Artículos de revisión

Epidermólisis ampollosa o bullosa congénita. Actualización clínica

Congenital Bullous Epidermolysis. Clinical Update

Marian Amanda Vázquez Núñez[1] Ricardo Eloy Santiesteban Alejo[1] Yisell Inés Ferrer Mora[1]

[1] Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:
Vázquez-Núñez M, Santiesteban-Alejo R, Ferrer-Mora Y. Epidermólisis ampollosa o bullosa congénita. Actualización clínica. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2021 [citado 2025 Dic 8]; 11(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/803

Resumen

La epidermólisis ampollosa o bullosa es una enfermedad hereditaria, crónica, incurable y de baja prevalencia. Se caracteriza por la aparición de ampollas luego de traumatismos mínimos, de manifestación predominantemente cutánea y de difícil manejo. Es causada por mutaciones en diversos genes que codifican para las proteínas de la unión dermoepidérmica, lo cual conlleva a la formación de ampollas y erosiones, además de otras múltiples alteraciones sistémicas. Existen tres grandes grupos dependiendo de la mutación genética. Para su diagnóstico se realiza la biopsia de piel. No existe ningún tratamiento efectivo, siendo los tratamientos más utilizados los sintomáticos y paliativos. La epidermólisis bullosa o ampollosa congénita es una enfermedad que se observa rara vez, por esta razón es un desafío médico pasar del diagnóstico sindrómico al específico. En tal sentido el objetivo de este trabajo es describir las principales características de la epidermólisis ampollosa. Para ello se revisaron un total de 15 bibliografías.

Palabras clave: epidermólisis ampollosa, enfermedad crónica, enfermedad rara

Abstract

Bullous epidermolysis is an inherited, chronic, incurable and low prevalence disease. It is characterized by the appearance of blisters after minimal trauma, predominantly cutaneous and difficult to manage. It is caused by mutations in various genes that code for dermoepidermal junction proteins, which leads to the formation of blisters and erosions, in addition to multiple other systemic alterations. There are three large groups depending on the genetic mutation. For its diagnosis, a skin biopsy is performed. There is no effective treatment, the most commonly used treatments being symptomatic and palliative. Congenital bullous epidermolysis is a rarely observed disease, for this reason it is a medical challenge to go from syndromic to specific diagnosis. In this sense, the objective of this work is to describe the main characteristics of bullous epidermolysis. A total of 15 bibliographies were reviewed.

Key words: epidermolysis bullosa, chronic disease, rare diseases

Recibido: 2020-03-10 13:52:41
Aprobado: 2021-01-21 15:54:11

Correspondencia: Marian Amanda Vázquez Núñez. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos marianvazquez2997@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las epidermólisis ampollosas o bullosas (EB) constituyen un grupo de enfermedades raras y trastornos hereditarios determinados genéticamente, son incurables y se caracterizan por la fragilidad mecánica de tejidos, dando lugar a ampollas mucocutáneas, erosiones y ulceración secundaria a traumatismos a menudo aparentemente triviales.[1]

La epidermólisis ampollosa o bullosa se define como una genodermatosis causada por mutaciones en diversos genes que codifican para las proteínas de la unión dermoepidérmica, lo cual altera la cohesión y da lugar a la formación de ampollas y erosiones tanto cutáneas como mucosas. De acuerdo con el nivel y severidad de la alteración, se clasifica en tres grandes grupos: EA simple o epidermolítica (EAS), EA de unión (EAU) y EA distrófica o dermolítica (EAD).[1]

El término epidermólisis ampollosa (EA) se mencionó por primera vez en 1886, sin embargo, inicialmente esta enfermedad la definió y clasificó Pearson en 1962, basándose en el estudio de enfermedades ampollosas hereditarias, mediante el uso del microscopio electrónico (Me). Este término engloba un grupo heterogéneo clínico y genético de desórdenes caracterizados por la fragilidad mecánica de la piel y de las mucosas.[2]

La EA es una enfermedad de muy baja prevalencia, por lo que existen pocos estudios epidemiológicos al respecto. Su incidencia se estima en aproximadamente uno de cada 50 000 nacimientos.[3] La epidermólisis bullosa o ampollosa congénita es una enfermedad que se observa rara vez, por esta razón es un desafío médico pasar del diagnóstico sindrómico al específico.

