

# Alteraciones corneales en un caso de epidermólisis bulosa

Ariel Prado-Serrano

## RESUMEN

Las enfermedades bulosas autoinmunes se caracterizan por la existencia de autoanticuerpos circulantes contra la membrana basal epitelial. La epidermólisis bulosa es una patología que afecta piel y mucosas en áreas de traumas menores y en la que existen autoanticuerpos dirigidos contra las regiones amino terminales de la colágena tipo VII que constituye, en gran medida, el principal componente de las zonas afectadas y determina su cuadro clínico. Asociadas a esta patología, existen alteraciones oculares de extraordinaria presentación.

Se presenta el caso de un sujeto masculino, de 19 años de edad, con diagnóstico de epidermólisis bulosa, con episodios recurrentes de fotofobia y dolor ocular severo. A la exploración se observaron lesiones bulosas bilaterales en el epitelio corneal y en la membrana de Bowman. Fue tratado con lubricantes oculares, oclusión ocular alterna, y ciclopélicos, con lo que se obtuvo mejoría sintomática.

**Palabras clave:** Córnea, epidermólisis bulosa, dermatología.

## SUMMARY

Autoimmune bullous diseases are a group of blistering diseases characterized by in vivo bound and circulating auto antibodies directed against components of the epithelia.

Epidermolysis bullosa acquisita is a blistering disease of the skin and mucous membranes affecting primarily the trauma-prone areas. The patient auto antibodies recognize the amino-terminal, non collagenous domain of type VII collagen, which is the major component of anchoring fibrils.

The ocular involvement is hardly found but the present paper reports a case of 19 year-old boy with ocular involvement of the epidermolysis bullosa. He showed a ring-like configuration of fine bullous lesions in the mid periphery bilaterally at the level of deep corneal epithelium superficial to Bowman's membrane. Clinical symptoms when some of his bullae ruptured through the corneal epithelial surface included photophobia and severe ocular pain. After several recurrent subsequent episodes with similar clinical manifestations, topical lubricants, cycloplegic agents and patching have been prescribed with regular symptomatic relief.

**Key words:** Cornea, epidermolysis bullosa, dermatology.

## INTRODUCCIÓN

La epidermólisis bulosa es una entidad crónica cuya incidencia aproximada es de 0.2 nuevos casos por millón de individuos, sin predominio de sexo o raza, asociada al HLA-DRB1. Está clasificada en el grupo de patologías ampulosas y se caracteriza por la existencia de autoanticuerpos IgG dirigidos contra la región amino-terminal de la colágena tipo VII que da estructura a la membrana basal epitelial de ciertos tejidos (1).

Clínicamente se caracteriza por afectar áreas dérmicas extensoras como las regiones dorsales de las manos, codos, rodillas y talones en las que existe fragilidad y formación de ampollas no inflamatorias o erosiones recurrentes que curan y forman cicatrices. Este cuadro semeja las formas distróficas de la epidermólisis bulosa infantil y la porfiria cutánea tardía en el adulto (2). A pesar de involucrar frecuentemente membranas mucosas, la alteración generalmente es leve y se limita a la mucosa oral (1, 2).

Las lesiones oculares hasta ahora documentadas son conjuntivitis, formación de simblefarón, bolas subepiteliales en córnea (3), queratitis, perforación y opacidades de esta estructura (4, 5). Se han reportado igualmente edema del trabéculo, iris, cuerpo ciliar y nervio óptico, junto con des-

prendimiento de retina. Es posible que estas alteraciones sean debidas a la acumulación focal de enzimas proteolíticas del tipo de las colagenasas (6).

El presente trabajo describe el caso de un sujeto con antecedentes de epidermólisis bulosa simple en su madre, diagnosticado también con esta patología, y quien clínicamente mostró alteraciones corneales bilaterales crónicas en forma recurrente y quien ha sido tratado con terapéutica tópica mejorado su sintomatología.

## REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 19 años de edad quien acudió a la consulta externa del servicio de Oftalmología del Hospital General de México manifestando, en su padecimiento actual, fotofobia y dolor severo de 18 horas de evolución en ambos ojos.

En sus antecedentes personales patológicos se encontró dermatopatía desde la etapa neonatal, consistente en lesiones ampulosas que contenían material líquido, localizadas en las extremidades, cara y cadera, desarrollándose posteriormente en las palmas y las rodillas, desapareciendo en forma espontánea sin ocasionar cicatrización. Dicha sintomatología ha permanecido por 8 años, por lo que fue valorado en el servicio de Dermatología de este Hospital General realizándose el diagnóstico de epidermólisis bulosa simple, que también padecían su madre y su abuela materna.

