológico de afectación, forma de herencia, mutaciones existentes y diagnóstico diferencial. Por último, se describen las opciones terapéuticas más recomendables para este tipo de enfermedades.

**Palabras clave:** Epidermolisis ampollosa, ampollas y vesículas en la edad pediátrica.

### SUMMARY

*Epidermolysis bullosa is a group of inherited disorders of the epithelial basement membrane zone, mainly presenting during early childhood. The most important clinical manifestation, is the presence of blisters and vesicles over the skin and the mucous membranes, specially after direct minor trauma and friction.*

*Is very difficult to make a punctual diagnosis between epidermolysis subtypes; however, in this review we present the three main types epidermolysis bullosa. We explain for each one topography, morphology, histologic affection level, mode of inheritance, existing mutations, and differential diagnosis.*

*Finally we described the best therapeutic options for these kind of diseases.*

**Key words:** *Epidermolysis bullosa, blisters and vesicles in early childhood.*

### Definición

La epidermolisis ampollosa (EA) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, formadoras de ampollas y vesículas hemorrágicas en piel y mucosas, con predominio en los sitios de presión o roce, y que aparecen de manera espontánea o como respuesta a traumatismos leves.<sup>1-3</sup>

La enfermedad puede aparecer poco después del nacimiento o en edades más tardías.<sup>4</sup>

Hasta el momento, se han descrito más de 26 subtipos clínicos con manifestaciones variables, desde leves alteraciones hasta procesos que llegan a ser fatales en corto tiempo. La clasificación más utilizada es la de tipo histológico y según la localización de las ampollas, se describen tres entidades: EA simple o intraepidérmica, la EA de unión y la EA distrófica o intradérmica<sup>1,5,6</sup> (*Cuadro 1*). Éstas, son enfermedades que debe conocer el médico de primer contacto, pues el niño debe ser enviado lo más pronto posible al dermatólogo para el diagnóstico preciso y tratamiento oportuno.

### Etiología

Diversos estudios han mostrado su origen genético. El subtipo simple se asocia a mutaciones en los genes que sintetizan las queratinas basales 5 y 14, localizadas en los

\* Médico Adscrito, Servicio de Dermatología.

\*\* Jefa del Servicio de Dermatología.

**Cuadro 1.** Tipo de epidermólisis ampollosa de acuerdo a la clasificación histológica.

	<b>EA simple o intraepidérmica</b>	<b>EA de unión</b>	<b>EA distrófica o intradérmica</b>
<b>Topografía</b> <sup>5,7,9</sup>	Palmoplantar o generalizada en piernas, rodillas, hombros, codos, y cuero cabelludo	Tórax, miembros inferiores, cuero cabelludo, periorales y perinasales, mucosa respiratoria, gastrointestinal y genitourinaria	Manos, pies, codos y rodillas, mucosa gastrointestinal
<b>Morfología</b> <sup>2,5,7,9</sup>	Ampollas semi-flácidas, frágiles, o herpetiformes	Ampollas semi-firmes, pueden ser hemorrágicas	Ampollas tensas sin base eritematosa, albopapuloides
<b>Nivel histológico de afección</b> <sup>1,5,6,8</sup>	Superficiales e intraepidérmicas	Unión dermoepidérmica (lámina lúcida)	Intradérmica superficial, debajo de la membrana basal
<b>Edad de inicio</b>	Antes de los 2 años	Al nacimiento	Al nacimiento
<b>Tipo de herencia</b> <sup>5,6,8</sup>	Autosómica dominante	Autosómica recesiva	Ambas
<b>Mutaciones</b> <sup>7,8</sup>	†Cr14q y 12q (gen de queratina 5 y 14)	LAMB3 (gen de laminina 5)	†Cr3p21 (gen de colágena tipo VII)
<b>Cicatriz residual</b> <sup>4</sup>	No	No, atrofia sí	Sí
<b>Uñas</b> <sup>1</sup>	Se pierden y crecen normales	Paroniquia y pérdida temprana, distrofia y deformidad	Pérdida ungueal y de la matriz germinal
<b>Dentición</b>	Normal	Pérdida temprana	Pérdida temprana