En cuanto a la epidemiología por subtipos, la EAS es la de mayor prevalencia en el norte de Irlanda, Escocia y Noruega y probablemente a nivel mundial. Se observan más casos de EB distrófica en los países del norte de Europa que en otros sitios, lo que puede explicarse ya sea por una mayor capacidad para detectar los casos o bien por el alto número de formas distróficas dominantes.[4]

El mayor registro de prevalencia e incidencia de la EA, extraído del Registro Nacional de EA surge de un estudio longitudinal transversal de 3.300 pacientes con EA en EE.UU. desde 1986 al 2002. La prevalencia fue estimada en 8/ millón de habitantes y la incidencia fue estimada en 19/millón de habitantes. Se estima para Uruguay una prevalencia de 1 cada 100.000 habitantes. La relación hombre / mujer es muy similar, no existe predilección por sexo, así como tampoco por la raza.[5]

En Cuba se han encontrado reportes de esta enfermedad en la provincia de Matanzas y Villa Clara.[6,7] En la provincia Cienfuegos no fueron encontradas evidencias de esta enfermedad.

Suele manifestarse al nacer o en los primeros meses de vida y existen dos formas en las que la enfermedad se puede heredar:

- En la sucesión dominante uno de los progenitores tiene la enfermedad y existe un 50 % de probabilidades por cada embarazo de que su hijo esté afectado.

- En la herencia recesiva ambos progenitores (padres) poseen un gen enfermo que trasmite la enfermedad. En cada embarazo existe el riesgo de uno a cuatro (25 %) de que tengan un bebé afectado.[8]

La piel de los afectados con epidermólisis bullosa se caracteriza por ser frágil, débil, extremadamente sensible, vulnerable y tan delicada como el cristal y al menor contacto físico, se les desprende y les causa heridas y ampollas que tienen el aspecto de una gran quemadura; es por esto que esta enfermedad también recibe el nombre de piel de cristal o piel de mariposa.[8]

En tal sentido el objetivo de este trabajo es describir las principales características de la epidermólisis ampollosa. Para ello se revisaron un total de 15 bibliografías.

DESARROLLO

La epidermólisis ampollosa (EA) es una enfermedad genética, hereditaria, crónica, sin tratamiento específico. Se caracteriza por la aparición de ampollas luego de traumatismos mínimos, de manifestación predominantemente cutánea y de difícil manejo. La lesión cutánea tiene en la base de su patogenia alteraciones en las proteínas de anclaje de la epidermis con la dermis.[1]

Pueden ser congénitas o adquiridas. La EA adquirida, se presenta aproximadamente en la

quinta década de la vida y ocurre en forma secundaria a la producción de autoanticuerpos contra el colágeno. La forma congénita, se engloba dentro de un grupo de enfermedades hereditarias, se presenta en la etapa neonatal y se produce por alteraciones en proteínas que intervienen en la unión de la epidermis con la dermis.[1]

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 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: α3 (LAMA3), β3 (LAMB3) y γ2 (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 degrada la colágena.[5]

Clasificación

Existen tres subtipos básicos de EA de acuerdo con las proteínas de la membrana basal de la piel o las proteínas desmosómicas de adhesión celular que estén afectadas.[4]

- Epidermólisis ampollosa simple (EAS): la afección se encuentra a nivel intraepidérmico, tanto suprabasal como basal, dependiendo de la proteína afectada, que puede ser: trasglutaminasa 5, placofilina 1, desmoplaquina, placoglobina, queratina 5 y 14, plectina, antígeno penfigoide ampolloso 1 y exofilina. Por los hallazgos ultraestructurales se subclasifica en EAS localizada, superficial, Dowling-Meara, con distrofia muscular, autosómica recesiva, letal acantolítica, por deficiencia de placofilina I y con atresia pilórica.[4]
- Epidermólisis ampollosa de unión (EAU): la afección es a nivel intralaminar, puede ser grave o generalizada (también llamada Herlitz) y afecta la laminina 332, colágena XVII, integrina α6 β4 y la integrina α3; o intermedia o localizada (no Herlitz) en la que se afectan la colágena XVII, laminina 332 e integrina α6 β4. Otra variante es la EAU con atresia pilórica.
- Epidermólisis ampollosa distrófica (EAD): en este caso la alteración es a nivel de la capa sublaminar densa y en todos los casos afecta la colágena vii. Puede heredarse con un patrón dominante o recesivo, siendo esta última la de daño sistémico más severo. La EAD dominante o EADD, tiene una expresión reducida de colágena VII y generalmente un buen pronóstico. En cambio, la EAD recesiva o EADR, depende del subtipo de que se trate: la EADR intermedia (no *Hallopeau- Siemens*) presenta fibrillas de anclaje rudimentarias y un mejor pronóstico. En el caso de la forma generalizada severa (*Hallo- peau-Siemens*), presenta la pérdida total de la función de la colágena VII, y por ende, comorbilidad importante.[4]

