

MONOGRAFIA

Actualización en EPIDERMOLISIS AMPOLLOSA

GENERALIDADES, FORMAS CLINICAS Y
ABORDAJE TERAPEUTICO.

Ana María Abréu Vélez
Stella Prada de Castañeda

RESUMEN

las epidermolisis ampollosas (EA) pertenecen al grupo de enfermedades ampollosas cutáneas y son de índole congénita, a excepción de la epidermolisis ampollosa adquirida, la cual se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el nc1, dominio del colágeno tipo VII. Las EA, en general, se caracterizan por presencia de ampollas cutáneas y en mucosas, principalmente oral y esofágica y asociación con manifestaciones extracutáneas. La clasificación de las EA congénitas ha llevado a confusión, debido al número amplio de entidades clínicas descritas (hasta el momento más de 20), así como a la complejidad molecular de sus variantes. En la actualidad se han detectado más de 10 genes con más de 300 mutaciones, asociados con diferentes variantes de EA, lo cual ha contribuido al conocimiento de la complejidad de la zona de la membrana basal. La terapia génica parece ser el arma terapéutica de un futuro cercano.

Abreviaturas:

EA, epidermolisis ampollosa; EAS, epidermolisis ampollosa simple; EAD, epidermolisis ampollosa distrófica; EAJ, epidermolisis ampollosa juntural; AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; EME, electrón microscopía electrónica; ACM, anticuerpos monoclonales.

Palabras claves: epidermolisis ampollosa, zona de la membrana basal.

INTRODUCCION

Las epidermolisis ampollosas (EA) pertenecen al grupo de enfermedades ampollosas cutáneas, también denominadas enfermedades mecano-ampollosas y son genodermatosis¹. Las enfermedades ampollosas se dividen en tres tipos:

1) Defectos congénitos (autosómico dominante o recesivo). 2) Desórdenes de índole inmunológica. 3) Desórdenes de etiología infecciosa y de etiología desconocida.² Las epidermolisis ampollosas son de índole congénita,³ a excepción de la epidermolisis ampollosa adquirida, la cual se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el NC1, dominio del colágeno tipo VII.⁴ Las EA, en general, se caracterizan por la presencia de ampollas cutáneas y en mucosas, principalmente oral y esofágica, y su asociación con manifestaciones extracutáneas. Las ampollas pueden surgir ante un trauma mínimo o en forma espontánea, y estas características pueden ser aplicables a todo el grupo.⁵ La clasificación de las EA congénitas ha llevado a confusión, debido al amplio número de entidades clínicas descritas (hasta el momento más de 20), así como a la diversidad de sus nombres y a la complejidad molecular de sus variantes. En la actualidad la clasificación está basada en las manifestaciones clínicas, en el nivel ultramicroscópico de las ampollas y por mapeo inmunológico de epitopes. Se han detectado más de 10 genes con más de 300 mutaciones asociados con diferentes variantes de EA, lo cual ha contribuido al conocimiento de la complejidad de la zona de la membrana basal. El estudio de las diferentes mutaciones ha permitido entender mejor cada una de las manifestaciones clínicas de los afectados.

A continuación se describen los tipos de epidermolisis reconocidos en la actualidad: 1) Simple: en este tipo de entidad la ampolla se caracteriza por estar localizada en las células de la capa basal o suprabasal. 2) De unión o juntural: se caracteriza por la presencia de la ampolla dentro de la unión dermo-epidérmica, principalmente en la lámina lúcida de la zona de la membrana basal (ZMB) de la piel. 3) Tipo distrófico. En esta clase, las ampollas se

Ana María Abréu Vélez, Stella Prada de Castañeda, Profesoras Sección de Dermatología, Medicina Interna, calle 64 con carrera 52D, Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia, Sur América. Teléfono: 263 7667, Fax 2633559, e-mail: fmontoya@carios.udea.edu.co Auspiciado por el Dr. Alberto Uribe, Decano Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Correspondencia Dra. Ana María Abréu Vélez, Sección de Dermatología, Medicina Interna, calle 64 con carrera 52D, Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia, Sur América. Teléfono: 2637667, Fax 2633559, e-mail: fmontoya@carios.udea.edu. Company

encuentran en la sub-lámina densa de la ZMB localizadas en la parte superior de las papilas dérmicas de las fibrillas de anclaje. En esta variante predominan las formas cicatrizantes. Cada uno de los subtipos anteriores se puede subdividir, como se describe adelante.

