

CARÁCTERIZACIÓN CLÍNICA E HISTOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
EPIDERMOLISIS AMPOLLAR CONGÉNITA Y ADQUIRIDA EN COLOMBIA

Dr. José Nelson Quintero Martínez

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

División especializada en Dermatología

Bogotá, Colombia

2015

CARÁCTERIZACIÓN CLÍNICA E HISTOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
EPIDERMOLISIS AMPOLLAR CONGÉNITA Y ADQUIRIDA EN COLOMBIA

Dr. José Nelson Quintero Martínez

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Dermatología

Tutores:

Dr. Héctor José Castellanos Lorduy
Médico Dermatólogo, profesor asociado Universidad Nacional de Colombia

Dra. María Angélica Macías Eslava
Médica Dermatóloga Peditra, profesora ocasional Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

División especializada en Dermatología

Bogotá, Colombia

2015

AGRADECIMIENTOS

Especial agradecimiento a los profesionales que generosamente colaboraron con la elaboración del proyecto:

- Dr. Gerzaín Rodríguez. Médico Cirujano, profesor Titular Universidad Nacional de Colombia.
- Ladys Sarmiento Lacera, Bacterióloga, Magister en Microbiología con énfasis en Inmunología. Grupo de Morfología Celular, Instituto Nacional de Salud.
- Lina María Gómez Espitia. Médica Cirujana, Pontificia Universidad Javeriana. Especialista en Epidemiología General. Universidad El Bosque.

También queremos extender nuestro agradecimiento a la fundación DEBRA Colombia al permitirnos el acceso a las historias clínicas para la obtención de los datos del estudio, y al instituto nacional de salud de Colombia (INAS) por su invaluable e incondicional ayuda para la apertura de la línea de investigación en Epidermólisis Ampollar, mediante el análisis histopatológico de las muestras de los pacientes.

CARÁCTERIZACIÓN CLÍNICA E HISTOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPIDERMOLISIS AMPOLLAR CONGÉNITA Y ADQUIRIDA EN COLOMBIA

RESUMEN

La epidermólisis ampollar (EA) es una alteración genética heredada o de Novo en genes que codifican para microestructuras que mantienen la adhesión a diferentes niveles de la membrana basal de la piel. Esto se traduce clínicamente en epitelios extremadamente frágiles incapaces de unirse a la dermis, y en la aparición de heridas crónicas que alteran significativamente la calidad de vida y el pronóstico del portador de dicha entidad.

Objetivo: Caracterizar clínica e histológicamente los pacientes con diagnóstico de EA congénita y adquirida en Colombia, pertenecientes a la fundación DEBRA Colombia durante el periodo de Enero del 2009 a Agosto del 2014.

Materiales y métodos: Es un estudio observacional descriptivo retrospectivo, en el cual se incluyeron los pacientes actualmente vivos asociados a DEBRA Colombia desde Enero del 2009. Se realizó una revisión exhaustiva de todas las historias clínicas disponibles en DEBRA Colombia (Bogotá) para la obtención de los datos.

Resultados: De las 56 personas afiliadas se seleccionaron 45 historias clínicas. Veinticuatro correspondían a mujeres y 21 a hombres. Se encontró una predominancia de la variante distrófica en la muestra. Tan solo 24 pacientes contaban con un registro de biopsia y de ellos solo 3 habían sido diagnosticados con microscopía electrónica o Microscopía Óptica de Alta Resolución. Las comorbilidades en esta población resultaron ser un poco diferentes de las reportadas en literatura internacional.

Palabras clave: Epidermólisis ampollar, comorbilidades clínicas, DEBRA, Colombia.

CLINICAL AND HISTOLOGIC CHARACTERIZATION OF PATIENTS DIAGNOSED WITH INHERITED AND ACQUIRED EPIDERMOLYSIS BULLOSA IN COLOMBIA

ABSTRACT

Epidermolysis Bullosa (EB) is an inherited or “de novo” genetic alteration in the genes coding for structures in charge of keeping adherence at different levels of the skin’s basal membrane. This is translated in an extremely fragile epithelium, unable to adhere to the dermis, and the presence of chronic wounds that significantly compromise the carrier’s quality of life and life prognosis.

Objective: clinical and histologic characterization of the patients diagnosed with inherited and acquired EB in Colombia that belong to DEBRA Colombia, during the lapse between January 2009 and August 2014.

Materials and Methods: observational, retrospective, descriptive study, including all the currently alive patients that are signed with DEBRA Colombia since January 2009. A complete review of all medical records available in DEBRA Colombia was performed to obtain the data.

Results: Of all 56 patients signed, 45 medical records were selected. Twenty four were women and 21 were men. The dystrophic variant was the most common. Only 24 patients had a biopsy result and only 3 of them had been diagnosed with electron microscopy or high resolution optical microscopy. Comorbidities in this population turned out to be slightly different from those reported in the international literature.

Key Words: epidermolysis bullosa, comorbidities, DEBRA, Colombia.

CONTENIDO

1.	Introducción ...	6
2.	Marco teórico ...	7
2.1.	La zona de la membrana basal ...	7
2.2.	Manifestaciones de la epidermólisis ampollar ...	11
2.3.	Clasificación de la epidermólisis ampollar ...	14
2.4.	Diagnóstico diferencial ...	24
2.5.	Métodos diagnósticos ...	25
2.6.	Tratamiento ...	26
3.	Objetivos ...	28
4.	Metodología ...	29
4.1.	Tipo de estudio ...	29
4.2.	Población y muestra ...	29
4.3.	Matriz de variables ...	29
4.4.	Procedimiento de recolección de datos ...	30
4.5.	Procesamiento y análisis de los datos ...	30
4.6.	Consideraciones éticas ...	31
5.	Resultados ...	32
6.	Discusión ...	43
7.	Conclusiones ...	44
8.	Bibliografía ...	45

1. INTRODUCCIÓN

La epidermólisis ampollar es una alteración genética heredada o de novo en genes que codifican para microestructuras que mantienen la adhesión a diferentes niveles de la membrana basal. Esto se traduce clínicamente en piel y mucosas extremadamente frágiles incapaces de unir la epidermis con la dermis, y produciendo heridas crónicas que alteran significativamente la calidad de vida y el pronóstico del portador. Actualmente se desarrollan diversas terapias específicas para cada uno de los subtipos, pero para poder recibir tratamiento el paciente debe tener un diagnóstico preciso de su condición.

En el momento no existe información disponible en la literatura sobre la incidencia, prevalencia, o distribución de los diferentes tipos de Epidermólisis Ampollar en Colombia. No hay una documentación de las características de dicha población (distribución geográfica, edad de aparición, edad al diagnóstico, género, comorbilidades, entre otras)

Para efectos futuros es necesario caracterizar clínica e histológicamente cada uno de los casos de epidermólisis ampollar, con el fin de dirigir la terapia a blancos moleculares específicos que permitan disminuir las comorbilidades de la enfermedad y así mejorar la calidad de vida de cada uno de los pacientes.

Teniendo en cuenta que la Epidermólisis es una genodermatosis enmarcada dentro del grupo de enfermedades huérfanas de alto costo el abordaje y captura de los pacientes con dicha condición ha sido muy difícil dentro del marco de salud del país.

Actualmente existe en Colombia una fundación destinada a apoyar a los pacientes con diagnóstico de Epidermólisis Ampollar que decidan ser parte de dicha organización, conocida como DEBRA Colombia.

Siendo la Epidermólisis Ampollar una entidad clínica con compromiso en su mayoría cutáneo, pero también sistémico, hace parte importante de las entidades dermatológicas de diagnóstico y seguimiento estricto por su alto índice de comorbilidades que pueden complicar el cuadro de base. Es por esto que es muy importante aclarar el diagnóstico clínico e histológico-estructural para poder clasificar adecuadamente a los pacientes teniendo así claridad en las manifestaciones clínicas de cada tipo y subtipo de la enfermedad, propias de cada diagnóstico, quedando este punto como línea abierta para futuras investigaciones sobre el tema.

Por ahora abrimos esta línea de investigación en Epidermólisis Ampollar, caracterizando clínica e histológicamente al grupo de pacientes con el diagnóstico reportados en la Fundación DEBRA Colombia, por ser esta la fuente más clara al alcance de estos pacientes, con el fin de conocer la incidencia actual de la enfermedad, de su distribución, geografía, de sus tipos más frecuentes, compromisos cutáneos y sistémicos, comorbilidades y complicaciones presentes en estos pacientes durante el periodo del estudio.

2. MARCO TEÓRICO

A. DEFINICIÓN DE EPIDERMOLISIS AMPOLLAR HEREDITARIA(EAH) Y EPIDERMOLISIS AMPOLLAR ADQUIRIDA (EAA)

El término EA hereditaria comprende un grupo de enfermedades con características clínicas y genéticas propias expresadas en extrema fragilidad cutánea con formación de ampollas y erosiones en la piel y las mucosas que son sometidos a traumas mínimos (6). Por otro lado la EAA se trata de una entidad clínica también caracterizada por fragilidad cutánea mecánica inducida desencadenada de novo por factores externos que aun no están claros en individuos genéticamente predispuestos con respuestas clínicas y pronósticos diferentes a la EAH.

Estructuralmente la zona de la piel afectada en las diversas variantes de la epidermolisis ampollar es la unión dermoepidérmica, también conocida como la zona de la membrana basal. Para poder comprender integralmente la enfermedad y sus consecuencias, es necesario tener claros los conceptos sobre las diversas estructuras allí contenidas, sus interacciones y su funcionamiento.

2.1. LA ZONA DE LA MEMBRANA BASAL

La piel tiene dos tipos de membranas basales: una que corresponde al espacio entre la epidermis y la dermis y otra que corresponde al espacio que rodea los vasos sanguíneos (1,2)

En los últimos años, los avances sobre la biología molecular y la genética de la enfermedad han aumentado significativamente (3), aun así, y a pesar de los numerosos estudios actuales, no se ha encontrado una cura definitiva para ninguna de las alteraciones.

Algunos de los componentes son exclusivos de la membrana de la unión dermoepidérmica, y algunos son compartidos, como se explica a continuación

Componentes de la unión dermoepidérmica (2,5)

- Antígeno del penfigoide ampollar 1 (BPAG1 por sus siglas en inglés – BPAG230)
- Antígeno del penfigoide ampollar 2 (BPAG2 por sus siglas en inglés – BPAG180)
- Integrina $\alpha 6 \beta 4$
- Integrina $\alpha 3 \beta 1$
- Lamininas 1, 5, 6
- Entactina/nidógeno
- Colágeno tipo IV
- Heparán sulfato
- Colágeno tipo VII
- Fibras como micro-hilos
- Micro fibrillas
- Fibras de colágeno tipo I

Componentes de la membrana basal de los vasos sanguíneos (2)

- Laminina 1
- Entactina/nidógeno
- Colágeno tipo IV
- Heparán sulfato

A la microscopía electrónica se diferencian 4 zonas en la unión dermoepidérmica

1. La membrana plasmática de los queratinocitos basales
2. La lámina lúcida, donde se encuentran los filamentos de anclaje

3. La lámina densa,, ó lámina basal, debajo de la lámina lúcida
4. La zona sublámina densa, que contiene fibrillas de anclaje, microfibrillas, fibras como microhilo y colágeno. (1,2)

ZONA	ESTRUCTURAS	MACROMOLÉCULAS
Membrana plasmática de queratinocitos basales	Hemidesmosomas	BPAg 1 BPAg 2 Plectina Integrinas
Lámina lúcida	Filamentos de anclaje	Isoformas de laminina Parte del BPAg 2
Lámina densa	Banda densa de electrones	Colágeno tipo IV Entactina
Zona sublámina densa	Fibrillas de anclaje Microfibrillas Fibras de colágeno Fibras como microhilo	Colágeno tipo VII Fibrilina 1 y 2 Colágeno tipo I, III y VI Linkina

1. Tomado y traducido de: Ruth K. Freinkel, David T Woodley. The Biology of the Skin. The Parthenon Publishing Group. 2001. (2)

Los Hemidesmosomas

A pesar de que el término hemidesmosoma significa “medio desmosoma”, este término se adjudicó debido al aspecto de la estructura a la microscopía cuando fue descubierta, pero en realidad se trata de una estructura completamente diferente.