†Cr: Cromosoma.

cromosomas 14q y 12q respectivamente. Por otra parte, la tinción con anticuerpos en la EA de unión, ha revelado la falta de laminina 5 (también llamada kalinina o niceina), que a su vez se origina por la mutación en uno de los genes que codifican sus cadenas:  $\alpha 3$  (LAMA3),  $\beta 3$  (LAMB3) y  $\gamma 2$  (LAMC2) y por último, en la EA distrófica se han encontrado mutaciones en el gen de la colágena tipo VII (COL7A1), localizado en el cromosoma 3p21 aunque también se describe una actividad incrementada de la colagenasa en cultivo de fibroblastos, la cual se conoce degradada la colágena.<sup>1-8</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de exclusión se sospecha por la presencia de ampollas que aparecen en edad temprana, y que son secundarias a roce mínimo. Es indispensable realizar una historia clínica completa y detallada, con énfasis en: antecedentes familiares de enfermedades ampollosas, de abortos y óbitos, traumatismos obstétricos, la ingesta de medicamentos y de padecimientos infecciosos.

Es necesaria la toma de biopsia de piel, mediante la cual podremos localizar histológicamente el sitio de las ampollas; este procedimiento deberá incluir la piel circundante a la ampolla, teñirse con hematoxilina y eosina, y observarse con microscopio de luz (*Figura 1*). Sin embargo, el diagnóstico definitivo se realiza con microscopía electrónica que muestra la ultraestructura de la piel afectada<sup>3,5</sup> (*Figura 2*).

El mapeo de antígenos por inmunofluorescencia directa es un método rápido para la clasificación de la EA y

se basa en la incubación de la piel afectada con anticuerpos específicos y la posterior identificación del sitio de formación de la ampolla. Los anticuerpos contra membrana basal se utilizan para crear reacciones en la unión dermoepidérmica y así corroborar el diagnóstico<sup>3,7</sup> (*Cuadros 2 y 3*). Esta técnica ayuda a diferenciar la EA de otras entidades como: el lupus eritematoso ampolloso, el pfigoide del recién nacido y otras.

Desde el punto de vista genético es muy importante determinar el patrón de transmisión, ya que la clasificación y pronóstico también dependen de si la herencia es autosómica dominante o recesiva.

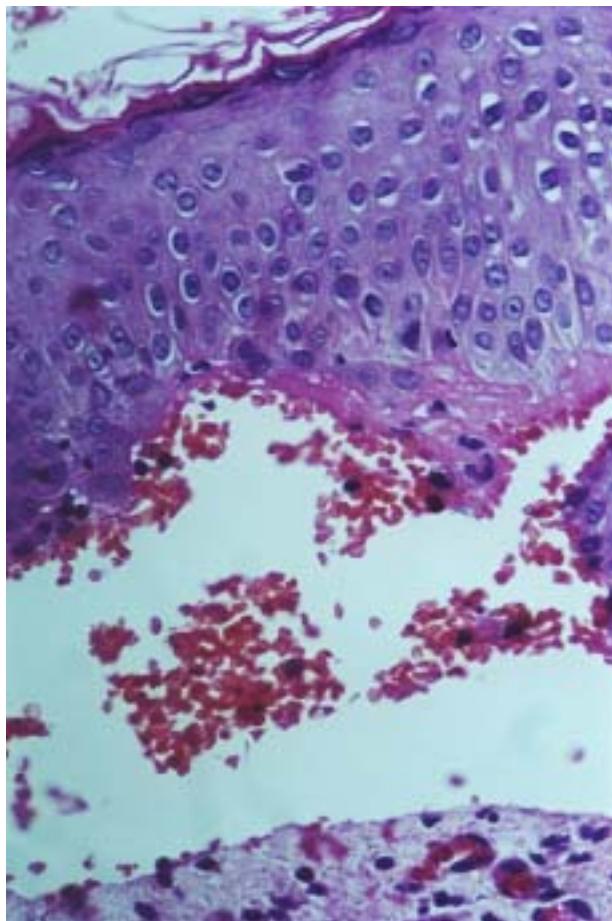
En las formas simples e intraepidérmicas, se registra predominio del patrón autosómico dominante como en: las variantes de Weber-Cockayne, de Köebner, y de Dowling Meara; pero se puede encontrar también la transmisión de tipo recesivo como en la EA asociada a distrofia muscular<sup>6,9</sup> (*Figura 3*).