Para llegar al diagnóstico de estas entidades se requiere una historia completa, que incluya parámetros como la edad de inicio de la enfermedad, localización de las ampollas, posibles factores desencadenantes como drogas, sol, trauma, coexistencia de prurito, compromiso de mucosas; historia familiar de patologías similares y, además, etnia perteneciente.⁸ El examen físico debe incluir piel y mucosas, con sus características clínicas, tamaño de las ampollas, presencia de costras, atrofia y milium. Lo anterior es común en las enfermedades cuyo compromiso microscópico está por debajo de la sub-lámina densa.⁷ Los compromisos dental y ungueal también deben ser anotados.

I. Epidermolisis ampollosa simple (EAS).

En este grupo el defecto primario puede heredarse en forma dominante o recesiva, con mutaciones en la queratina 5 y/o 14.⁸⁻¹⁰ En la actualidad se cuenta con modelos murinos transgénicos que poseen alelos nulos, homocigotes que poseen la mutación en el gen que codifica para las queratinas 5 y 14.⁹ Clínicamente estos ratones presentan la enfermedad que asemeja a la humana. Evidencia también que otras moléculas intra-citoplasmáticas que unen estos filamentos de queratina, como son el antígeno del penfigoide ampolloso (BP 230) y otro autoantígeno de la zona de la membrana basal denominado HDI, pueden poseer también algún tipo de anomalía, aunque todavía no ha sido demostrada. Se conoce en la actualidad una variante con presencia de distrofia muscular tardía en la cual, por medio de tinción de inmunohistoquímica utilizando un anticuerpo monoclonal denominado HD12I, demostró defectos en la proteína plectina.

EAS, A) variante Koebner.

El modo de herencia es autosómico dominante (AD); generalmente se manifiesta desde el nacimiento, o dentro de las primeras semanas de vida. Si las ampollas se presentaron antes del nacimiento pueden dejar cicatrices; en caso

contrario, no. Las áreas acrales y flexoras son las más afectadas, pero el compromiso puede llegar a ser generalizado. Puede existir hiperqueratosis palmo-plantar leve. En mujeres, después de la pubertad tiende a la mejoría. La enfermedad se exagera con el clima cálido y la coexistencia de hiperhidrosis en los pies; las sobreinfecciones bacterianas se observan con frecuencia.⁸⁻¹⁰ Existen una serie de hallazgos extracutáneos como son anomalías dentarias, afección transitoria de uñas y compromiso de las mucosas nasofaríngeas, los cuales tienden a agravarse con los años y ocasionalmente puede existir compromiso ocular como miopía magna.⁸⁻¹¹ Por histopatología, usando la tinción de rutina de hematoxilina eosina (H & E), se revela citolisis de la membrana basal con leve disqueratosis.

EAS, B) variante Weber-Cockayne.

Esta entidad es AD, y se caracteriza por la presencia de ampollas en zonas de trauma fuerte, principalmente palmoplantares. El inicio de la enfermedad es generalmente tardío.⁹⁻¹¹ La presencia de hiperhidrosis en los pies es común, lo mismo que la hiperqueratosis leve palmo-plantar.

EAS, C) variante Dowling Meara (Herpetiformis):

Su herencia es AD, y se caracteriza por la presencia de ampollas y erosiones, las cuales inician en el nacimiento o posteriormente.⁸⁻¹⁰ Las áreas acrales son las más comprometidas, aunque puede afectar cualquier sitio; la presencia de quistes de milium es común al cicatrizar, y en algunas ocasiones puede existir atrofia cutánea. Se caracteriza por una prominente hiperqueratosis palmo-plantar y puede existir compromiso ungueal que tiende a mejorar después de la pubertad, así como el cuadro en general.⁸⁻¹¹ La presencia de ampollas orales es común, incluyendo el esófago, produciendo gran expectoración. Las contracturas flexurales son comunes y ocasionalmente puede coexistir anodoncia y presencia de dientes de leche al nacer.⁸

EAS, D) variante con hipopigmentación moteada.