Los componentes de los hemidesmosomas y sus características se describen a continuación.

BPAg1 1 (230 kDa)

Es una glicoproteína estrictamente intracelular, y aunque su función es desconocida, se cree que constituye la porción de anclaje al citoesqueleto del queratinocito en el hemidesmosoma. El gen que codifica la proteína se encuentra en el cromosoma 6, posición p11 – 12. En un modelo de ratones que carecían completamente de la proteína se observó que presentaron a la histología lesiones ampollares principalmente en mucosa oral similares a la observada en la epidermólisis ampollar simple, y, curiosamente, presentaron anomalías neurológicas. (2,5)

BPAg 2 (180 kDa)

Se trata de un colágeno, codificado en el cromosoma 10, posición q24. Anteriormente se creía que era un subproducto del BPAg 1. La hélice de colágeno consta de típicas repeticiones de glicina – X – Y glicina, etc, donde X y Y usualmente son prolina, hidroxiprolina, lisina e hidroxilisina.

Las dos primeras porciones corresponden a una región intracelular amino terminal, y una región transmembranal que no son colágeno. La porción de colágeno (conocido como colágeno XVII) se extiende hacia la lámina lúcida donde se encuentra la porción carboxilo terminal.

La porción de colágeno corresponde a una hélice de 3 cadenas idénticas, donde no se ha demostrado que se unan autoanticuerpos. Sin embargo, entre el queratinocito y las hélices de colágeno se encuentra la porción NC16A, que es el blanco de los anticuerpos identificados en enfermedades como el penfigoide ampollar del embarazo, penfigoide cicatricial, enfermedad lineal IgA, y liquen plano penfigoide. Cuando un ser humano presenta un defecto congénito del gen que codifica la BPAg2 se manifiesta la epidermólisis ampollar de la unión. (2,5)

Plectina

Es otro componente del hemidesmosoma de alto peso molecular. No es claro si la plectina es la misma proteína asociada a filamentos intermedios. Se encuentra intracelular en el queratinocito basal. Ha habido reportes de enfermedades similares al penfigoide con autoanticuerpos IgG contra plectina. El gen se conoce como PLEC1 y se encuentra en el cromosoma 8 en la posición 8q24.13. Al encontrarse

defectos en el gen se presentan ampollas intraepidérmicas a través de la capa basal de queratinocitos, que se asocian a distrofia muscular. (2,5)

Receptores de integrinas de los hemidesmosomas

Las integrinas son receptores celulares compuestos de 2 subunidades, cada una con dominios intracelulares, transmembranales y extracelulares. Son útiles para mediar las interacciones con otras células o con la matriz extracelular. Dentro de los hemidesmosomas se encuentran las integrinas $\alpha 6\beta 4$ y $\alpha 3\beta 1$, ambas capaces de unirse a la laminina 5. La $\alpha 3\beta 1$ también puede unirse a la laminina 1 y a fibras de colágeno. Se consideran importantes para las interacciones con la matriz extracelular y para dar estabilidad a la estructura completa del hemidesmosoma. El defecto congénito en los genes codificadores producen una forma de epidermólisis ampollar simple asociada a atresia pilórica. (2,5)

La Lámina Lúcida

Laminina 1

Glicoproteína - no colágeno - en forma de cruz (tiene tres cadenas, cuya distribución tridimensional simula una cruz). La laminina 1 tiene dominios específicos para unión a células, a colágeno IV, a entactina/nidógeno, y a heparán sulfato. Se considera por esto que esta molécula puede promover la unión de células a la membrana basal y puede promover el crecimiento celular (observado en estudios con células cultivadas en sustrato con laminina 1) de células de melanoma, queratinocitos, células tubulares renales, neuronas, células de Schwann y hepatocitos. (2,5)

Filamentos de anclaje

Son filamentos muy finos que emanan perpendicularmente de los hemidesmosomas y atraviesan la lámina lúcida. El principal componente de los filamentos es la laminina 5, también llamada epiligrina o laminina 332, kalinina, niceína y BM600. Es una glicoproteína no colágena que actúa como factor de anclaje mayor para los queratinocitos; en experimentos con cultivos de queratinocitos en base que contiene laminina 5, resulta difícil desprender los queratinocitos de la base de la caja de Petri. La laminina 5 es producida por los mismo queratinocitos, es de forma cruciforme y se compone de 3 cadenas, una $\alpha 1$, una $\beta 3$, y una $\gamma 2$, codificadas por los genes LAMA3, LAMB3 Y LAMC2, respectivamente. Un defecto en cualquiera de los 3 genes puede llevar a la producción de una laminina completamente defectuosa o a una cantidad muy baja de laminina. Cuando esto sucede se manifiesta la enfermedad conocida como epidermólisis ampollar de la unión, con ampollas que pueden observarse en la lámina lúcida. También puede ocurrir que se produzcan anticuerpos Ing. contra la laminina 5, constituyéndose la enfermedad conocida como penfigoide cicatricial.

La laminina 6, también conocida como k-laminina, es otra proteína similar a la laminina 5, ya que sus cadenas α y β son casi iguales, y complementarias, de modo que al unirse por medio de puentes disulfuro forman estructuras mas firmes que son parte de los filamentos de anclaje. (2,5)

La lamina lúcida, a pesar de su gran capacidad de adherencia, es la zona más débil de toda la unión dermoepidérmica. Esta debilidad ha sido aprovechada en el laboratorio para crear lo que se conoce hoy como la prueba SSS (salt Split skin), que es útil para distinguir el penfigoide ampollar de la epidermólisis ampollar adquirida. (1,2)

La Lámina Densa

Constituye la zona debajo de la lámina lúcida, esta constituida principalmente por 2 componentes: colágeno IV y perlecán, un proteoglicano heparán sulfato.

Colágeno IV

Es un colágeno específico de las membranas basales de todo el cuerpo que existe como homotrímero o heterotrímero de cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$, de 185 kDa y 170 kDa respectivamente. Recientemente se han identificado otras cadenas que componen el colágeno IV. La estructura helicoidal es como de cualquier otro colágeno, con repeticiones de glicina cada 3 aminoácidos, a excepción de que el colágeno IV en particular tiene regiones no helicoidales, lo que lo hace más flexible que sus análogos.

Tridimensionalmente la molécula tiene forma de palo de hockey, con un extremo truncado y el otro con una terminación globular, denominados 7S y NC1, respectivamente. Los extremos se unen con otros extremos iguales de otras moléculas, en una angulación tal que se forma una red, basada en estructuras que se conocen como la araña de colágeno IV. (2,5)

Proteoglicanos específicos de la membrana basal

El modelo general de los proteoglicanos es el modelo en cepillo de botella, en el que se ilustra una proteína en el centro, y emanando de la proteína se encuentran cadenas laterales perpendiculares de azúcares disacáridos repetitivos (glucosaminoglucanos). Cada membrana basal de diferentes tejidos del cuerpo tiene un proteoglicano diferente. En la piel el mejor caracterizado es el heparán sulfato, que en su proteína central tiene sitios de unión a diferentes moléculas, entre ellas la laminina 1, y con glucosaminoglucanos sulfatados que dan carga aniónica a la molécula, lo que da permeabilidad selectiva a la lamina densa. (2,5)

Macromoléculas menores en la lámina densa

Nidógeno/entactina: entactina y nidógeno son sinónimos (nombres distintos dados a la misma molécula por sus descubridores). Es una molécula producida exclusivamente por fibroblastos, en forma de campana con un dominio central en forma de bastón y flanqueado por 2 dominios globulares, uno de ellos el amino terminal. Tiene dominios de unión para laminina 1 y colágeno IV, por lo que se considera que una de sus funciones es estabilizar la unión de estos dos componentes. Curiosamente, modelos de ratón sin entactina/nidógeno desarrollaron agenesia renal, sugiriendo que tiene funciones adicionales fuera de la piel. (2,5)

Hasta el momento no se han descrito enfermedades relacionadas con defectos en la producción o anticuerpos contra los componentes de la lámina densa

La Zona Fibrilar Sublámina Densa

En esta zona se identifican varias estructuras a la microscopía electrónica:

1. Fibrillas de anclaje (que no deben ser confundidas con los filamentos de anclaje de la lámina lúcida), que son estructuras en forma de pila de heno, que emanan perpendicularmente hacia abajo desde la lamina densa hacia la dermis papilar y son de variadas longitudes. El principal componente de las fibrillas de anclaje es el colágeno VII, específico de las membranas basales.
2. Fibras de colágeno que hacen looks hacia arriba desde la dermis, llegando cerca de la lámina densa
3. Microfibrillas, que también son llamadas fibras de oxitalina, y son componentes de las fibras elásticas en la dermis inferior, que pierden el componente de elastina al acercarse a la dermis.
4. Fibras como microhilo, que son extremadamente delicadas y se ven formando una malla que conecta los demás componentes de la región sublámina densa. El principal componente de estas fibras se conoce como linkina, una glicoproteína no colágena.
5. Placas de anclaje, que son electrodensas, ovaladas, algo amorfas, hechas de colágeno IV y laminina 1. Hay controversia sobre si se trata de estructuras independientes o componentes redundantes de la lámina densa. (2)

Colágeno VII

De las estructuras previamente mencionadas de la región subliminal densa, la más estudiada es el colágeno VII (fibras de anclaje). Consiste de tres cadenas α idénticas, es decir, es una estructura homotrimérica. Cada cadena tiene una hélice central flanqueada por dos dominios globulares no colágenos (1 dominio NC1 y 2 dominios NC2). Dos hélices se unen distalmente por sus extremos NC2 por puentes desulfuro. Un extremo libre llega a la lámina densa y el otro puede unirse a una placa de anclaje en la porción más inferior, o quedar libre. La estructura en pila de heno se forma por unión o aproximación de los sitios donde se superponen las porciones NC2 medias de las estructuras dobles de colágeno VII. Se ha demostrado que hay dominios en la porción NC1 con afinidad por múltiples componentes de la dermis, lo que hace pensar que el colágeno VII es el responsable de unir la epidermis y las demás porciones de la unión dermoepidérmica a la dermis. Adicionalmente, se ha

comprobado la afinidad de los fibroblastos por el dominio NC1 del colágeno VII, lo que implica gran importancia de esta molécula en el proceso de reparación de heridas. Defectos en el gen que codifica el colágeno VII, localizado en el cromosoma 3, en la posición 3p21, se traducen en un colágeno VII pequeño y frágil, no funcional, causando la enfermedad conocida como epidermólisis ampollar distrófica. Adicionalmente, si se forman autoanticuerpos contra el dominio NC1 del colágeno VII se da epidermólisis bullosa adquirida, una enfermedad similar a la porfiria cutánea tarda. Estas enfermedades muestran extrema fragilidad cutánea y formación de múltiples quistes de milium. (2,5)

2.2. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA EAH

Manifestaciones Cutáneas Generales

La EA invariablemente genera erosiones en la piel y en las mucosas. Las ampollas que generan estas erosiones suelen ser tensas, pero en los casos en que el clivaje del tejido es superficial suelen aparecer ampollas flácidas que son difíciles de evidenciar, ya que su integridad se rompe con gran facilidad. Aparte de las ampollas pueden aparecer otro tipo de lesiones, especialmente en las variantes hereditarias, como quistes de milium, distrofia ungular, aplasia cutánea, alopecia, tejido de granulación, queratodermia palmoplantar, pigmentaciones (moteadas o no), nevus de EA, cicatrices y sindactilia. (6)

La distribución de las lesiones puede ser un signo clínico marcador de pronóstico, ya que es simple distinguir entre formas generalizadas o formas localizadas. Esto no aplica en la niñez temprana (o antes) ya que la piel es mucho más frágil y muchas formas leves pueden presentar lesiones en la mayoría de la superficie cutánea.