En el grupo de EA de unión predomina la herencia autosómica recesiva: las variantes de Herlitz (gravis) y Mitis.

En las de tipo distrófica e intradérmica existe tanto el patrón autosómico recesivo como el dominante, en el primero se encuentra la variante Hallopeau-Siemens, en el segundo encontramos las de Cockayne-Touraine, Pansini y la Transitoria del recién nacido.<sup>2</sup>

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en un paciente que presenta ampollas y escoriaciones al nacimiento se deberá realizar con el trauma obstétrico y lesiones producidas in utero.



**Figura 1.** Piel con epidermolisis ampollosa con tinción de hema-toxilina y eosina se observa disrupción de la unión dermoepidérmica y células acantolíticas (microscopio de luz).

Durante el primer mes de vida se deben descartar sífilis congénita, impétigo ampolloso, lesiones ocasionadas por herpes virus o varicela zoster, enfermedad de Ritter e infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y, otras enfermedades hereditarias como la incontinencia pigmenti, la eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa y la mastocitosis en su variante ampollosa.

En lactantes y escolares se debe diferenciar del prurito por insectos en su variedad ampollosa, la acrodermatitis enteropática y las farmacodermias. En los adultos existe una entidad autoinmune que es indistinguible de la hereditaria. Las ampollas subepidérmicas se forman en respuesta autoinmune a la colágena tipo VII.<sup>8,10</sup>

### Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes son la infección secundaria en los sitios desepitelizados y el retraso en el

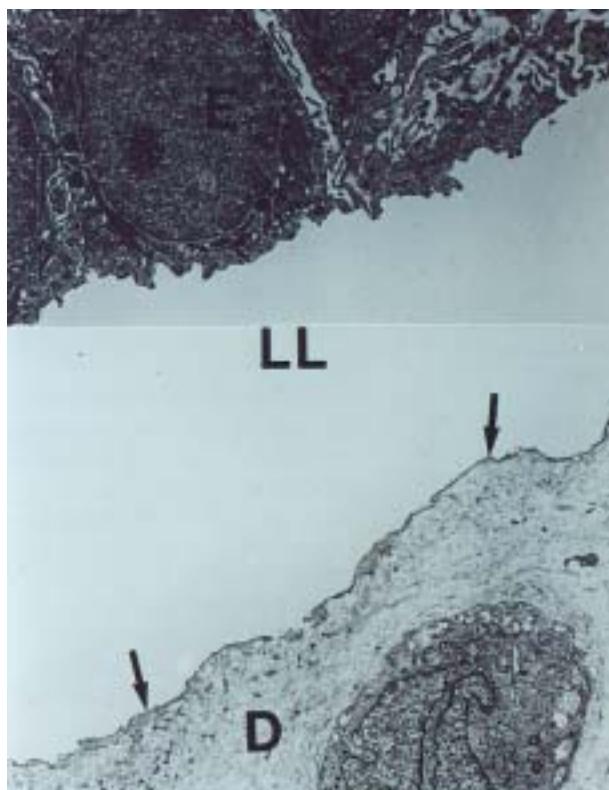
crecimiento. También pueden encontrarse anemia y alteraciones hidroelectrolíticas debido a sangrado y pérdida de líquidos a través de las áreas denudadas.