Su herencia es AD y se caracteriza por la presencia de grandes ampollas, algunas veces

con un patrón herpetiforme o anular; las extremidades son especialmente afectadas y se inicia después del nacimiento. No existen cicatrices, y es evidente la mejoría de las ampollas después de episodios febriles. En la infancia tardía las lesiones ampollas mejoran; sin embargo, la presencia de hiperpigmentación, o incluso hipopigmentación, es evidente, y es común la presencia de lesiones hiperqueratósicas acrales. En muchas ocasiones la hiperpigmentación moteada¹³ puede ser aparente, incluso en la infancia temprana, especialmente en el cuello, muslos, abdomen y parte interna de los antebrazos. La onicolisis distal, el engrosamiento y la curvatura de las uñas son hallazgos comunes. En algunas ocasiones las uñas se pierden a repetición y en los pies pueden permanecer distróficas.⁸⁻¹¹ La presencia de hiperqueratosis punctata palmoplantar es común y este hallazgo ayuda al diagnóstico. Las ampollas en la cavidad oral aparecen con frecuencia durante el período neonatal y los individuos comúnmente presentan caries.

EAS, E) variante tipo síndrome de Kallin.

Se hereda en forma AR y se caracteriza por la presencia de ampollas palmo-plantares, las cuales se hacen evidentes después de los tres meses hasta el año de vida; la presencia de alopecia no cicatrizal es común, el cabello es quebradizo y hay engrosamiento y curvatura de las uñas. Es frecuente la pérdida de la audición, la miopía y las ampollas sanan sin cicatrices.¹⁴ La H & E revela ampollas intra-epidérmicas.

EAS, F) variante de Onga.

Se hereda en forma AD y se caracteriza por ampollas generalizadas y maceración cutánea en respuesta al trauma, especialmente en la región palmo-plantar. Es característica la presencia de onicogriposis.⁸⁻¹¹

EAS, G) variante tipo Bart.

Tiene un patrón de herencia AD y se caracteriza por la presencia de grandes erosiones desde el nacimiento, las cuales dejan cicatrices finas. Cuando las ampollas se presentan después del nacimiento, tienden a ser generalizadas y al sanar dejan cicatrices. Las uñas son distróficas y con frecuencia puede existir ausencia congénita de la

piel de las extremidades, siendo ésta la clave del diagnóstico. La mucosa oral se encuentra frecuentemente afectada. Las ampollas son generalmente basales, pero en algunas ocasiones también se encuentran en la epidermis.

EAS, H) variante Mendes Costa.

Se hereda ligada al cromosoma X en forma recesiva. Se caracteriza por la presencia de ampollas, que pueden ser inducidas o no por el trauma en los primeros dos años de vida. La alopecia cicatrizal es común, lo mismo que la hiperpigmentación reticulada y la presencia de atrofia en la cara y/o extremidades. La microcefalia puede acompañar esta enfermedad.

EAS, I) variedad fetal.

Se hereda de manera AR y se caracteriza por la presencia de erosiones cutáneas desde el nacimiento. Desde muy corta edad son frecuentes las ampollas inducidas por trauma en manos y pies, que pueden generalizarse. En la infancia tardía, las ampollas se circunscriben a las áreas acrales. Al cicatrizar, dejan quistes de milium con atrofia, incluso acompañada de distrofia ungueal. Los dientes son normales, y es común la presencia de úlceras anales y anemia. Se asocia con miastenia gravis congénita y con distrofia muscular. Prevalece el retardo pondoestatural y la muerte puede sobrevenir dentro de los primeros dos años, sin que exista un diagnóstico claro.

II. Epidermolisis ampollosa juntural (EAJ).

En este tipo de anomalía las ampollas se presentan desde el nacimiento. Existe ausencia o reducción de laminina 5 en la piel y otros órganos, especialmente en individuos afectados por la forma letal (Herlitz).¹⁵ Esto se ha demostrado por el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra laminina 5 (K 140, GB3 y 46). La laminina 5 también es denominada como epiligrina, kalinina y niceína.¹⁶ Se han detectado mutaciones estructurales en un gen que codifica para laminina 5 denominado LAMB3.¹⁷⁻²⁰ En otros pacientes se ha detectado ausencia de una proteína trimérica llamada unceína. Por medio de un acm denominado 19DEJ-1, dirigido contra la unceína, se ha podido detectar la alteración.²¹⁻²⁵ El gen que

codifica para una molécula presente en los filamentos de anclaje, denominado LAD-1, y que ha sido identificado utilizando un anticuerpo monoclonal (acm) 123 parece tener un defecto. No se conoce si esta anomalía es secundaria a la mutación del gen que codifica para laminina 5 o es concomitante. Otras mutaciones simultáneas han sido descritas en el gen que codifica para la subunidad de $\alpha 6\beta 4$ integrina en la forma juncional asociada con atresia pilórica y/o duodenal. La mutación se debe a la terminación prematura en los codones y a la ausencia de la proteína correspondiente. En la actualidad se reconocen más de seis fenotipos clínicos, con diferentes mutaciones en esta subvariedad de EB EAJ, con atresia esofágica y/o duodenal. La histología con H & E muestra separación de la piel a nivel dermo-epidérmica. La EM revela ampollas en la lámina lúcida y los hemidesmosomas se observan hipoplásicos o reducidos en número. En general esta condición es letal en el período perinatal.²¹⁻²⁴

EAJ A) Gravis (enfermedad de Herlitz).