El análisis clínico ha sido estudiado y se estima que correlacionando los hallazgos cutáneos puede lograrse una sensibilidad y especificidad de hasta 90%. Sin embargo, el diagnóstico debe siempre ser reforzado por un estudio estructural o ultraestructural adecuado. (7)

Nevus De La Epidermólisis Ampollar

Los nevus melanocíticos se definen como hamartomas de melanocitos que forman nidos en el tejido cutáneo. Los nevus son clásicamente considerados sitios favorables para el asentamiento de melanomas cutáneos. Es importante también tener en cuenta el concepto de pseudomelanoma, que define una lesión de aspecto maligno, que se desarrolla sobre un nevus que ha sufrido trauma previamente, pero que es en esencia benigna.

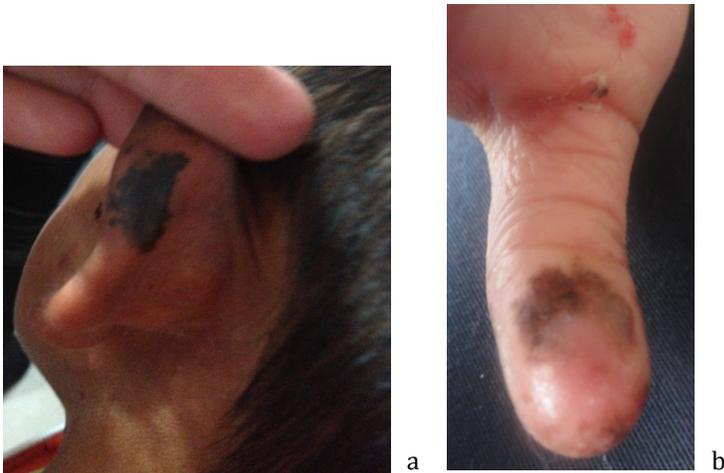


Ilustración 1. a y b. Nevus de la EA. Cortesía de la Dra. María Angélica Macías Eslava

En casi todas las variantes de la epidermólisis ampollar, como se ha explicado, se pueden encontrar estas lesiones, que particularmente tienen un aspecto moteado, y que, siguiendo la conocida regla del ABCDE, sugieren malignidad. Se hipotetiza que esto se debe a que en la colisión de un nevus melanocítico con una ampolla se encuentran células de pigmento flotantes en el líquido ampollar y que se reimplantan en sitios adyacentes, donde nuevamente proliferan de forma anormal, generando una lesión de gran tamaño, de color variable y con satélites. Adicionalmente en sitios de nevus donde se han presentado procesos de cicatrización, es común encontrar áreas de color claro y signos de neovascularización, lo cual dificulta aun más la distinción entre una lesión benigna o maligna. (6,13) De esta forma es claro que los nevus de la epidermólisis ampollar representan un reto diagnóstico para el clínico. A pesar de que es exótico que se presente un melanoma sobre una de estas lesiones, la recomendación actual es el seguimiento clínico y dermatoscópico al menos de forma semestral, y la corroboración diagnóstica con la biopsia de piel y estudio histopatológico en los casos donde claramente se sospeche malignidad. (6,13). También se han reportado casos de regresión espontánea de estas lesiones (14)

Alteraciones Ungulares

Los cambios ungulares pueden verse en casi todas las variantes de la enfermedad, condicionados por la aparición de ampollas subyacentes o adyacentes al aparato ungular.

En la EA simple pueden aparecer distrofias ungulares, aunque en muchos casos de la variante de Dowling Meara se ha reportado nuevo crecimiento normal de la placa. En la EA de la unión la distrofia se observa prácticamente en todos los casos, y particularmente en la variante de Herlitz las alteraciones pueden ser muy tempranas y prolongarse crónicamente, debido al excesivo tejido de granulación. Por último, en la EA distrófica los cambios de las uñas son una constante en todas las uñas, a excepción de algunas formas dominantes o localizadas, en las que algunas uñas pueden estar intactas. (11)

Cabe resaltar que si bien estos cambios pueden ser característicos, no son específicos de la enfermedad, y no son útiles para el diagnóstico si se analizan de forma aislada.

Basados en lo anterior, las manifestaciones cutáneas pueden resumirse en la siguiente tabla:

Manifestaciones en piel	Vesículas y ampollas flácidas o tensas Erosiones Quistes de Miliun Aplasia cutánea Alopecia Tejido de granulación excesivo Pigmentaciones cutáneas Cicatrices Queratodermia palmoplantar Sindactilias o pseudosindactilias
Manifestaciones en mucosas	Ampollas Erosiones Cicatrices Contracturas Leucoplasia
Otros hallazgos cutáneos	Distrofia ungular Nevus de la EA

Manifestaciones cutáneas más frecuentes en la EA

Manifestaciones Extracutáneas

Son múltiples los sistemas anatómico-fisiológicos que se ven comprometidos en la EA. Esto se explica por el hecho de que son muchos los órganos que cuentan con un epitelio íntegro para su adecuado desarrollo y funcionamiento. Como es de esperar, las variantes de la Unión y Distrófica son las que más representan riesgo sistémico. Las manifestaciones extracutáneas más importantes se resumen en la siguiente tabla.

TRASTORNOS OCULARES	Erosiones corneales y conjuntivales Ampollas corneales y conjuntivales Cicatrices corneales Pannus corneal Ensanchamiento del limbo corneal Sinalefaron Ampollas y cicatrices de los párpados Ectropión Alteración de la composición de la película lacrimal Defectos de refracción Obstrucción de los conductos lacrimales
COMPLICACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS	Ampollas, quistes, erosiones, pseudomembranas, membranas, cicatrices y estenosis de toda la mucosa del tracto respiratorio superior Otitis media a repetición Erosiones, cicatrices y estenosis de la trompa de Eustaquio y del conducto auditivo externo
AFECCIÓN ORAL	Caries Defecto en el esmalte Distrofias dentales Fragilidad de las estructuras de sostén Anodoncia Infecciones gingivales
COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES	Ampollas y cicatrices de la mucosa oral Microstomía Estenosis esofágica Dilatación preestenótica Esofagitis Esófago de Barrett Disminución del peristaltismo Atonía esofágica Pseudodiverticulosis intramural Enfermedad de Mallory Weiss Perforación esofágica Hernia hiatal Fisuras anales Estenosis rectal Fistulas anales Enfermedad inflamatoria intestinal Colon irritable Diverticulosis Hemorroides e invaginación intestinal Diarrea Desnutrición
DEFORMIDADES MÚSCULOESQUELÉTICAS	Manos en mitón, garra o capullo (pseudosindactilias) Anquilosis

	Atrofia muscular
ALTERACIONES GINECOLÓGICAS	Pubertad tardía Erosiones, ampollas y cicatrices genitales Dispareunia Parto complicado
OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS	Compromiso sistémico Fracturas patológicas
OTRAS COMPLICACIONES	Miocardiopatía (por déficit nutricional o anemia crónica) Insuficiencia renal crónica

Manifestaciones extracutáneas más frecuentes de la EA (6).

2.3. CLASIFICACIÓN DE LA EPIDERMOLISIS AMPOLLAR

Múltiples clasificaciones se han realizado a lo largo del tiempo. Debido a las múltiples asociaciones descritas se ha definido un gran número de variables, sin embargo, la forma más práctica de abordar la clasificación es basándose en el nivel de la membrana basal en el que se forman las ampollas. De esta forma se tienen tres grandes variantes: simple, de la unión, y distrófica. La siguiente tabla muestra la clasificación según el consenso de 2008 con las principales enfermedades clasificadas en cada una de las variables:

Variante mayor	Subtipo	Proteína Blanco
EA Simple Suprabasal		
	Acanto lítica superficial	Desmoplakina
	Deficiencia de Placofilina-1	Placofilina-1
	Superficialis	Desconocida
EA simple Basal		
	Localizada	K5 - K14
	Dowling Meara	K5 - K14
	Generalizada otras	K5 - K14
	Con Pigmentación Moteada	K5
	Con Distrofia Muscular	Plectina
	Con Atresia Pilórica	Plectina - Integrina $\alpha 6\beta 4$
	Autosómica Recesiva	K14
	Ogna	Plectina
	Migratoria Circinata	K5

EA de la unión		
	Herlitz	Laminina 332
	Generalizada no Herlitz	Laminina 332 - Colágeno VII
	Localizada no Herlitz	Colágeno VII
	Con Atresia Pilórica	Integrina $\alpha 6\beta 4$
	Inversa	Laminina 332
	De Instauración Tardía	Desconocida
	Síndrome de LOC	Laminina 332 cadena $\alpha 3$

EA Distrófica Dominante		
	Generalizada	Colágeno VII
	Acral	Colágeno VII
	Pretibial	Colágeno VII
	Pruriginosa	Colágeno VII
	De las Uñas	Colágeno VII
	Dermólisis ampollar del recién nacido	Colágeno VII
EA Distrófica Recesiva		
	Severa Generalizada	Colágeno VII
	Generalizada Otras	Colágeno VII
	Inversa	Colágeno VII
	Pretibial	Colágeno VII
	Pruriginosa	Colágeno VII
	Centripetalis	Colágeno VII
	Dermólisis ampollar del recién nacido	Colágeno VII
Síndrome de Kindler		Kindlina-1

Tabla 3. Clasificación de la Epidermólisis ampollar según el consenso de 2008, traducido (4)

Está claro que en la actualidad la variante más común es la simple, sin embargo es importante conocer las características principales de cada una, ya que el pronóstico puede variar drásticamente. A continuación se plantea una revisión de los subtipos más comunes de cada una de ellas.

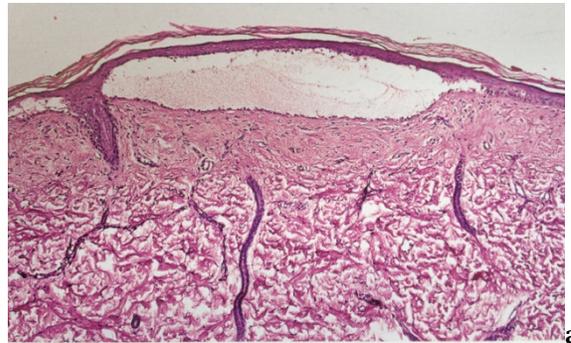
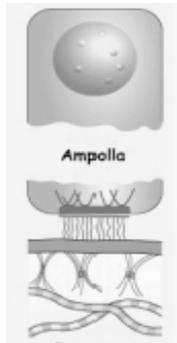
Epidermólisis Ampollar Simple

Consiste en un grupo de enfermedades asociadas a alteración en los genes que codifican para las queratinas, específicamente las K5 y K14. Las formas más severas de la enfermedad se asocian a mutaciones en las regiones más conservadas de dichos genes, y las más leves en las regiones menos conservadas. Los tres tipos más frecuentes son la generalizada (Koebner), la localizada (Weber-Cockayne) y la herpetiforme (Dowling-Meara). También se encuentran las menos frecuentes que son la Ogná, la superficial, y la EAS con pigmentación moteada. (1,4)

Se debe aclarar que teniendo en cuenta la gran variabilidad de fenotipos y epónimos descritos hasta el momento, se estima que hay aproximadamente 30 variantes conocidas de la enfermedad. En esta revisión nos referimos solamente a los más representativos.