El síndrome de Kindler o sk merece una mención aparte, ya que algunos autores lo consideran un cuarto subtipo de EA, sin embargo, hay reportes de casos de sk donde el defecto en la cohesión de la unión dermoepidérmica es similar tanto a la EAS o a la EAD en cuanto a la localización. Este subtipo presenta una herencia autosómica recesiva y clínicamente se presenta de manera generalizada donde la piel se encuentra con poiquilodermia, fotosensibilidad, cicatrices atróficas y ampollas.[4]

Presentación clínica

La EA se presenta como ampollas localizadas o generalizadas, las cuales pueden curar con o sin cicatriz, aparecen frente a traumatismos y/o fuerzas de fricción y característicamente cursan con el signo de Nicolsky positivo (las capas superiores de la piel se desprenden de las capas inferiores cuando se frotan ligeramente). Pueden presentar dolor, así como síntomas extracutáneos oculares, respiratorios, urológicos y/o gastroenterológicos.[4,5]

En la EAS las ampollas aparecen al nacer, tras eventos traumáticos y al romperse no dejan atrofia ni cicatriz. La forma más frecuente es la localizada la cual se limita a manos y pies, no se afectan ni el cabello ni los dientes. De sus subtipos se destaca la EAS herpetiformis (*Downing - Meara*) por su mayor mortalidad asociada a sepsis. Las lesiones se disponen en grupo, se produce engrosamiento de uñas, quebranto dérmico palmo-plantar tras reiterados episodios, alopecia y afección laríngea frecuente.[1,5]

La EAD presenta ampollas en piel y mucosas que curan con cicatriz. Puede ser de herencia autosómica dominante o recesiva. La primera se presenta desde el nacimiento o edades posteriores, las mucosas y uñas a menudo son afectadas. La EAD de herencia autosómica recesiva es más grave, menos frecuente, con ampollas desde el nacimiento, áreas de ausencia congénita de piel, fusión de los dedos tras reiterados episodios, ampollas y contractura en flexión de muñecas y afección de mucosa oral, faríngea, esofágica y ano. La desnutrición y un retraso del crecimiento por alteraciones mucosas son frecuentes.[9]

El síndrome de Kindler se manifiesta con ampollas de distribución acral, fotosensibilidad en período neonatal e infancia, poiquilodermia y telangiectasias. Se han reportado estenosis genitourinaria y gastrointestinales. La complicación cutánea que determina la mayor causa de muerte en estos pacientes es el carcinoma espinocelular.[5]

Alteraciones del crecimiento y desarrollo craneofacial

Los pacientes con EB presentan retraso generalizado del crecimiento y aunque en la bibliografía no se ha dilucidado la causa precisa, se ha asociado con la malnutrición crónica debido a la malabsorción por alteraciones en la mucosa gástrica, así como por la limitación de la dieta y la ingesta adecuada. Otro factor importante es la formación de cicatrices extensas en la piel, en zonas de fricción, en las extremidades y articulaciones, que también deforman y limitan el crecimiento. Dicho retraso es mayor en quienes presentan EBD y EBU, sin embargo, aquellos con EBS tienen poca afección y generalmente crecen sin secuelas importantes.[10]

Situaciones de discapacidad que pueden derivarse de las manifestaciones de esta enfermedad

En los lactantes, los dolores asociados, la necesidad de recibir asistencia médica y las frecuentes hospitalizaciones pueden enlentecer algunos aspectos del desarrollo normal (por ejemplo, retraso en el inicio de la marcha) que el niño alcanzará más tardíamente. A partir de la primera infancia, las consecuencias de la enfermedad sobre la vida cotidiana son muy variables según los distintos subtipos de EA y de un individuo a otro: algunas formas conllevan escasas consecuencias sobre la calidad de vida, mientras que otras son muy incapacitantes.[11]

A medida que progresa la enfermedad, los dolores y en las formas graves, las sinequias y las retracciones de determinados músculos pueden repercutir en la autonomía y la movilidad; además, algunos individuos presentan dificultades para caminar, escribir, agarrar o manipular objetos (por ejemplo, para el aseo personal).[12]