AR; generalmente se presentan ampollas y erosiones profundas, congénitas, especialmente en áreas acrales. Hay compromiso de mucosa oral, vaginal, esofágica, anal, faríngea, lo mismo que atresia pilórica. El compromiso ocular, vesical, uretral, hidronefrosis así como distrofia dental son prevalentes.¹⁵ La onicolisis y la pérdida ungueal pueden ser definitivas. Esta entidad frecuentemente es letal durante el período después del nacimiento.¹⁵ Al cicatrizar las lesiones generalmente dejan atrofia y son comunes las lesiones vegetantes especialmente en la región perioral. Son característicos el retardo en el crecimiento pondo-estatural, la anemia y la muerte temprana (antes de la infancia tardía). Hasta el momento se han detectado mutaciones en tres genes que codifican para subunidades de laminina 5, específicamente para las subunidades ($\alpha 3, \beta 3$ y $\gamma 2$.)

EAJ B) Generalizada atrófica benigna (GABES).

AR; se caracteriza por ampollas generalizadas, así como erosiones que pueden ir mejorando, pérdida del cabello en algunos casos y distrofia ungueal, incluso con pérdida eventual de las uñas. Al cicatrizar, la atrofia es común, lo mismo que el compromiso de las mucosas y cambios pigmentarios. Los ojos, la vejiga, la uretra, la

laringe y los riñones son menos afectados.¹⁷⁻²⁰ Los dientes son distróficos y la estatura y el peso tienden a ser normales; la sobrevida puede ser normal o levemente acortada. La enfermedad es causada por mutaciones en los genes que codifican para el antígeno de penfigoide ampolloso de 180 kDa (BP 180), detectando la presencia de terminación prematura en los codones, ya sea por pequeñas deleciones o por inserciones en el gen.

EAJ C) Localizada.

AR. se presentan ampollas en manos, pies y algunas veces pretibiales; las uñas generalmente están comprometidas y se pueden llegar a perder. El crecimiento es normal, la mucosa oral y nasal puede estar moderadamente comprometida y los dientes son distróficos.¹⁷⁻²⁰

EAJ D) Cicatricial.

AR; hay compromiso generalizado principalmente en las manos y los pies, cicatrices y la presencia de sindactilia y contracturas. La pérdida ungueal temprana y la alopecia cicatrizal son prevalentes. Pueden existir estenosis nasal, ampollas orales, dientes displásicos, compromiso esofágico, laringeo y anemia. Ocasionalmente los riñones pueden afectarse, así como los ojos.¹⁷⁻²⁰ La sobrevida es incierta y algunos pacientes pueden alcanzar la vida adulta.

EAJ E) inversa.

AR; con ampollas y lesiones vegetantes, especialmente en axilas y pliegues desde el nacimiento. Las lesiones sanan dejando una atrofia leve y algunas con pápulas localizadas o con hipopigmentación. El compromiso ungueal es frecuente, así como erosiones córneas y leve compromiso en mucosas oral, anal, faríngea y esofágica.^{17,19}

EAJ F) Progresiva o Neurotrópica.

AR; a diferencia de las anteriores, se manifiesta desde los 5 a 8 años, tiempo en el cual la distrofia ungueal es clara. Posteriormente puede ocurrir compromiso palmo-plantar y la cicatrización puede dejar atrofia en estas zonas y en codos y rodillas. Es común el compromiso oral con atrofia de las papilas linguales, así como también leve

contracción de los dedos e hipoacusia.¹⁷⁻²⁰ La EME revela ampollas en la ZMB, en donde se aprecia depósito de un material amorfo.²⁶