Epidermólisis ampollar simple generalizada (ilustración 3)

También conocida como la variante de Quiebren, empieza desde el nacimiento o tempranamente en la infancia. Presenta ampollas que cicatrizan dejando híper o hipo pigmentación residual, y compromete principalmente las extremidades, rara vez presentando atrofia de las mismas. Puede comprometer la mucosa oral y presentar hiperqueratosis palmar y/o plantar. Con la edad puede acentuarse la hiperqueratosis y tienden a disminuir las lesiones mucosas. Esta variante presenta leve alteración en el crecimiento de los niños. (1,4)



En esta forma de epidermolisis la zona de formación de la ampolla se produce intra-epidérmicamente a nivel de la capa basal (en la epidermis)

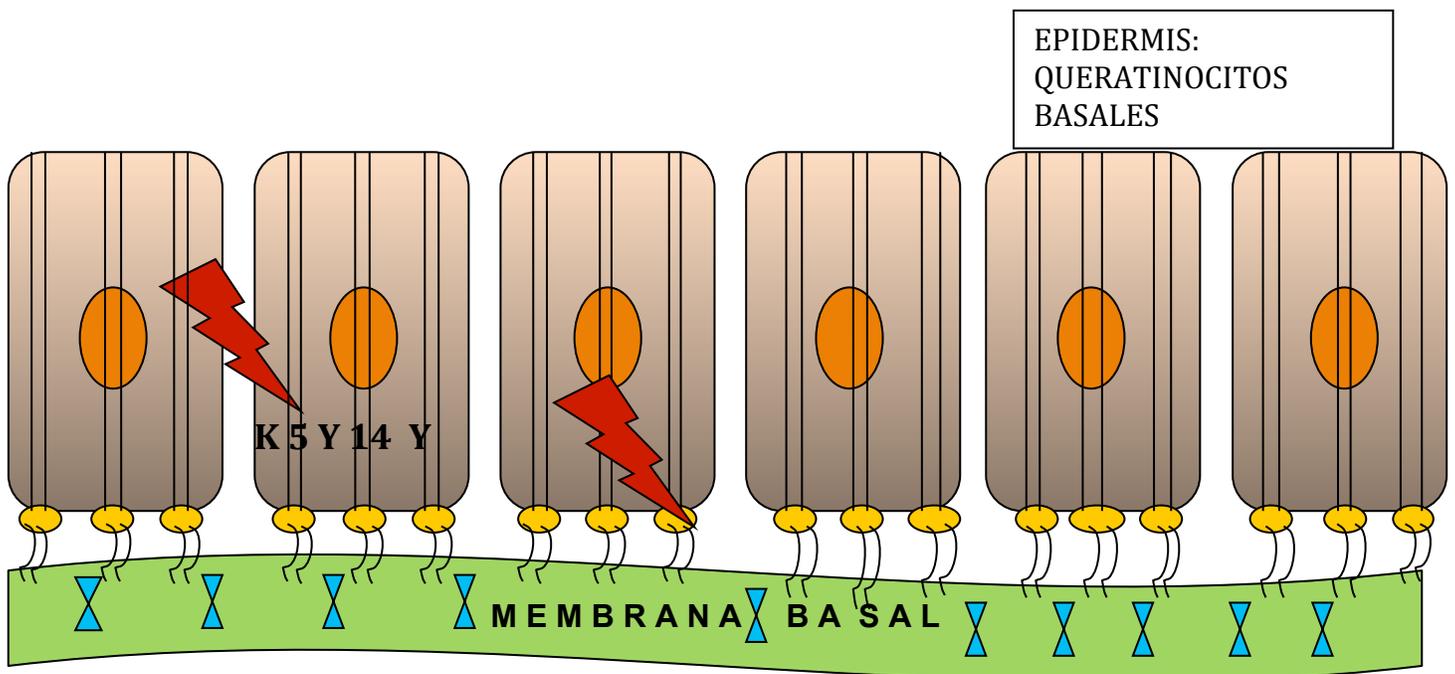


Ilustración 2. a. Esquema didáctico e histología de una ampolla formada en un paciente con EAS. b. Esquema ilustrando las estructuras deficientes en la EAS (rayos rojos). Cortesía de la Dra. María Angélica Macías Eslava.



Ilustración 3. EAS, ampollas generalizadas al nacer. Cortesía de la Dra. María Angélica Macías Eslava.

Epidermólisis ampollar simple herpetiforme

Esta variante, también conocida como la variante de Dowling-Meara, también se presenta desde el nacimiento de forma generalizada, igual que la variante de Koebner. Difiere de esta última en que suele ser más agresiva y el compromiso de mucosas es más notorio, en ocasiones muy extenso, habiéndose reportado compromiso de vía aérea alta o incluso atresia pilórica (1). Se llama herpetiforme por el patrón confluyente en el que espontáneamente aparecen las vesículas a lo largo de la vida. Es común que las ampollas tengan contenido hemorrágico. A lo largo de la vida puede aparecer y aumentar la hiperqueratosis palmoplantar, al igual que las distrofias ungulares. A diferencia de las demás variantes, el calor parece no aumentar el número de ampollas en estos pacientes(4).

Epidermólisis ampollar simple localizada

También conocida como la variante de Weber-Cockayne, es la forma más común de epidermólisis ampollar. Puede presentarse desde la niñez hasta la adultez temprana. Muchos pacientes con la enfermedad no son diagnosticados. Las ampollar suelen aparecer en los sitios de mayor presión, curando sin cicatriz y con cambios en la pigmentación. Rara vez presenta compromiso de las uñas. A diferencia de las otras formas, no presenta quistes de millium. (1)

Epidermólisis ampollar simple superficialis

Esta rara variante se caracteriza por la separación del estrato córneo de la piel, por lo cual usualmente no se aprecian ampollas sino costras o erosiones, que dejan hiperpigmentación postinflamatoria. Se han descrito erosiones orales, alteraciones ungulares y quistes de millium en estos pacientes.

Epidermólisis ampollar simple con pigmentación moteada

Afecta a pacientes desde el nacimiento y la niñez temprana, comprometiendo principalmente el tronco y las extremidades proximales. Con la edad las ampollas tienden a mejorar, no siendo así el moteado de hiperpigmentación, que tiende a empeorar. Son características las pequeñas pápulas verrugosas en áreas axilares. Puede haber leve compromiso de mucosas. Se deben diferenciar las pigmentaciones con los nevus melanocíticos grandes, característicos de este grupo de enfermedades.

Epidermólisis ampollar simple ogna

Se asocia a ampollar con la estación de verano, que son más comunes en las extremidades. Típicamente los pacientes muestran onicogrifosis de la primera uña del pie y tienen ascendencia noruega. Las ampollas pueden ser hemorrágicas y típicamente no dejan cicatriz. (1,4,6)

Epidermólisis Ampollar Hemidesmosomal

Es una forma rara de epidermólisis ampollar descrita recientemente en la que la separación tisular se encuentra en la epidermis en la porción más basal de los queratinocitos, en el punto de unión de los filamentos de queratina con los hemidesmosomas. Algunos autores consideran que se trata de una variante de la epidermólisis ampollar simple, sin embargo, consideramos que es más práctico y preciso describirla en un grupo aparte. En los estudios de microscopía electrónica se observan fragmentos de membrana citoplasmática de queratinocito basal y fragmentos de hemidesmosomas. Hay dos formas descritas de esta enfermedad, una asociada con distrofia muscular y otra asociada con atresia pilórica.

Epidermólisis ampollar con distrofia muscular

Es una rara enfermedad autosómica recesiva que consiste en la aparición de ampollas desde el nacimiento o muy prontamente después. Clínicamente es muy similar a la variante simple generalizada. La distrofia muscular puede aparecer tardíamente, incluso en la edad adulta (4). El gen alterado es el gen que codifica para la plectina, que se encuentra tanto en la piel como en el músculo, llevando a desorden en la organización de las sarcómeras. (1)

Epidermólisis ampollar con atresia pilórica

Los pacientes con esta enfermedad presentan severo compromiso de mucosas y tienen varias alteraciones urológicas. Se ha asociado a alteración en los genes que codifican para las integrinas $\beta 4$ y $\alpha 6$. Ha pesar de que la estenosis pilórica se asocia a varias enfermedades, la atresia es única de esta enfermedad. Los hemidesmosomas en estos pacientes están casi ausentes o son muy rudimentarios, encontrándose fragmentos de la membrana citoplasmática en la base de las ampollas. El compromiso usualmente es tan severo que la mayoría de los pacientes mueren en su infancia temprana. Muy pocos casos de sobrevivientes, con alteraciones genéticas parciales, han sido reportados. (1)

Epidermólisis Ampollar De La Unión

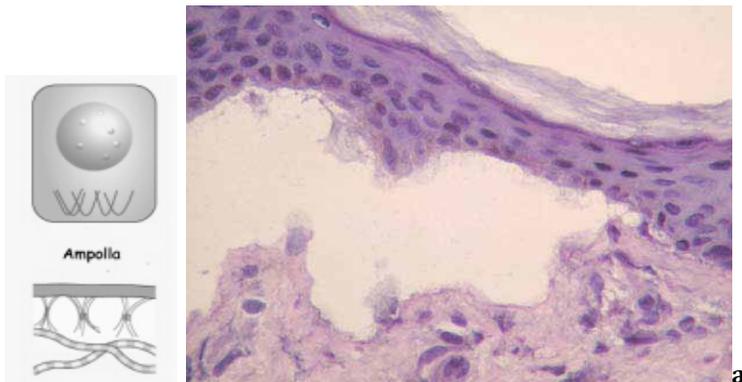
Se produce por alteración de cualquiera de los genes que codifican para la laminina 5 (recientemente renombrada laminina 332): LAMA3, LAMB3, LAMG3. La falta de cualquiera de las cadenas de la laminina puede resultar en expresión de la enfermedad, siendo más severos los casos que involucran el gen LAMA3. En algunos casos se ha demostrado expresión tardía de esta laminina en pacientes quienes previamente no la presentaban. Los mecanismos de esta “reparación genómica” aun no están completamente dilucidados. Las alteraciones se transmiten de forma autosómica recesiva.

Este grupo se subclasifica a su vez en tres grupos de acuerdo al fenotipo que presentan los pacientes: gravis, mitis y generalizada atrófica benigna.