Diagnóstico

La biopsia cutánea permite el diagnóstico de confirmación y del subtipo de EA. La tinción con hematoxilina-eosina solo permite visualizar una ampolla a nivel dermoepidérmico. Para la localización exacta de la ampolla y por tanto diagnóstico del subtipo de EA es necesario la microscopía electrónica o técnicas de inmunofluorescencia. La sensibilidad y especificidad de ambas técnicas es similar. Sin embargo, la técnica de inmunofluorescencia es más fácil de interpretar. En esta técnica se emplean anticuerpos dirigidos contra diferentes proteínas de la membrana basal.[13]

Para la biopsia debe elegirse una ampolla reciente (<24h) o mejor aún, piel sana sobre la que se induce una ampolla microscópica aplicando la goma de borrar de un lápiz y ejerciendo un movimiento rotacional sobre el lápiz. Una vez diagnosticado el enfermo como afectado por uno de los tres grandes tipos de EA, según la evolución y características clínicas se puede diagnosticar subtipos clínicos de EA.[13]

Tratamiento

No existe ningún tratamiento efectivo, siendo los más utilizados los sintomáticos y paliativos. El tratamiento requiere un equipo multidisciplinario (dermatólogo, internista, fisioterapeuta, nutricionista, odontólogo y psicólogo). Se deben evitar los traumatismos de la piel en estos pacientes.[13]

Para las lesiones cutáneas se realizan curaciones diarias, pudiendo requerir antibióticos tópicos (mupirocina, ácido fusídico o gentamicina) en caso de presentar lesiones sobreinfectadas; en cuyo caso se deberá tomar muestras de cultivo y antibiograma, debido a que se observa alta tasa de resistencia por los múltiples planes antibióticos utilizados en estos pacientes. Las ampollas pueden puncionarse para evitar su crecimiento, siempre por su base, sin retirar el

techo. El tratamiento quirúrgico está destinado a liberación de pseudosindactilia y contractura en flexión.[13]

Se encuentran en estudio nuevas terapias, que evidencian resultados prometedores:

- Terapia proteica: consiste en aplicación de proteína faltante, incentiva la curación más rápida de las heridas. Esta terapia ha dado buenos resultados en pruebas animales.[14]
- Terapia celular: que incluye:

1. Fibroblastos: estimulan la formación de colágeno VII a nivel de la unión (Fase I en pruebas en humanos).[14]
2. Células del estroma mesangial: mejora la curación de las heridas y expresión de colágeno.[15]
3. Células hematopoyéticas: los trasplantes de células hematopoyéticas en modelos animales migran hacia la piel y se diferencian en células epidérmicas con formación de queritocitos.[14]

- Terapia genética: consiste en transferencia de genes, mediante vectores virales (más efectivos) y no virales (plásmidos). Recientemente se han publicado estudios con pruebas en humanos y expresan buenos resultados. Consiste en obtención de piel y conversión en células madre pluripotenciales con reparación del defecto genético (mutación COL7a1) y reimplantación en los pacientes.[16]

CONCLUSIONES

La epidermólisis bullosa o ampollosa congénita es un padecimiento que se observa rara vez, es una enfermedad genética, hereditaria, crónica, sin tratamiento específico. Se caracteriza por la aparición de ampollas luego de traumatismos mínimos, con manifestaciones cutáneas, las cuales pueden curar con o sin cicatriz. Se clasifica en simple, de unión y distrófica. Para su diagnóstico se realiza la biopsia de piel. No existe ningún tratamiento efectivo, siendo los tratamientos más utilizados los sintomáticos y paliativos.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses relacionados con el estudio.

Los roles de autoría:

1. Conceptualización: Marian Amanda Vázquez Núñez.

2. Curación de datos: Marian Amanda Vázquez Núñez, Ricardo Eloy Santiesteban Alejo, Yisell Inés Ferrer Mora.

3. Análisis formal: Marian Amanda Vázquez Núñez, Ricardo Eloy Santiesteban Alejo, Yisell Inés Ferrer Mora.

4. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con adquisición de fondos.