III. Epidermolisis ampollosa distrófica (EBD).

Esta entidad se caracteriza por alteración en las fibrillas de anclaje, que pueden estar morfológicamente alteradas, reducidas en número o ausentes. Hasta el momento se han detectado más de 100 distintas mutaciones en el gen que codifica para el colágeno VII (Col7A1), que es el mayor componente de las fibrillas de anclaje. Esto se ha demostrado por medio del uso de acm AF1, AF2, LH7: 2,L3d, np185, np32 y tinciones de inmunofluorescencia. Existen dos tipos de EB: uno recesivo y otro dominante. El tipo recesivo se denomina Hallopeau-Siemens y es la más severa de estas formas. En los tipos dominantes puede existir ausencia o reducción del colágeno, y la mutación primordial consiste en una sustitución de glicina en el colágeno VII, lo cual conlleva a una forma de herencia dominante por la interferencia dominante negativa. Clínicamente suele ser más leve que la variante Hallopeau-Siemens. La histopatología revela ampollas debajo de la zona de la membrana basal y la EME revela normalidad en las fibrillas de anclaje en las zonas no afectadas. En la actualidad se conocen múltiples mutaciones en familias del colágeno tipo 7A1.^{26,27}

IV. EADA) Cockaine-Touraine.

Se hereda en forma AD con presencia de ampollas acrales, e incluso generalizadas, desde el nacimiento o en la infancia temprana. El compromiso de mucosa oral puede verse, lo mismo que el esofágico, el cual puede llevar a estenosis de ésta. Los dientes pueden variar desde normales hasta distróficos, y la presencia de queratitis no es rara. Las uñas pueden estar comprometidas. La microscopía de luz revela presencia de ampollas debajo de la ZMB y por EME se aprecia disminución de las fibrillas de anclaje.²⁸

EAD B) Minimus.

Se hereda en forma AD y se caracteriza por ampollas leves en forma generalizada, en la infancia temprana, y en la infancia tardía son comunes leves ampollas acrales. La distrofia

ungueal de las uñas de las manos puede ser el único remanente de la enfermedad en la edad adulta.²⁹ Clínicamente puede ser indistinguible de la variedad de EBD dominantes. No existen manifestaciones extracutáneas.

EAD C) Pretibial.

AD, se presenta con ampollas de predominio pretibial y con presencia de cicatrices atróficas; algunas veces el dorso del pie también está comprometido. La mucosa oral puede mostrar mínimas ampollas y los dientes en general se ven sin compromiso.²⁹

EAD D) Alba papuloidea o variedad de Pasmir.

AD, se caracteriza por ampollas generalizadas con erosiones desde el nacimiento, las cuales se circunscriben ulteriormente en zonas acrales. Existen placas y pápulas en el sitio de la cicatrización. En general, en estos sitios la piel es hipopigmentada y puede existir compromiso ungueal en los pies. Las mucosas pueden estar levemente afectadas y los dientes son normales.²⁸

EAD E) Hallopeau-Siemens (Gravis).

AR, con ampollas y erosiones desde el nacimiento que dejan cicatriz y marcada cicatrización e incluso deformidad en las manos, sindactilia en los pies, distrofia y pérdida ungueal y presencia de carcinomas espinocelulares. Pueden existir lesiones albo-papuloideas, lo mismo que subvariantes leves con compromiso centripeto; las mucosas oral, anal, vaginal y esofágica son frecuentemente afectadas. Son comunes la presencia de queratitis y compromiso ocular. Son característicos la anemia, el retardo en el crecimiento pondo-estatural y corta expectativa de vida. La histopatología revela ampollas debajo de la ZMB, y la EME muestra ausencia en las fibrillas de anclaje de los sitios afectados y, en los respetados, se aprecian pobremente diferenciadas.^{27,28}

Las mutaciones más comúnmente asociadas con esta variante consisten en pequeñas inserciones, deleciones y errores que conllevan a la aparición de codones de terminación prematura. Por microscopía electrónica de transmisión se aprecia

ausencia de colágeno tipo VII.

EAD F) Inversa.

AR: se caracteriza por ampollas y erosiones desde el nacimiento, con fragilidad cutánea, especialmente en axilas, pliegues, inframamarias, cuello y cambios ungueales. La alopecia cicatrizal es común lo mismo que la presencia de quistes de milium. Las mucosas orales y esofágicas pueden estar severamente comprometidas y esto se da en forma paralela al compromiso cutáneo. La lengua generalmente se encuentra unida al piso de la boca y es común la queratitis con compromiso ocular. Los dientes tienden a ser distróficos, y pueden verse anomalías en el mentón. La histopatología revela ampollas debajo de la ZMB, y la EME revela ausencia en las fibrillas de anclaje de los sitios afectados y, en los respetados por la enfermedad, se aprecian pobremente diferenciadas.³⁰

EAD G)- Dermolisis ampollosa transitoria del neonato.