Epidermólisis ampollar de la unión gravis (herlitz)

También conocida como la variante de Herlitz, o la variante letal, es la más frecuente de este grupo. El 40% de los pacientes mueren durante el primer año de vida, y de los sobrevivientes la mayoría muere antes de los 5 años. (1)

Al nacer se presentan ampollas generalizadas, luego al crecer presentan aparición de un distintivo tejido de granulación, casi patognomónico, de distribución periorifical principalmente en cara y cuello. Las uñas usualmente se pierden o están severamente distróficas y con abundante tejido de granulación que puede dificultar el proceso reparativo (1,6). Los dientes se ven afectados, con “pits” en el esmalte. Se pueden observar erosiones, algunas de gran tamaño, en todos los epitelios escamosos estratificados (incluyendo mucosa del tracto aéreo y digestivo). Los pacientes usualmente fallecen debido a severo compromiso traqueolaríngeo (la ronquera se considera un signo de muy mal pronóstico) o a infecciones que progresan rápidamente a sepsis. Los sobrevivientes presentan anemia mixta, marcado retardo en el crecimiento y “failure to thrive”. (1,4)



Las ampollas se forman dentro de la lámina lúcida de la de la membrana basal. La proteína ausente o disfuncional corresponde a la laminina 5. (H-E 40x)

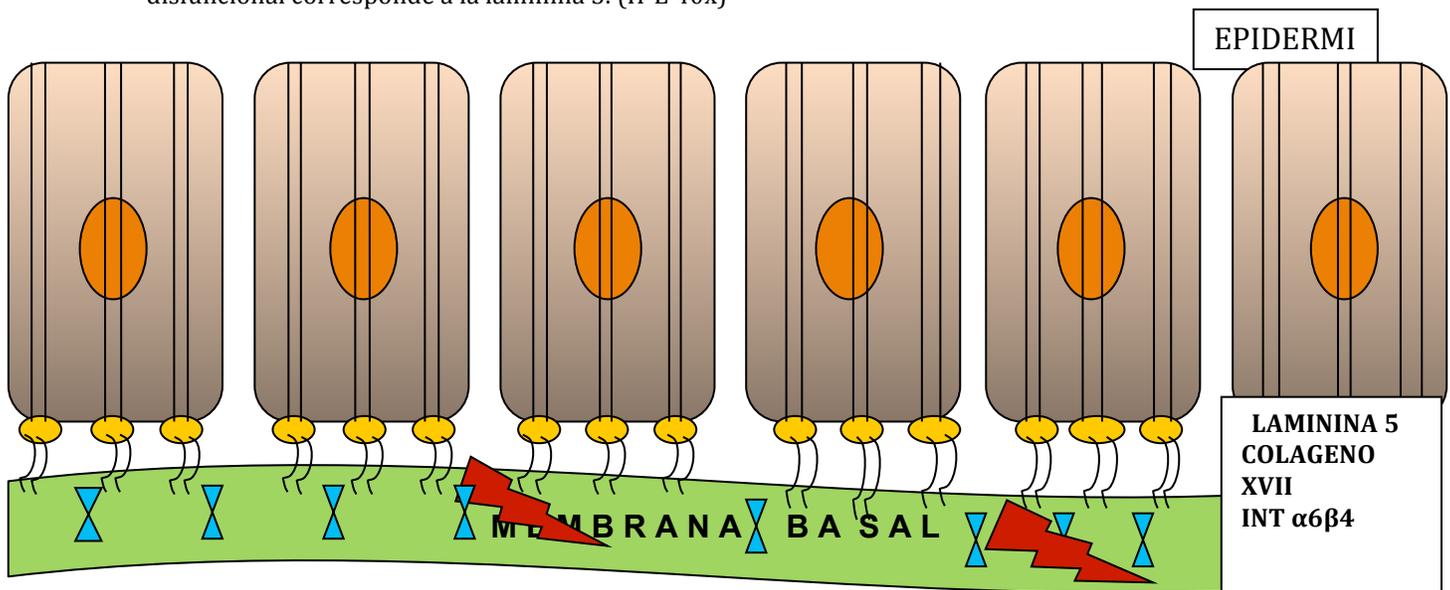


Ilustración 4. Esquema didáctico e histología de una ampolla formada en un paciente con EAU. b. Esquema ilustrando las estructuras deficientes en la EAU (rayos rojos). Cortesía de la Dra. María Angélica Macías Eslava.

Epidermólisis ampollar de la unión mitis

También se conoce como la variante no letal de la epidermólisis ampollar de la unión. Algunos pacientes con la variante de Herlitz sobreviven y mejoran con la edad. Estos pacientes no presentan ronquera, a pesar de presentar la misma severidad cutánea al inicio de su vida, y un compromiso similar de los dientes, las uñas y la piel periorificial (ilustración 5). A pesar de tratarse de una variante no letal, los pacientes pueden tener compromiso interno y se pueden beneficiar de traqueotomías o gastrostomías. (1)



Ilustración 5. EAU no Herlitz. Alteraciones del esmalte dental y compromiso oral. Cortesía de la Dra. María Angélica Macías Eslava.

Epidermolisis ampollar de la unión generalizada atrófica benigna

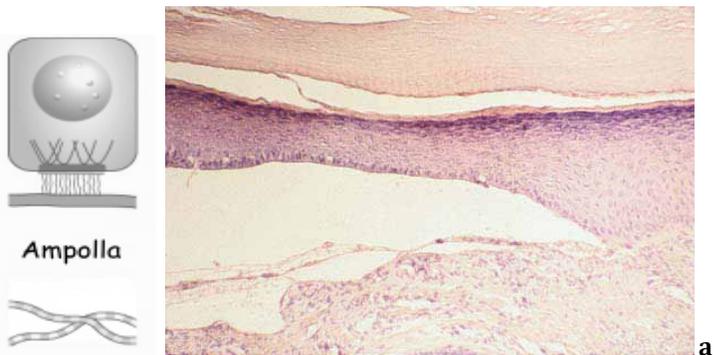
También se presenta con compromiso generalizado al nacer pero se diferencia de las anteriores en que presenta muy escaso compromiso de mucosas. Sin embargo, presentan similar compromiso en el esmalte de los dientes y en las uñas. Las ampollas sanan dejando cicatrices atróficas características. Con la edad los pacientes mejoran, rara vez tienen anemia, y algunos pueden tener una vida normal, incluyendo partos sin complicaciones. Así mismo, con la edad los pacientes presentan alopecia en parches o difusa, y algunas veces aparición de pelo terminal en sitios no usuales. (1)

Epidermolisis ampollar de la unión localizada

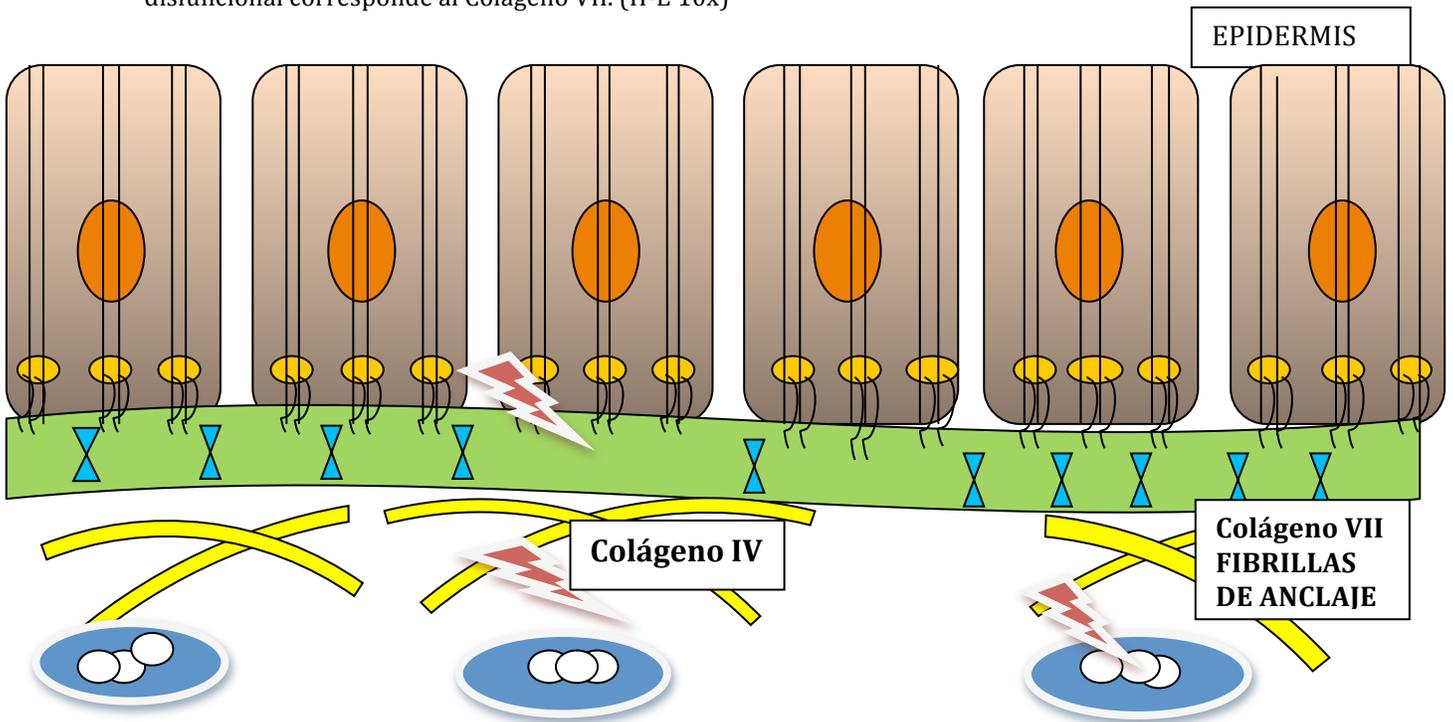
También llamada “mínima”, es una variante muy rara en la que los pacientes pueden presentar cualquiera de las lesiones de la epidermolisis ampollar de la unión pero de forma muy leve. Las ampollas usualmente aparecen en palmas, plantas, o región pretibial. Esta variante en general no afecta la expectativa de vida. (1)

Epidermolisis Ampollar Distrófica

Se caracteriza por ampollas que sanan dejando cicatriz y por la presencia de quistes de millium. Las estructuras comprometidas son las fibrillas de anclaje, con separación de la región sublámina densa. Las formas recesivas son más agresivas que las dominantes. Esto se evidencia en la observación de que las alteraciones de las formas dominantes en las fibrillas de anclaje con mínimas, y puede haber ausencia completa de las mismas en formas dominantes. El gen alterado siempre es el mismo, identificado como COL7A1. En las formas recesiva se producen codones de terminación anticipadamente, produciendo una molécula corta no funcional, y en las formas dominantes se encuentran principalmente reemplazo de bases nitrogenadas, produciendo una molécula parcialmente funcional. (1,4)



Las ampollas se forman en la zona de la membrana basal y por debajo de esta. La proteína ausente o disfuncional corresponde al Colágeno VII. (H-E 10x)



b

Ilustración 6. a. Esquema didáctico e histología de una ampolla formada en un paciente con EAD. b. Esquema ilustrando las estructuras deficientes en la EAD (rayos rojos). Cortesía de la Dra. María Angélica Macías Eslava.



Ilustración 2. a. EAD en un recién nacido con compromiso de mucosas y periorificial. b. EAD con compromiso en pie izquierdo, obsérvese la distrofia ungular y la pseudosindactilia. c. Paciente con mano en capullo, con fusión casi completa de los cinco dedos. Cortesía de la Dra. María Angélica Macías Eslava

Se describen un poco más a detalle las variantes importantes, a continuación.