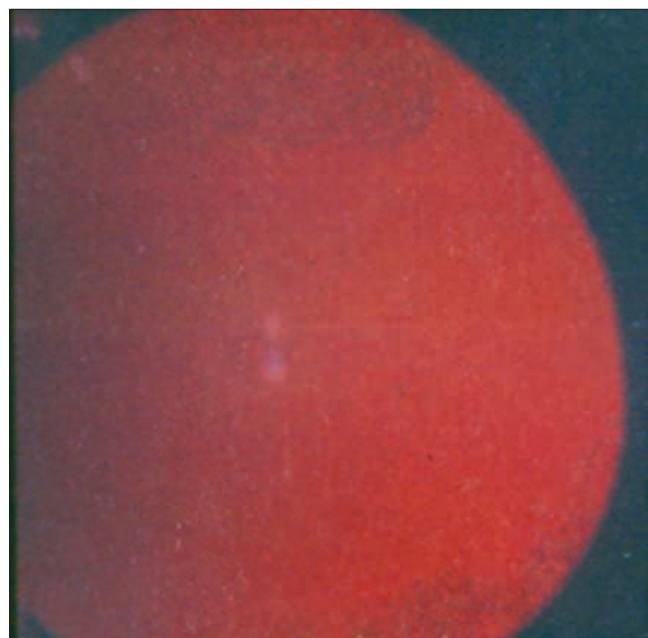
En el interrogatorio dirigido a la esfera ocular refirió el antecedente de blefaroconjuntivitis crónica de presentación intermitente por varios años con respuesta mala a regular a la terapéutica antibiótica múltiple. A la edad de 15 años acudió a un centro oftalmológico donde le encontraron lesiones corneales (no determinadas) en ambos ojos por lo que le prescribieron lubricantes oculares, los que utilizó obteniendo mejoría sintomática.

En la exploración física ocular se encontró agudeza visual de 20/25 en ambos ojos y TIO 15 en OD y 16 en OI. A la biomicroscopia del segmento anterior fue evidente la hiperemia de la conjuntiva bulbar (+), córnea con lesiones quísticas muy pequeñas localizadas a nivel epitelial, en forma de anillo radial, que abarcaban un tercio del diámetro corneal, sin defectos de tinción (fig. 1). Coexistiendo con las anteriores, y mediante tinción con fluoresceína, se pusieron de manifiesto alteraciones epiteliales punteadas por arriba de la superficie antes descrita (fig. 2), más abundantes en el ojo derecho que en el izquierdo (mayores en área que las lesiones correspondientes a queratitis superficial que daban la impresión de ser lesiones bulosas rotas hacia la superficie anterior), así como infiltrados estromales difusos inferiores en ambos ojos. El resto de las estructuras del segmento anterior y del polo posterior fueron normales.

Se prescribió oclusión, cicloplégicos y lubricantes tópicos, con lo que se obtuvo mejoría sintomática, aunque el cuadro ocular ha repetido en varias ocasiones, respondiendo regularmente al tratamiento tópico descrito y permane-



**Fig. 1.** Imagen biomicroscópica tomada en la etapa aguda en la que se observan algunos reflejos por defectos en la superficie epitelial y lesiones intraepiteliales a la derecha del haz lumínoso.



**Fig. 2.** Imagen biomicroscópica por retroiluminación del mismo paciente en que se observa la distribución superior e inferior de dichas lesiones en el ojo izquierdo.

ciendo bajo control periódico en el servicio de Dermatología de este Hospital General.

## DISCUSIÓN

Existen pocos reportes de casos con diagnóstico de epidermólisis bulosa y queratopatía y quizás éste sea uno de los primeros casos descritos en la literatura mexicana. Esto

probablemente se deba, en parte, a la escasa sintomatología, y a que los signos oculares fácilmente pueden pasar inadvertidos e, incluso, ser substituidos por otros, poniendo en evidencia, una vez más, la importancia de una adecuada semiología y exploración clínica.

Esta enfermedad inflamatoria adquirida de tipo autoinmune se clasifica en el grupo de enfermedades ampulosas subdérmicas caracterizadas por la existencia de autoanticuerpos IgG contra la colágena tipo VII y, aunque predominantemente afecta los epitelios de mucosas, en forma similar al pénfigo cicatrizal, el ojo también se ve involucrado, aunque la función visual raramente se modifica.