AD; presenta ampollas y erosiones generalizadas en el nacimiento con prominencia en las extremidades. Las lesiones sanan con mínima cicatrización y presencia de quistes de milium. Al año de vida las lesiones desaparecen.²⁸ La histopatología revela ampollas debajo de la ZMB y la EME revela ausencia en las fibrillas de anclaje en sitios afectados.

Para el diagnóstico se debe realizar primero una biopsia del área de la ampolla, para ser procesada en forma rutinaria con la tinción de hematoxilina eosina, donde se podrá apreciar la ampolla, posiblemente el sitio de la misma y la presencia o ausencia de acantolisis, lo cual dará indicios para diferenciarla de otras enfermedades ampollas autoinmunes de la piel. En segundo lugar, una biopsia cutánea, que será procesada en forma rutinaria para inmunofluorescencia directa,^{28,31} utilizando anticuerpos monoclonales como los antes descritos, que existen en forma comercial, o que pertenecen a algunos laboratorios de investigación. Se demostró la presencia o ausencia de moléculas, así como la disminución con respecto a los controles positivos.^{28,31}

Una tercera herramienta la constituye la EME; las

ampollas se deben tomar frescas y se deben fijar en glutaraldehído al 5% en buffer fosfato. El nivel de la ampolla será determinado, así como la presencia de alteraciones en los tonofilamentos, fibrillas de anclaje, hemidesmosomas etc. Las técnicas moleculares también están disponibles, por medio de las cuales se toma una biopsia al paciente, para cultivo de queratinocitos y fibroblastos.³² Los queratinocitos se podrán inmortalizar y de éstos se podrán hacer lisados para luego ser analizados por inmunoblotting, radioinmuno-precipitación y ELISA. Para ulteriores determinaciones, se pueden realizar el PCR semicuantitativo y la hibridación *in situ*.

Se cuenta, además, con los genes que codifican para laminina 5 $\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$, BP180, colágeno tipo VII, queratinas 5 y 14, y subunidad $\beta 4$ integrina entre otros. Por medio de secuenciadores automáticos se detectan las mutaciones, si se encuentra el defecto genético, se somete a las personas comprometidas a consejería genética.³ Existen casos difíciles, por ejemplo, con la variante EAD *Minimus*, cuando no se encuentra historia familiar y se debe distinguir de una mutación de novo dominante. En estos casos, sólo se llegará al diagnóstico correcto por medio del análisis cuidadoso de mutaciones en el gen que codifica para colágeno VII. En la actualidad también se cuenta con el diagnóstico genético antes de la implantación del embrión, el cual se realiza simultáneamente con la fertilización *in vitro*. En un futuro se podrá contar con manipulación *ex vivo*, en la cual las células se podrán cultivar utilizando terapia génica de modo que la mutación sea corregida antes de implantar las células.

TRATAMIENTO

Cuando existe compromiso cutáneo, se deben evitar infecciones y estimular la cicatrización. Si las ampollas son rezumantes se pueden usar compresas con acetato de aluminio y agentes cicatrizantes como dióxido de aluminio, vitamina A y E tópicos.²⁷ En caso de infección, se recomienda tener vigilancia especialmente por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* así como *Pseudomonas aeruginosa*. Se debe realizar cultivo, antibiograma y utilizar el antibiótico adecuado. Se recomienda el uso de mupirocina u otro antibiótico tópico en forma semioclusiva (evitar Micropore etc.).⁶ Las gasas autoadherentes son las más recomendables. Debe tenerse

presente que algunos pacientes con EA pueden desarrollar carcinomas espinocelulares, por lo cual se debe realizar biopsia a las lesiones sospechosas.