5. Investigación: Marian Amanda Vázquez Núñez, Ricardo Eloy Santiesteban Alejo, Yisell Inés Ferrer Mora.

6. Metodología: Marian Amanda Vázquez Núñez.

7. Administración del proyecto: Marian Amanda Vázquez Núñez.

8. Recursos: Marian Amanda Vázquez Núñez, Ricardo Eloy Santiesteban Alejo, Yisell Inés Ferrer Mora.

9. Software: Ricardo Eloy Santiesteban Alejo, Yisell Inés Ferrer Mora.

10. Supervisión: Marian Amanda Vázquez Núñez.

11. Validación: Marian Amanda Vázquez Núñez, Ricardo Eloy Santiesteban Alejo, Yisell Inés Ferrer Mora.

12. Visualización: Marian Amanda Vázquez Núñez, Ricardo Eloy Santiesteban Alejo, Yisell Inés Ferrer Mora.

13. Redacción del borrador original: Marian Amanda Vázquez Núñez, Yisell Inés Ferrer Mora.

14. Redacción revisión y edición: Ricardo Eloy Santiesteban Alejo, Yisell Inés Ferrer Mora.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bardhan A, Bruckner L, Chapple LC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. Epidermolysis bullosa. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):78

2. Hachem ME, Zambruno G, Bourdon E, Ciasulli A, Buisson C, Rabia SH, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis. 2014;9(1):76

3. Ahmad RC, Bruckner A. A survey of epidermolysis bullosa care in the United States and Canada. Pediatr Dermatol. 2014;31(2):169-75

4. Maldonado CG, Durán KC, Orozco CL, Palacios LC, Sáez OM, García RM. Epidermólisis ampollosa: nuevos conceptos clínicos y moleculares para clasificación y diagnóstico. DCMQ. 2016;14(4):289-98

5. Laimer M, Bauer J, Murrell D. Epidermolysis bullosa: Epidemiology, pathogenesis, classification, and clinical features [Internet]. México: Biblioteca Digital UNAM; 2015 [citado 11 Feb 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-classification-and-clinical-features-of-epidermolysis-bullosa

6. Sánchez LR, García PP, Viego ME. Epidermólisis bullosa congénita (piel de cristal). Acta Médica Centro [revista en Internet]. 2012 [citado 23 Nov 2019];6(4):[aprox. 10p]. Disponible en: https://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/242

7. Rosario C, Smith Y, González AL, González A, Arcis A, Fernández Y. Epidermólisis bullosa: piel de mariposa. A propósito de un caso. Rev Méd Electrón [revista en Internet]. 2017 [citado 19 Ene 2020];39(3):[aprox. 10p]. Disponible en: https://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1619/3452

8. Endo Y, Tanioka L, Tanizaki H, Mori M, Kawabata H, Miyachi Y. Bullous Variant of Sweet's Syndrome after Herpes Zoster Virus Infection. Case Rep Dermatol. 2011;3(3):259-62

9. Fine JD, Bruckner L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol. 2014;70(6):1103-26

10. Ho AM, Tsui CS. Epidermolysis bullosa in a newborn. Anesthesiology. 2012;116(4):925

11. Stellingsma C, Dijkstra PU, Dijkstra J, Duipmans JC, Jonkman MF, Dekker R. Restrictions in oral functions caused by oral manifestations of epidermolysis bullosas. Eur J Dermatol. 2011;21(3):405-9

12. Clavería RA, Rodríguez K, Peña M. Características clínicas, genéticas y epidemiológicas de la epidermólisis bullosa y su repercusión en la cavidad bucal. MEDISAN [revista en Internet]. 2015 [citado 16 Nov 2019];19(8):[aprox. 10p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/pdf/san/v19n8/san10198.pdf

13. Orphanet. Epidermólisis ampollosa hereditaria [Internet]. España: Enciclopedia Orphanet de la Discapacidad; 2018 [citado 29 Dic 2019]. Disponible en: https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/es/EpidermolisisAmpollosaHereditaria_Es_es_HAN_ORPHA79361.pdf

14. Tabares F, Díaz C, Más V, Monteghirfo R. Epidermólisis ampollosa congénita: a propósito de un caso. Arch Med Int [revista en Internet]. 2015 [citado 13 Mar 2020];37(3):[aprox. 5p]. Disponible en: https://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000300007

15. Vanden MJ, Tolar J. Advances in understanding and treating dystrophic epidermolysis bullosa. F1000Prime Rep. 2014;6(6):35

16. Wenzel D, Bayerl J, Nyström A, Bruckner L, Meixner A, Penninger JM. Genetically corrected iPSCs as cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Sci Transl Med. 2014;6(264):264-5