En los sujetos en los que existe predominio de IgA, esta alteración es aún mayor, como también lo es la poca respuesta terapéutica (7).

Se han observado manifestaciones conjuntivales y corneales en la dermatosis dermolítica bulosa y en la epidermatosis bulosa hereditaria que son subgrupos de la epidermólisis bulosa, siendo la alteración ocular paralela a la dérmica. Aurora y cols. (8) mencionan algunos hallazgos en material de autopsia, obtenido de un producto de la gestación por consanguinidad quien desarrolló epidermólisis bulosa hereditaria con cambios corneales edematosos, así como otras manifestaciones en úvea, trabéculo, cristalino, papila y epitelio pigmentado de la retina. Forgacs y Franceschetti (9) reportan el caso de una niña de 1.5 años de edad, que desarrolló dermatitis dermolítica bulosa sin un subtipo específico, en la que se observaron múltiples lesiones granulares o nubéculas localizadas en epitelio y membrana de Bowman que, al ser estudiadas por histopatología, mostraron un fenómeno de vacuolización de células basales y disociación celular en el estroma.

En una muestra poblacional de 181 pacientes pediátricos con epidermólisis bulosa, se encontraron manifestaciones oftalmológicas, con sus diferentes subtipos, en 12% de los sujetos afectados, siendo las más frecuentes, queratopatía, ectropión, bulas palmeras y el simblefarón (10). Se concluyó que, aunque frecuentes, la incidencia de complicaciones oculares varía con los diferentes subtipos de esta patología. Otra serie reporta que la patología corneal tiene una incidencia de hasta 75% (6).

En el presente caso, la función visual no se encontraba alterada, relacionándose la sintomatología recurrente a las ampollas corneales que, al romperse, ocasionaban la mejoría sintomática. La apariencia biomicroscópica fue determinada por las lesiones en la membrana basal epitelial de la córnea (el análogo embrionario de las células basales de la epidermis), siendo característica dérmica también de la epidermólisis bulosa simple, la desintegración de la membrana basal.

Otros trabajos reportan la existencia de blefaritis, conjuntivitis, formación de pseudomembranas, queratitis bulosa y ampollas subepiteliales, con la consecuente erosión y formación de úlceras, opacidades corneales y hasta perforación si se asocia a patología escleral (11). Por otra parte, también se han reportado cambios palmeras, conjuntivales

y corneales en la forma recesiva o distrófica de la enfermedad (12, 13) y que no fueron encontrados en el sujeto de estudio.

El diagnóstico definitivo se lleva a cabo por inmunomicroscopia método por el cual es posible observar ampollas subepidérmicas con dermis intacta, además de un escaso infiltrado dérmico compuesto por células mononucleares y neutrófilos (1). El diagnóstico puede complementarse con la titulación de porfirina en orina, siendo aconsejable determinar anticuerpos antinucleares para excluir porfiria cutánea o la forma bulosa del lupus eritematoso, que también cursa con autoanticuerpos dirigidos contra la colágena tipo VII (1, 12, 13).

Por inmunofluorescencia directa es posible observar depósitos inmunes de IgG en la membrana basal de epitelios de piel y mucosas, pudiéndose detectar complemento, IgM e IgA. Mediante inmunofluorescencia indirecta, en ocasiones es factible cuantificar títulos de autoanticuerpos contra membrana basal. La determinación de anticuerpos anticolágena VII por ELISA, utilizando fusión de proteínas a las diferentes regiones no colágenas de la colágena tipo VII, ha sido utilizada experimentalmente con una sensibilidad cercana a 90% (1, 13).

La evolución de este padecimiento es insidiosa y generalmente resistente al tratamiento. Las opciones terapéuticas enfocadas a disminuir la sintomatología son oclusión temporal, lubricación y utilización tópica de ciclopíjicos, como se hizo en el caso presentado y con lo que se obtuvo una mejoría significativa.

Se han usado fármacos inmunosupresores como esteroides sistémicos, prednisona, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexate y azatioprina con resultados variables (13, 14). Otros grupos de fármacos antiinflamatorios como la dapsona, la sulfapiridina y la colchicina parecen ser medianamente efectivos, disminuyendo el proceso inflamatorio por su efecto antineutrófilo. También se han utilizado recubrimientos conjuntivales en combinación con la administración sistémica de colchicina (15) y fotoquimioterapia extracorpórea que, aparentemente, cura las lesiones cuando otro tipo de tratamiento no ha sido satisfactorio. La administración intravenosa de inmunoglobulinas ha probado ser efectiva en dos casos, aunque se administró en conjunto con otros fármacos inmunomoduladores.