En cuanto al manejo nutricional, se recomienda dieta hipercalórica e hiperprotéica, de acuerdo con la escala de quemaduras. En casos severos, se debe monitorizar el equilibrio hidroelectrolítico completo. Cuando exista compromiso de mucosas, especialmente orofaríngea, se debe tratar concomitantemente en colaboración con estomatología, e incluso casos severos pueden requerir gastrostomía. La fenitoina oral, así como los corticosteroides, han sido útiles cuando se presenta compromiso severo de mucosas. En algunos casos, es de utilidad el trasplante de mucosa colónica por esofágica. Las complicaciones como retracciones palmo-plantares y sindactilia pueden requerir tratamiento quirúrgico; sin embargo, debido a que pueden recurrir, se recomienda el uso de separadores entre las manos con la participación del fisiatra.³³ Casos severos cicatrizales han sido tratados con trasplantes cutáneos completos con alguna mejoría. Cuando existe compromiso ocular, para las úlceras córneas se pueden usar antibióticos tópicos así como agentes cicloplégicos para reducir el espasmo ciliar. En los casos de queratitis crónicas, es recomendado el uso de cámaras húmedas así como de lubricantes oculares.

En cuanto a la terapia génica, parece ser la única alternativa en muchos de los desórdenes antes anotados.³⁴ El reemplazo génico se realiza tomando una biopsia al paciente y se logra la expansión de los queratinocitos mediante cultivo; se transfiere una copia del ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifica para el gen en defecto al cultivo de los queratinocitos del paciente. Una vez el gen es incorporado al ADN de los queratinocitos, éstos son transplantados al área de las lesiones crónicas. En la actualidad estos modelos están en fase II experimental, sin uso en humanos. Existen otras terapias génicas alternas, como la introducción del gen a la piel por medio de pistolas a presión, las cuales introducen ADN extracromosomal, el uso de retrovirus como vectores para insertar ADN a los cromosomas del paciente o por medio de episomas, los cuales

permitirían la replicación en el tiempo de la división celular. Todas estas técnicas parecen ofrecer la mejor opción terapéutica futura.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Las epidermolisis ampollosas adquiridas han contribuido en forma importante al conocimiento de las estructuras de la zona de la membrana basal. Los doctores Jounni Uitto del Jefferson Medical College (USA) y Angela Christiano de la Universidad de New York han realizado grandes aportes al conocimiento de estas enfermedades, así como el Dr. Marinkovich de Standford (USA). En Colombia todavía no contamos con centros especializados para el estudio de estos casos, debido a que sólo nos ceñimos a descripciones clínicas y en mínimas oportunidades se llega a un diagnóstico genético. Además, no se cuenta con técnicas como clonamiento molecular ni con tecnologías para detectar mutaciones en forma eficiente y rutinaria. Se requiere una integración del área clínica con las ciencias básicas para realizar una mejor atención en salud de pacientes y familias afectadas con epidermolisis ampollosas. En la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia se han visto varios casos de epidermolisis ampollosa simple distrófica y actualmente está en control una paciente con una forma juntural.