Epidermólisis ampollar distrófica dominante

- Variante Cockayne-Touraine: Se puede presentar desde el nacimiento aunque ocasionalmente inicia en la niñez. Aunque puede comprometer todo el cuerpo, tiende a localizarse en los sitios de mayor presión, a veces resultando en cicatrices hipertróficas. Es común ver quistes de millium en los sitios comprometidos y compromiso ungular, con pérdida de las uñas y distrofia de los dedos. (ilustración 7) No hay compromiso de mucosa oral. La expectativa de vida es normal.
- Variante Pasini: Se presenta comprometiendo todo el cuerpo de formas más severa que la variante descrita anteriormente, y al igual que las demás distróficas, sana dejando placas cicatriciales y quistes de millium. Es característico, aunque no único, encontrar pápulas rojizas en el tronco. Puede haber compromiso leve de mucosas, no del esmalte dental. Las uñas usualmente están ausentes. Con el tiempo el compromiso tiende a localizarse en áreas acrales. (1)

Epidermólisis ampollar distrófica recesiva

Puede ser muy variable en su severidad, siendo más común, lastimosamente, la forma severa. Hay una variante recesiva localizada (leve, también denominada "mitis") que clínicamente es muy similar a la variante Cockayne-Touraine.

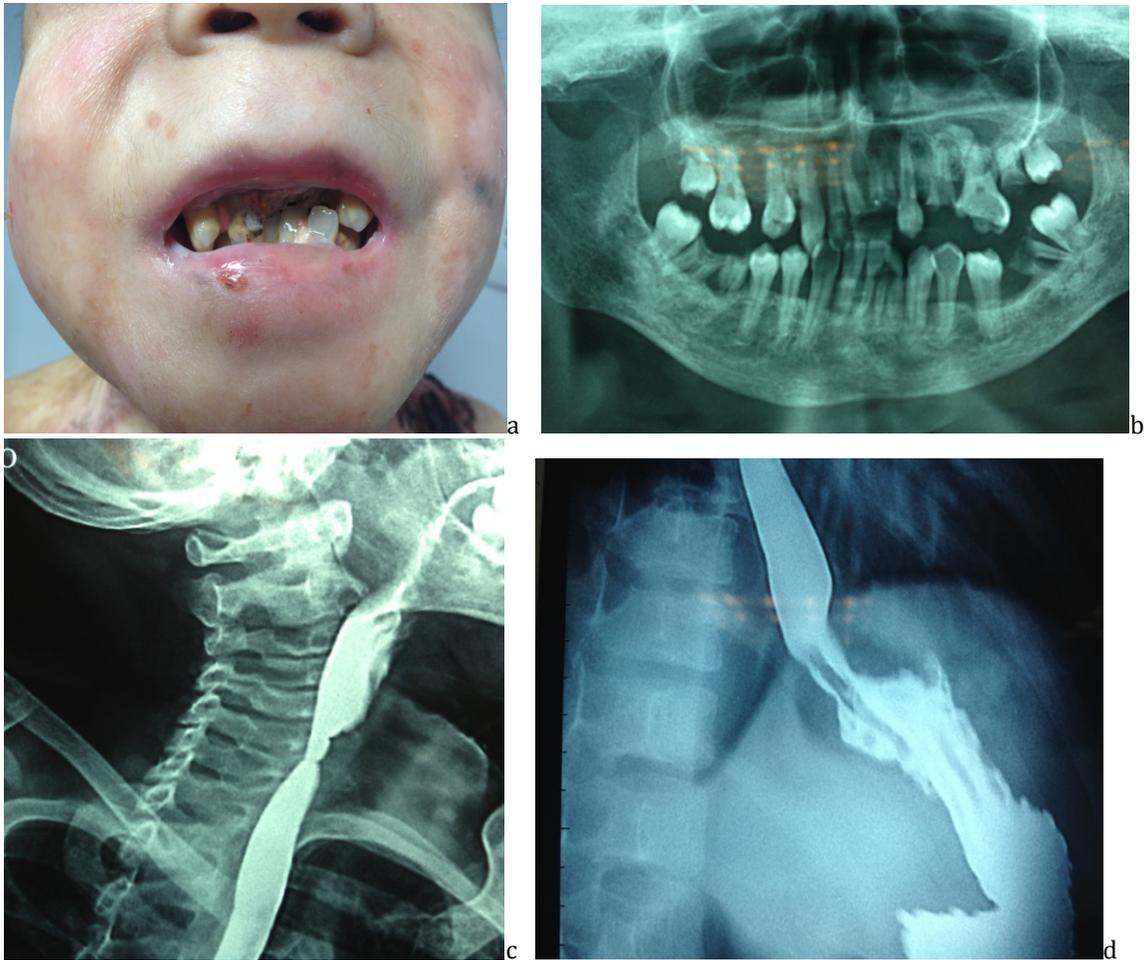


Ilustración 3. a. Complicación dental con disminución de apertura bucal por retracción y muy mal estado de la dentadura con múltiples caries. . Panorex de un paciente con EAD Recesiva. c y d. Estenosis esofágica en un paciente con EAD Recesiva. Cortesía de la Dra. María Angélica Macías Eslava.

La variante severa o generalizada, conocida como Hallopeau-Siemens, se presenta desde el nacimiento, comúnmente con una gran área carente de epidermis que puede sobrepasar una extremidad completa. La curación de estas lesiones deja cicatrices que pueden hacerse crónicas y favorecer la pseudosindactilia y las contracturas en flexión. En la cabeza el compromiso predomina en el cuero cabelludo, sin compromiso periorifical. Tanto en las formas dominantes como recesivas distróficas puede haber compromiso de mucosas extenso, con compromiso de vía aérea, de esófago, de mucosa oral, y del esmalte de los dientes, tanto así que los pacientes presentan casos severos de caries y tienden a perder los dientes. Con la edad, las complicaciones dentales, las heridas en mucosas, el compromiso del tracto digestivo (ilustración 8) y el alto requerimiento calórico por la constante reparación de heridas se juntan resultando en desnutrición y retardo en el crecimiento. Anteriormente estos pacientes morían durante la infancia y la adolescencia (usualmente de sepsis, y no por complicaciones inherentes a la piel), siendo mejor el pronóstico hoy en día. La variante Hallopeau-Siemens presenta un serio problema en relación a los pacientes que sobreviven a la edad adulta, ya que está estimado que del 50% al 80% desarrollan carcinomas escamocelulares agresivos (aunque bien diferenciados) y frecuentemente metastásicos. Este cuadro se ve empeorado con el hecho de que las metástasis de estos carcinomas responden muy pobremente a la radioterapia. Se han identificado factores que incrementan el riesgo de presentar carcinoma escamocelular:

- Desnutrición por alteraciones del tracto digestivo

- Alteración de la función inmunológica de los linfocitos natural killer (NK)
- La carencia actual de un tratamiento preventivo. (1)

Síndrome De Kindler

Es un trastorno autosómico recesivo que se produce por defectos en el gen de la kindlina, que tiene como función la estabilización de los filamentos de actina de los queratinocitos. Se manifiesta produciendo ampollas principalmente en sitios acrales secundarias o no al trauma, y gran fotosensibilidad. Debido a esto los pacientes desarrollan poiquilodermia de forma temprana, acentuada en la cara extensora de las extremidades. Otros hallazgos son queratodermia palmoplantar, distrofia ungueal, alopecia, estenosis esofágica, anal, vaginal o uretral, fimosis, sindactilia y pérdida de los dermatoglifos. Este raro síndrome tiende a resolver con la edad. (10)

Epidermólisis Ampollar Adquirida

También conocida como EA adquirida, es un desorden ampollar subepidérmico autoinmune que resulta de la producción de anticuerpos IgG dirigidos contra el dominio NC-1 del colágeno VII.

La enfermedad se manifiesta con la aparición de ampollas tensas no inflamatorias predominantes en áreas de trauma repetido que sanan dejando cicatriz y quistes de milium. Puede ser muy similar a un cuadro de porfiria cutánea tarda o a uno de los penfigoides. (12)

Los criterios diagnósticos incluyen:

- Desorden ampollar que inicie en la adultez o, menos frecuentemente, en la infancia.
- Ausencia de historia familiar de enfermedad ampollar.
- Ampollas espontáneas o traumáticas similares a la EA Distrófica.
- Exclusión de otras enfermedades ampollares.
- Ampollas subepidérmicas en la histología.
- Depósitos de IgG en la unión dermoepidérmica.
- Depósitos de IgG localizados en porción inferior de la lámina densa o e en la región sublámina densa.

El diagnóstico certero debe realizarse con pruebas confirmatorias por personal entrenado, incluyendo inmunofluorescencia, inmunohistoquímica y microscopía electrónica.

El curso natural de la enfermedad implica que con el tiempo los pacientes desarrollan cicatrices en la piel y mucosas, y consecuentemente ceguera, estenosis esofágica y contracturas.

El tratamiento de la variante adquirida difiere lógicamente de las formas congénitas. La mayor parte de la información disponible proviene de reportes de casos o series pequeñas. Se han descrito como opciones de tratamiento la ciclosporina, la colchicina, la inmunoglobulina endovenosa. Los corticoesteroides sistémicos pueden usarse en la fase inicial. Otros tratamientos usados de forma anecdótica incluyen mofetil micofenolato, corticoesteroides tópicos de muy alta potencia, dapsona y rituximab, entre otros. (12)

2.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para el diagnóstico diferencial es práctico dividir los diagnósticos en dos grupos: los desórdenes congénitos y los desórdenes adquiridos (1). Por supuesto es importante definir de la forma más temprana posible el diagnóstico correcto, ya que esto definirá el pronóstico de vida de los pacientes.

Desórdenes congénitos:

Hiperqueratosis epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme congénita ampollar)
Ictiosis ampollar de Siemens
Síndrome “peeling skin”
Paquioniquia congénita
Porfirias congénitas
Acrodermatitis enteropática
Incontinentia Pigmenti
Displasia ectodérmica
Síndrome de Hay-Wells
Aplasia cutis

Desórdenes adquiridos:

Epidermólisis bullosa adquirida
Dermatosis lineal IgA
Penfigoide ampollar
Penfigoide cicatricial
Herpes gestationis neonatal
Pénfigos
Infección por herpes simplex
Síndrome de piel escaldada estafilocócica
Impétigo ampollar
Mastocitosis ampollar
Ampollas traumáticas

2.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En la mayoría de los casos el enfoque inicial se hace con la historia clínica personal y familiar, y el examen clínico. Esto permite diferenciar con una buena precisión la variante mayor de la enfermedad, sin embargo, para el diagnóstico exacto son necesarios los estudios complementarios. (9)

En esta sección se describirán a modo general las técnicas más prácticas actualmente para el diagnóstico de las enfermedades ampollares. Se considera que las tres técnicas mandatorias en pacientes con sospecha de la enfermedad son la inmunohistoquímica (mapeo), la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica (9). No se recomienda la realización rutinaria de biopsia para análisis bajo microscopía de luz convencional, y se ha descrito que el análisis subsecuente de bloques de parafina previamente almacenados puede no ser útil debido a defectos en la inclusión. El análisis genético no se ha implementado masivamente, pero se estima que si la terapia génica resulta exitosa en un futuro, podría hacer parte del estudio de rutina. (4)

Inmunohistoquímica Enzimática

Es una técnica enzimática que se basa en la unión de un complejo enzimático marcado para unirse a un antígeno específico. Los materiales vienen preparados para marcar el tejido de un color claro y el antígeno de elección de un color contrastante. En algunos casos pueden usarse enzimas proteolíticas para exponer un antígeno que se encuentra “escondido”.

En estas enfermedades es importante tomar la biopsia de piel perilesional, es decir, aproximadamente a 5mm de una ampolla visible.

Inmunofluorescencia

Es una técnica de inmunohistoquímica utilizada para generar contraste de las muestras bajo el microscopio de fluorescencia.