Las enfermedades autoinmunes subepiteliales ampulosas con alteraciones oculares, cuyo ejemplo es la epidermólisis bulosa, requieren de un diagnóstico y de un tratamiento multidisciplinario que involucren al dermatólogo, al oftalmólogo y al inmunólogo.

Los criterios para su diagnóstico incluyen el cuadro clínico, histopatología e inmunofluorescencia, aunque dado lo raro de su presentación y la escasez de medios diagnósticos en el ámbito de salud mexicano, es posible que, por lo menos en la esfera ocular, este tipo de alteraciones sean subdiagnosticadas con relativa frecuencia, por lo que su conocimiento por el oftalmólogo es importante con el fin de sospechar las alteraciones oculares e iniciar el tratamiento adecuado de esta interesante y poco frecuente entidad.

## REFERENCIAS

1. Caux F, Giudice G, Diaz L, Fairley J: Autoimmune subepithelial blistering diseases with ocular involvement. Immunology and allergy clinics of North America. 1999; 17:139-154.
2. Tong L, Hodkins R, Denyer J y cols: The eye in epidermolysis bullosa. Br J Ophthalmol 1999; 83:323-326.
3. Bauer J, Schaeppi H, Metze D y cols: Ocular involvement in IgA epidermolysis bullosa acquisita. Br J Dermatol 1999; 141:887-892.
4. Dantas P, Nishiwaki D, Seguin M, Cursino J: Bilateral corneal involvement in epidermolysis bullosa acquisita. Cornea 2001; 20:664-667.
5. Aclimandos W: Corneal perforation as a complication of epidermolysis bullosa acquisita. Eye 1995; 9:633-636.
6. Deplus S, Bremond-Gigac D, Blanchet-Bardon C y cols: Revue des complications ophthalmologiques des epidermolyses bulleuses hereditaires. A propos de 40 cas. J Fr Ophthalmol 1999; 22:760-765.
7. Luke C, Darling T, Hsu R y cols: Mucosal morbidity with epidermolysis bullosa acquisita. Arch Dermatol 1999; 135: 954-959.
8. Aurora A, Madhavan M, Rao S: Ocular changes in epidermolysis bullosa letalis. Am J Ophthalmol 1975; 79:464-469.
9. Forgacs J, Franceschetti A: A histologic aspect of corneal changes; due to hereditary, metabolic and cutaneous affections. Am J Ophthalmol 1959; 47:191-202.
10. Bernard P, Vailant L, Labeille B y cols: Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin disease in three french regions. Arch Dermatol 1995; 131:48-55.
11. Bernauer W, Broadway D, Wrigth P: Chronic progressive conjunctival cicatrization. Eye 1993; 7:371-378.
12. Bloching M, Dippel E, Jonanovic S: Manifestation of epidermolysis bullosa acquisita (EBA) in the ENT area. HNO 1999; 47:497-501.
13. Borradori L, Caldwell J, Briggaman R: Passive transfer of autoantibodies from a patient with mutilating epidermolysis bullosa acquisita induces specific alterations in the skin of neonatal mice. Arch Dermatol 1995; 131:590-595.
14. Bernard P, Prost C, Aucouturier N y cols: The subclass distribution of IgG autoantibodies in cicatricial pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. J Invest Dermatol 1991; 97:259-263.
15. Cámara A, Becherel P, Bussel A: Epydermolyse bulleuse acquise résistante avec atteinte oculaire severe: succès de la photochimio-therapie extracorporelle. Ann Dermatol Venerol 1999; 126:612-615.

**Cita histórica:**

En 1975 aparece el primer reporte de queratitis por Acanthamoeba, [Jones DV, Visvesvara GS, Robinson NM: *Acanthamoeba polyphaga keratitis and Acanthamoeba uveitis associated with fatal meningoencephalitis*. Trans Ophthalmol Soc UK 95:221, 1975] y no es, sino 10 años después, que se reporta la queratitis por Acanthamoeba en usuarios de lentes de contacto. [Moore MB, McCulley JP, Luckenbach MD et al: *Acanthamoeba keratitis associated with soft contact lenses*. Am J Ophthalmol 100:396, 1985.]