SUMMARY

The epidermolysis bullosa belong to a bullous skin disease and are genetically inherited, with the exception of the acquired epidermolysis bullosa, which is characterized by the presence of autoantibodies against the NC1 domain of collagen VII. Epidermolysis bullosa are characterized by the presence of skin and mucosae bullae, and in some cases extracutaneous manifestations. The clinical classification is confuse, due to the large number of clinical descriptions, as well as the molecular complexity of the disease. Approximately 10 genes have been detected with more than 300 mutations. Genetic therapy seems to be the most important tool for treatment of these entities.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Anderson TF, Voorhees JJ, Thiers BH, Dobson RL (eds). Pathogenesis of skin disease. New York, Churchill Livingstone, 1996.
- 2 Champion RH. Textbook of Dermatology. 5th ed. Blackwell Scientific Ltd., 1995.
- 3 Anton-Lamprecht I., Arnold M. Prenatal diagnosis of inherited epidermolysis. *Curr Probl Derm* 1987; 16:146-157.
- 4 Chan LS, Chen M, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita in the elderly: clinical manifestation, diagnosis, and therapy. *J Geriatr Dermatol* 1996;4:47-52.
- 5 Carter DM, Lin AN. Wound healing and epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1988; 124:732-733.
- 6 Fitzpatrick J. Dermatology Secrets. Blackwell Ltd. (eds Hanley & Belfus Inc.), NY, 1996, 116.
- 7 Garrod DR. Desmosomes and hemidesmosomes. *Current Opin Cell Biol* 1993; 5:30-40.
- 8 Fine JD, Johnson L, Wrigth T. Epidermolysis bullosa simplex superficialis. *Arch Dermatol* 1989; 125:633-638.
- 9 Fuchs E, Coulombe PA. Of mice and men: genetic skin disease of keratin. *Cell* 1992; 69:899-902.
- 10 Gedde-Dahl T Jr. Epidermolysis bullosa syndromes. *Current Probl Derm* 1987; 16:129-145.
- 11 Gamobrg NP, Sjolund E. Epidermolysis bullosa simplex localisata associated with anodontia, hair and nail disorders: a new syndrome. *Acta Derm Venearol* (Stockh) 1985; 65: 526-530.
- 12 Berstain IA. The proteins of keratohyalin. In: Biochemistry and Physiology of the Skin. Lowell and Goldsmith (eds). New York, Oxford University Press, 1993; pp 17183.
- 13 Brucker-Tuderman L, Vogel A, Ruegger S et al. Epidermolysis bullosa simplex with mottled Pigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:425-432.
- 14 Gans LA. Eye lesions of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1988; 124:762-764.
- 15 Aberdam D, Galliano MF, Vailly, Hertz's. Junctional epidermolysis bullosa is linked to mutations in the gene (LAMC2) for the gamma 2 subunit of nicein/kalinin (Laminin-5). *Nature Genet* 1994; 6:299-304.
- 16 Burgeson RE, Chiquet M, Deutzman R. A new nomenclature for laminin. *Matrix Biology* 1994; 14:209-215.
- 17 Domloge-Hultsch, Gammon WR, Briggaman RA et al. Epiligrin, the major human keratinocyte ligand, is targeted in both an acquired autoimmune and an inherited subepidermal blistering disease. *J Clin Invest* 1992; 90:1628-1633.
- 18 Shwarz, MA, Owaribe K, Kartenbeck J, Franke W W. Desmosomes and hemidesmosomes: constitutive molecular components. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6:461-491.
- 19 Jonkman MF, de Jong MC, Heeres K et al. 180 kD Bullosa pemphigoid antigen is deficient in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *J Clin Invest* 1995; 95:1345-1352.
- 20 Meneguzzi G, Marinkovich MP, Aberdam D et al. Kalinin is abnormally expressed in epithelial basement membranes of Helitz's JEB patients, *Exper Dermatol* 1992; 1:221-229.
- 21 Brucker-Tuderman Lmitsuhashi Y, Schnyder U et al. Anchoring fibrils and type vil collagen are absent from skin in severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1989; 93:3-9.
- 22 Chavanas S, Vailly J, Gache Y, et al. Integrin B4 and mild junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresi. *J Invest Dermatol Abst* 1997; 108: 588.
- 23 Fine JD, Horiguchi Y, Couchman JR. 19-DEJ-1. A hemidesmosome-anchoring filaments complex associated monoclonal antibody. Definition of a new skin basement membrana antigenic defect in junctional and dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1989; 125:520-523.
- 24 PulkiKinen L, Christiano AM, Airene T et al. Mutation in the g2 chain gene (LAMC2) of kalinin/laminin 5 in the junctional forms of epidermolyses bullosa skin displays a chronic growth-activated immunophenotype. *Arch Dermatol* 1990; 126:78-63.
- 25 Jones PH, Watt FM. Separation of human epidermal stem cells from transit amplying cells on the basis of differences in integrin function and expression. *Cell* 1993; 73:713-724.
- 26 Marinkovich MP. The molecular genetics of basement membrana disease. *Arch Dermatol* 1993; 129:1557-1565.
- 27 Moss C. Dermatology and the new genetics (eds) Blackwell Science, England Ltd, 1995.
- 28 Gedde-Dahl T Jr. Epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1988; 124:762-764.
- 29 Brucker-Tuderman L, Pfatz M, Schnyder U. Epidermolysis bullosa dystrophica inversa in a Child. *Ped Dermatol* 1990; 7:116-121.
- 30 Epstein E. Finding the mutation causing hereditary diseases of the skin. 1992; 126il-5.
- 31 Fey EG, Wan KM, Penmann S. Epithelial cytoskeletal framework and nuclear matrix intermediate filaments scaffold: three dimensional organization and protein composition. *J Cell Biol* 1984; 98:1973-1984.
- 32 Greider JL, Flatt AE. Surgical restoration of the hand in epidermolyses bullosa. *Arch Dermatol* 1988; 124:765-767.
- 33 Robin AC, Brown G. Lecture Notes on Dermatology. Blackwell Scientific Ltd, England, 7ed. Lecture notes series, 1996.
- 34 Nowack AJ. Oropharyngeal leasions and their management in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1998; 124:742-745.