En la EA de unión puede existir atresia del piloro, estenosis esofágica, blefaritis, erosiones corneales e hidronefrosis. En casos muy severos se asocia a malnutrición, caquexia y septicemia.

La EA distrófica se asocia a perforación gastrointestinal, deformidades en manos y pies por contracturas de flexión, fusión de dedos (signo del "miten") y aparición temprana de carcinoma epidermoide cutáneo.<sup>2</sup>

### Tratamiento

No hay tratamiento curativo definitivo para estos pacientes, sin embargo, el tratamiento se debe enfocar a la prevención de traumas mecánicos y la curación de las ampollas. Es necesario que el paciente presente una buena higiene corporal y dental. Las ampollas que se encuentran tensas o en sitios que comprometen el movimiento se pueden drenar, siempre y cuando no se desepitelicen para así proteger el área lesionada.<sup>7</sup>



**Figura 2.** Estudio de microscopia electrónica de piel con epidermolisis ampollosa: se observa separación de la unión dermoepidérmica. E: epidermis, LL: lámina lúcida, D: dermis, las flechas indican la unión dermoepidérmica.

**Cuadro 2.** Anticuerpos y antígenos utilizados para el diagnóstico de epidermólisis ampollosa.

Anticuerpo	Antígeno	EA simple	EA de unión	EA distrófica dominante	EA distrófica recesiva
GB3	Laminina 5	NL*	Variable	NL*	NL*
19-DEJ-1	Filamento de anclaje	NL*	Ausente	NL*	Disminuido o ausente
C6SPG	Condroitín-6-SO <sub>4</sub> -proteoglicano	NL*	NL*	Disminuido	Ausente
KF-1	Lámina densa	NL*	NL*	Disminuido	Ausente
LH 7:2	Colágeno tipo VII	NL*	NL*	NL*	Disminuido o ausente
L3d	Colágeno tipo VII	NL*	NL*	NL*	Disminuido
AF1/AF2	Filamento de anclaje	NL*	NL*	NL*	Ausente

Fuente: Referencia 7.

La estabilización del paciente debe de incluir aporte adecuado de líquidos y electrólitos, una *dieta calórica y semilíquida*, y el tratamiento y prevención de infecciones secundarias.<sup>7</sup>

Son indispensables los vendajes protectores con vaselina u óxido de zinc y el enfriamiento de la piel, pueden llegar a ser necesarios los apósticos sustitutos de piel como el "Apigraft", el "Epifast" y el "Ortec".

Para reducir la fricción en la piel puede aplicarse glutaraldehído tópico al 5% cada tercer día. En algunos casos la difenilhidantoína a dosis de 3 mg/kg/día por vía oral y la ingestión de vitamina E a dosis altas disminuyen la formación de vesículas y permiten la rápida epitelización y cicatrización de las lesiones.

Es importante mencionar que el uso de corticosteroides está contraindicado en estos pacientes, al contrario de lo que ocurre en otras enfermedades ampollosas.<sup>11</sup>

Algunos de los medicamentos utilizados pero que no aportan beneficio, son los antimaláricos, retinoides, tetraciclinas, nitrato de plata y la ciclosporina.<sup>7</sup>

En caso de estenosis esofágica es necesario realizar dilataciones frecuentes, llegando a requerirse gastrostomía o transposición de colon.

En caso de fusión de los dedos es necesario realizar cirugía plástica para liberarlos y en las erosiones crónicas pueden ser útiles los injertos. Es importante estar alerta a la aparición temprana de carcinomas epidermoides cutáneos y realizar excisión de los tumores.

El tratamiento debe ser integral y multidisciplinario con valoración oftalmológica, urológica y gastroenterológica e incluir consejo genético y psicológico a la familia debido a la posibilidad de recurrencia de la enfermedad en otros de sus hijos.<sup>7</sup>

### Pronóstico

El pronóstico en las epidermólisis ampollosas es muy variable y depende de la severidad de la enfermedad. La

**Cuadro 3.** Localización de los antígenos en los diferentes tipos de epidermólisis ampollosa.

Tipo de EA	Antígeno penfigoide ampolloso	Laminina	Colágeno tipo VII
Simple	Base	Base	Base
De unión	Techo	Base	Base
Distrófica	Techo	Techo	Techo

Fuente: Referencia 7.