La técnica puede ser directa o indirecta:

En la técnica directa se requiere que la muestra obtenida en la biopsia sea llevada en solución salina inmediatamente al laboratorio, ó, en caso de no poder ser procesada de forma rápida, en medio de Michelle. Cuando el espécimen llega al laboratorio se procesa por congelación y se marca con anticuerpos fluorescentes contra inmunoglobulinas humanas, proteínas séricas o fracciones de complemento. Lo que se espera visualizar es la señal lumínica producida por el complejo excitado bajo luz ultravioleta usando un microscopio de fluorescencia.

La técnica indirecta no examina una muestra de biopsia, sino la presencia de anticuerpos contra antígenos cutáneos en el suero de un paciente. Se toma suero del paciente y se incuba con tejido de sustrato en el laboratorio. El tejido se marca con anticuerpos fluorescentes de la misma forma que en el método directo. Si el suero del paciente contiene anticuerpos contra el antígeno que se busca, se obtiene una señal positiva con luz ultravioleta. Con este método además se puede realizar un análisis semicuantitativo para obtener títulos de anticuerpos.

Técnica "Salt Split-Skin" (SSS)

Es una técnica que permite mayor precisión para la localización de antígenos en la membrana basal. Se usa con inmunofluorescencia indirecta tomando una muestra de piel humana sana y se incuba en una solución con cloruro de sodio 1M a 4°C durante 72 horas con el fin de separar la membrana basal a nivel de la lámina lúcida. De esta forma se pueden diferenciar los antígenos que se encuentran por encima de la lámina lúcida de los que se encuentran por debajo (visualizando el "techo" o el "piso" de la preparación). Lo aparatoso de la técnica hace que no todos los laboratorios la hagan de forma usual.

Microscopía Electrónica (Me) Y Microscopia Óptica De Alta Resolución (MOAR)

Teniendo en cuenta que las capas de la membrana basal fueron descritas inicialmente con microscopía electrónica, los estudios ultraestructurales se considerarían el gold standard para la localización del defecto en las enfermedades ampollares congénitas. Ambos métodos permiten una resolución significativamente más alta que la microscopía convencional, por lo que permiten la visualización del sitio específico donde se presenta la disrupción de la membrana basal.

2.6. TRATAMIENTO

Hasta hace poco el papel de la medicina se limitaba al diagnóstico clínico, al seguimiento, a medidas paliativas y a la educación de los cuidadores sobre los cuidados no farmacológicos de la enfermedad. Con el desarrollo actual se han podido identificar numerosos genes responsables de la enfermedad, lo que ha llevado a avances como diagnósticas prenatales basados en evaluación genética y diagnóstico genético preimplantación uterina. Adicionalmente, el conocimiento pleno de las alteraciones genómicas es la base para el desarrollo de la terapia génica.

El grupo DEBRA (dystrophic epidermolysis bullosa research associations) ha planteado 3 objetivos fundamentales en lo referente al tratamiento: curación de las heridas, carcinogénesis y terapia génica.

En cuanto a la curación de las heridas, se han planteado varios puntos clave a estudio, sobre la fisiopatología de la enfermedad y cómo esta difiere de la piel normal:

- Migración celular y reepitelización
- Ambiente proteolítico de las heridas
- Secuencia temporal del proceso de cicatrización de las heridas
- Transferencia de genes in vivo

- Perfil de citocinas
- Formación de la cicatriz y proceso de remodelación
- Formación del tejido de granulación
- Interacciones intercelulares y de las células con la matriz extracelular

Hasta el momento se encuentran en progreso diversos estudios para desarrollar tratamientos en lo referente a la cicatrización de las heridas, sin embargo no aun no hay estudios comparativos con suficiente peso para validar y masificar dichas conductas.

La carcinogénesis está descrita, como se ha nombrado, en las formas más severas de la enfermedad, principalmente en la forma recesiva de la epidermólisis ampollar distrófica. El tumor que se desarrolla en los pacientes es el carcinoma escamocelular, (CEC) que tiene predilección por las extremidades y especialmente sobre las heridas crónicas (3). Es tan común su presencia en estos pacientes, que se ha dicho que para la edad de 40 años todos los pacientes han desarrollado al menos un CEC. El grupo DEBRA ha determinado los puntos clave en los que se deben enfocar los esfuerzos investigativos:

1. Determinar los mecanismos moleculares específicos que llevan a la aparición de CEC en los pacientes con la enfermedad.
2. Determinar o descartar el rol del virus del papiloma humano como carcinógeno.
3. Determinar si la falta de colágeno VII tiene rol en la aparición o diseminación del tumor maligno.
4. El rol del ambiente inflamatorio crónico, en lo referente a las citocinas.
5. Determinar si la cicatrización de heridas crónicas afecta el comportamiento del CEC, haciéndolo más agresivo.
6. Determinación en modelos animales sobre una posible relación entre alteraciones del gen que codifica para el colágeno VII e incidencia de CEC. (3)

La terapia génica es un campo prometedor teniendo en cuenta el acelerado avance que ha presentado recientemente. Específicamente en piel se presentan las ventajas de trabajar con queratinocitos y fibroblastos, que son fácilmente cultivables y manipulables en el laboratorio, comparados con células de otros tejidos. Hay dos áreas de la terapia génica de particular interés: la tecnología ribosomal que tiene como objetivo los polimorfismos dominantes, y el desarrollo de oligómeros quiméricos de ADN o ARN para corregir sustituciones específicas. Algunas de las preguntas actuales con respecto a la terapia génica son:

La terapia se verá limitada a áreas pequeñas de la piel, o es posible un tratamiento de toda la superficie?

El tratamiento de un área repetida puede generar mejoras significativas en cuanto a la funcionalidad, como las manos de los pacientes con la variantes recesiva de la EAD?

Qué tan segura es la terapia en humanos? Hay riesgo de mutagénesis?

Para mayor claridad con respecto al manejo de los cuidados generales de los pacientes con EA hacemos referencia a las guías de manejo básico escritas por el grupo de salud que conforma la fundación DEBRA Colombia publicadas en la pagina web de la fundación.

<http://debracolombia.org/wp-content/uploads/2012/04/CARTILLA-2012.pdf>

3. OBJETIVOS

Objetivo general

- Caracterizar clínica e histológicamente los pacientes con diagnóstico de epidermólisis ampollar congénita y adquirida en Colombia

Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia y distribución de la enfermedad en nuestra población
- Identificar los tipos de EA en los pacientes con la enfermedad registrados en la fundación DEBRA Colombia desde la clínica o la histopatología según los reportes de las historias clínicas
- Realizar una revisión de la literatura sobre la enfermedad relacionando los datos de la literatura con los datos de nuestra población
- Identificar las complicaciones más frecuentes de los pacientes con EA ingresados al estudio pertenecientes al Fundación DEBRA Colombia por medio del análisis de las HC
- Dejar abierto el camino a nuevas líneas de trabajo de investigación

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo.

4.2. Población y muestra

Se realizó un muestreo por conveniencia en cual se incluyeron todas las historias clínicas de todos los casos de pacientes vivos con diagnóstico de Epidermólisis Ampollar Hereditaria (EAH) y Epidermólisis Ampollar Adquirida (EAA) pertenecientes a la fundación DEBRA Colombia durante el periodo de Enero del 2009 a Agosto del 2014 desde los puntos de vista clínico e histopatológico, valorados por un dermatólogo pediatra integrante de la Fundación DEBRA de Bogotá Colombia.

Se excluyeron los pacientes muertos por la limitación para diligenciar los instrumentos cronométricos planteados, igualmente las historias clínicas de los pacientes que no contaran con los datos necesarios para recolectar la información requerida para el análisis del estadio según criterio del evaluador

4.3. Matriz de variables

Las variables a tener en cuenta son las que representan las comorbilidades de más impacto en los pacientes. Se explica cada variable en la siguiente tabla:

<i>Edad</i>	Medición en años
<i>Sexo</i>	Masculino o femenino. Variante cualitativa nominal.
<i>Departamento de origen</i>	Departamento en Colombia. Solo una excepción tuvo lugar debido a la procedencia de Venezuela, pero se trató de un paciente asociado a DEBRA Colombia
<i>Diagnóstico clínico</i>	Especificado por grupos: variante simple, de la unión, distrófica o adquirida
<i>Antecedente de diagnóstico histológico</i>	Presencia en la historia clínica de un reporte histopatológico. Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Concordancia entre diagnóstico clínico e histológico</i>	Cotejo entre el resultado histológico y el clínico. Solamente valorable entre los pacientes que tenían biopsia en la historia clínica. Porcentajes medidos de acuerdo al total de reportes histológicos encontrados. Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Antecedente de consanguinidad entre padres</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Modo de herencia</i>	Variante cualitativa nominal (Dominante / Recesiva)
<i>Alteración del esmalte dental</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)

<i>Antecedente de exodoncias</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Lengua depapilada</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Disfagia</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Estenosis esofágica</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Constipación</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Antecedente de varicela</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Antecedente de vacuna para varicela</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Úlceras oftálmicas</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Otras complicaciones oculares</i>	Variante cualitativa nominal: Astigmatismo/ Blefaritis/ Ectropión/Leucocoria/ Mala apertura ocular/Conjuntivitis/ Xerosis.
<i>Compromiso periorificial o de mucosas</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Manos en capullo</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Pies en capullo</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Presencia de nevus de epidermólisis ampollar</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)
<i>Compromiso ungular</i>	Variante cualitativa nominal (si/no)

4.4 Procedimiento de recolección de datos

Contando con la aprobación de DEBRA Colombia, se realizó una revisión de todas las historias clínicas en la base de datos de la organización. De las 56 historias disponibles, solamente 45 se consideraron lo suficientemente completas para incluirlas dentro del análisis de datos. Toda la información fue compilada de acuerdo a las variables establecidas para el análisis estadístico.

La información obtenida en este estudio está almacenada en una base de datos que será custodiada por los investigadores y dispone de una copia de seguridad. Todos los pacientes están identificados con las iniciales del nombre.

4.5. Procesamiento y análisis de los datos

Los resultados más relevantes se representaron de forma gráfica por medio de tablas e histogramas. Todos los análisis se realizaron en Excel.

4.6. Consideraciones éticas

Según la resolución 8430 de 1993, por tratarse de un estudio descriptivo retrospectivo, se trató de una investigación sin riesgo. No se hará publicación de datos que afecten la intimidad o la integridad física o moral de las personas que aparecen en la base de datos. Se obtuvo el permiso de DEBRA Colombia.