Figura 3. Se aprecian ampollas de consistencia firme y contenido hemorrágico, junto con áreas de denudación.

epidermólisis ampollosa simple es la de mejor pronóstico a largo plazo, presentando mejoría clínica con los años.<sup>9</sup> Por otro lado, la epidermólisis ampollosa de unión es la más agresiva y los enfermos frecuentemente mueren dentro de los primeros 3 años de vida.

La epidermólisis ampollosa distrófica también es de mal pronóstico, ya que los enfermos presentan deformaciones y amputaciones incapacitantes así como neoplasias malignas, falleciendo entre la segunda y la cuarta décadas de la vida.<sup>4</sup>

## Referencias

1. Bruckner-Tuderman L, Schnyder UW, Baran R. Nail changes in epidermolysis bullosa: clinical and pathogenetic considerations. *Br J Dermatol* 1995; 132: 339-44.
2. Hovnanian A, Christiano AM, Vitto J. The molecular genetics of dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1566-9.
3. Bergman R. Immunohistopathologic diagnosis of epidermolysis bullosa. *Am J of Dermatopathol* 1999; 21: 185-92.
4. Epstein EH Jr. Molecular genetics of epidermolysis bullosa. *Science* 1992; 256: 799-804.
5. Smith LT. Ultrastructural findings in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1578-84.
6. Leigh IM, Lane EB. Mutations on the genes for epidermal keratins in epidermolysis bullosa and epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1571-7.
7. Lim KK, Su WPD, McEvoy MT, Pittelkow MR. Generalized gravis junctional epidermolysis bullosa: case report, laboratory evaluation and review of recent advances. *Mayo Clinic Proc* 1996; 71: 863-8.
8. Marinkovich MP. The molecular genetics of basement membrane diseases. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1557-65.
9. Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of epidermolysis bullosa simplex. *Br J Dermatol* 2000; 142: 468-72.
10. Luke MC, Darling TN, Hsu R, Summers RM, Smith JA, Solomon BI et al. Mucosal morbidity in patients with epidermolysis bullosa acquistica. *Arch Dermatol* 1999; 135: 954-9.
11. Fine JD. Management of acquired bullous skin diseases. *N Engl J Med* 1999; 333: 1475-84.

Correspondencia:  
Dra. Adriana Miranda Gómez  
Luis Cabrera No. 603  
Colonia San Jerónimo  
C.P. 10200 México, D.F.  
Tel. 55-95-67-52  
E-mail: fammiranda@hotmail.com  
sagangaf@yahoo.com

**Chernobil y leucemia (un comentario sobre la evidencia epidemiológica).** El accidente de Chernobil puede, ciertamente, haber causado un pequeño, pero significativo, aumento de casos de leucemia en Europa. El mecanismo etiológico puede incluir una inducción de aberraciones cromosómicas en el inicio de la gestación. El incremento de riesgos en la cohorte natal expuesta, corresponde a 11 casos de más en Grecia y otros 11.4 en Alemania. La clasificación deficiente de las exposiciones y la incertidumbre en torno a la incidencia hacen que la estimación del riesgo resulte, probablemente, excesivamente baja. Indiscutiblemente, si el accidente de Chernobil ha causado casos de leucemia infantil en Europa, sería lógico esperar una mayor incidencia de otros cánceres infantiles y un aumento de malignidades en adultos, así como enfermedades no malignas en todas las edades. Sin embargo, no se ha estudiado ninguno de estos puntos de manera sistemática. (W. Hoffmann, *Eur J Public Health* 2002; 12: 72-76). Tomado de: MTA-Pediatría, Vol. XXIII, N° 8, 2002.