5. RESULTADOS

De los 45 pacientes incluidos en el estudio, 21 eran hombres y 24 mujeres. No se encuentra una diferencia significativa por genero, de la misma forma que se reporta en la literatura internacional (Ilustración 6)

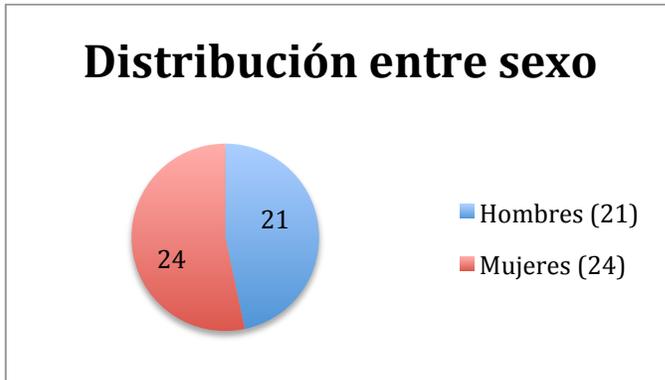


Ilustración 4: Distribución entre sexo

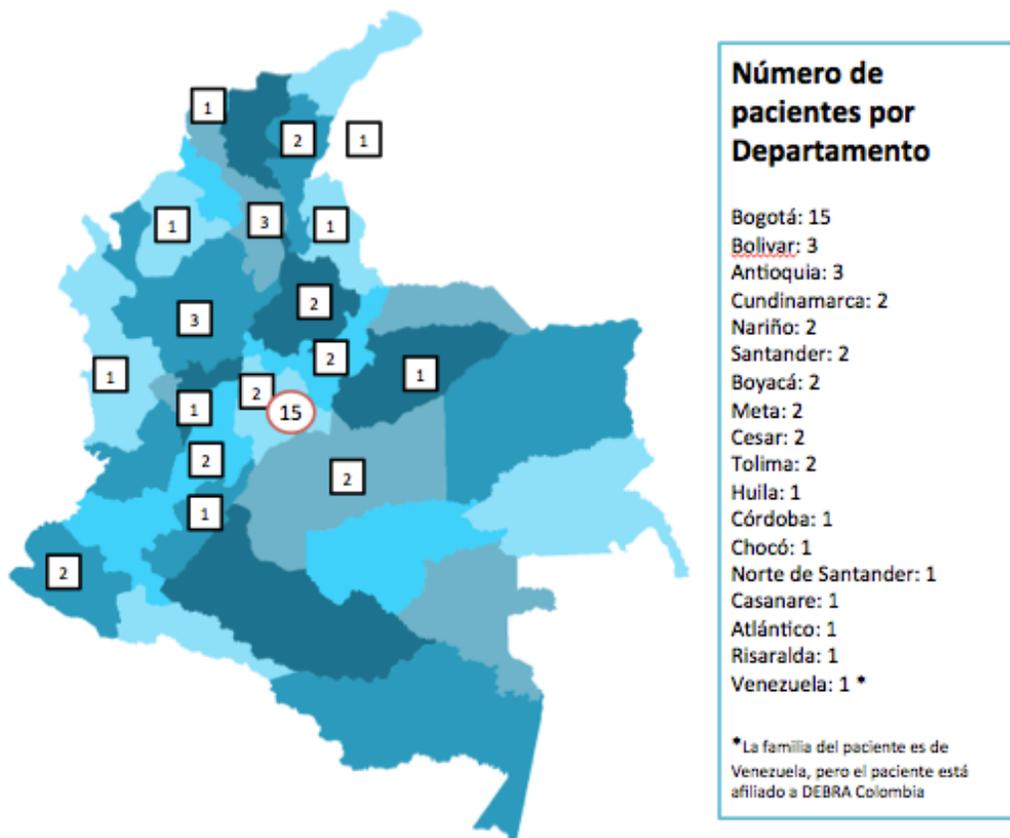


Ilustración 5: Distribución de los pacientes en el territorio Nacional

Quince pacientes, es decir, el 33%, fueron procedentes de Bogotá, y la gran mayoría se encuentra dentro de la región andina. Hubo un paciente registrado proveniente de Venezuela, el cual se incluyó debido a que a pesar de su procedencia se encuentra afiliado a DEBRA Colombia. (Ilustración 7)

Un importante porcentaje, el 46%, equivalente a 21 pacientes, no contaba con un reporte oficial de patología en su historia clínica. De los que sí contaban con un reporte de patología, 16 contaban con concordancia entre el diagnóstico clínico y el histológico, y 8 presentaban discordancia. Cabe aclarar que ninguno de estos 8 casos contaba con un estudio adecuado, sea Microscopía electrónica, inmunofluorescencia o microscopía óptica de alta resolución. (Ilustración 8).

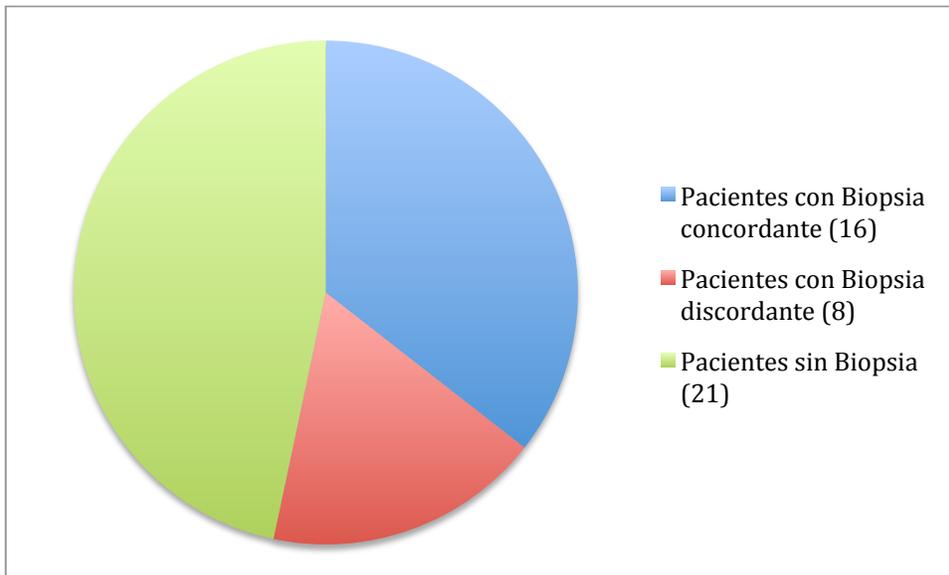


Ilustración 6: Estudio histológico y concordancia clínico-patológica

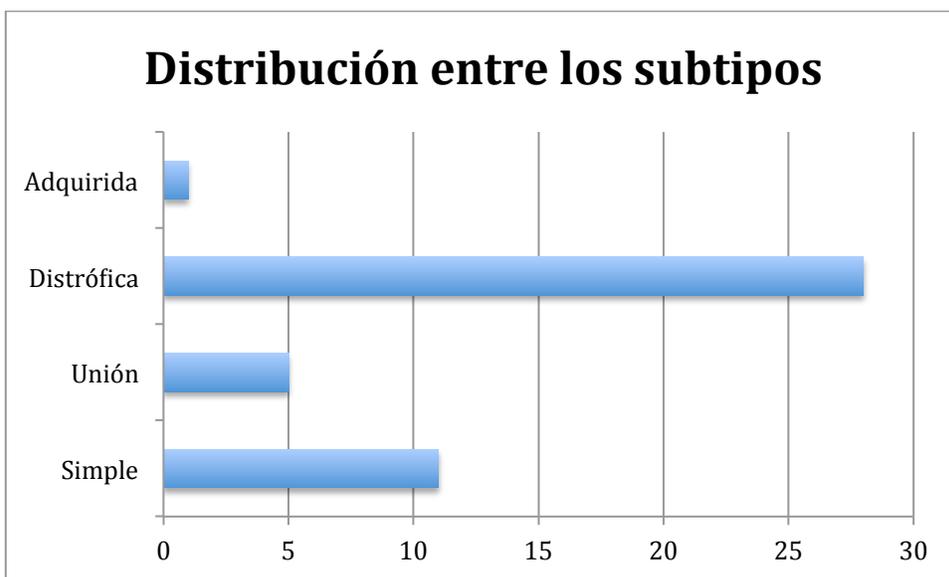


Ilustración 7: Distribución de la enfermedad entre los subtipos

Se encontró una gran predominancia de pacientes con variante distrófica, contando 28 pacientes. Once presentaron EA simple, 5 presentaron EA de la unión y solo 1 fue diagnosticado con EA Adquirida (ilustración 9).

Las demás variables incluidas en el estudio se presentan por medio de tablas, a continuación:

Cirugías

	Frecuencia	Porcentaje
SI	6	13,3
NO	39	77,7
Total	45	100,0

Se encontraron 6 pacientes que requirieron cirugías, no todas necesarias directamente por padecer la enfermedad. Las más común encontrada fue circuncisión.

Antecedente Familiar

	Frecuencia	Porcentaje
SI	7	15,5
NO	38	84,4
Total	45	100,0

El antecedente familiar de la enfermedad incluyó a cualquier familiar hasta de 2do grado de consanguinidad, con 7 pacientes presentando antecedente positivo.

Modo de herencia

	Frecuencia	Porcentaje
DOMINANTE	4	8,9
RECESIVO	12	26,7
NA*	29	64,4
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

El modo de herencia se interpretó según las características de la enfermedad y la historia clínica, ya que la valoración genética no se realiza de rutina en nuestro medio. Solo uno de los pacientes contaba con un árbol genealógico completo, lo que explica la gran cantidad de información faltante.

Exodoncias

	Frecuencia	Porcentaje
SI	11	24,5
NO	34	75,5
Total	45	100,0

El 24,5% de los pacientes tenía antecedente de exodoncias, correspondiente con 11 pacientes. Todos asociados con variantes distrófica o de la unión.

Lengua Depapilada

	Frecuencia	Porcentaje
NA	1	2,2
SI	16	35,6
NO	28	62,2
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

El 35,6% de los pacientes, correspondiente a 16 individuos, presentaron pérdida de las papilas linguales.

Alteración del esmalte dental

	Frecuencia	Porcentaje
SI	7	15,6
Válidos NO	38	84,4
Total	45	100,0

Siete pacientes presentaron alteración del esmalte dental en su valoración, correspondiente al 15,6% de los individuos.

Antecedente de Varicela

	Frecuencia	Porcentaje
SI	13	28,9
NO	26	57,8
NA	6	13,3
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

Trece pacientes (28,9%) tienen antecedente claro de haber sido infectados con el virus, En 6 pacientes no se contaba con información clara sobre el antecedente.

Vacuna para Varicela

	Frecuencia	Porcentaje
SI	10	22,2
NO	21	46,7
NA	14	31,1
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

Los pacientes con antecedente claro de vacuna para el virus fueron solamente 10. Los demás desarrollaron inmunidad natural al enfrentar el virus o no han sido vacunados hasta el momento. Un considerable número de pacientes no contaban con adecuada documentación.

Disfagia

	Frecuencia	Porcentaje
SI	23	51,1
NO	17	37,8
NA	5	11,1
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

El antecedente de disfagia fue muy común, con 23 pacientes que corresponden a un 51,1% de los casos. Casi todos corresponden a pacientes con diagnóstico de EA simple o EA de la unión.

Estenosis esofágica

	Frecuencia	Porcentaje
SI	20	44,4
NO	15	33,3
NA	10	22,2
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

Veinte pacientes tienen antecedente de estenosis esofágica documentada en diferentes grados. Ninguno ha sido sometido a intervención correctiva.

Constipación

	Frecuencia	Porcentaje
SI	30	66,7
NO	9	20,0
NA	6	13,3
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

La constipación es un hallazgo frecuente, con 30 pacientes afectados documentados. Todos los pacientes recibieron recomendaciones dietarias y medicamentos en caso de ser necesario.

Úlceras oftálmicas

	Frecuencia	Porcentaje
SI	12	26,7
NO	18	40,0
NA	15	33,3
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

Doce pacientes presentaron úlceras en cualquiera de las mucosas del ojo. En 15 pacientes no se encontró documentación en el examen físico sobre la salud de mucosas oculares.

Otras complicaciones oftálmicas

	Frecuencia	Porcentaje
Astigmatismo	1	2,2
Blefaritis	3	6,7
Ectropión	1	2,2
Leucocoria	1	2,2
Mala apertura ocular	1	2,2
Conjuntivitis	1	2,2
Xerosis	1	2,2

Nueve pacientes presentaron otras complicaciones oculares, incluyendo las mencionadas. La mayoría secundarias a presencia previa de lesiones en mucosas.

Prurito

	Frecuencia	Porcentaje
SI	33	73,3
NO	7	15,6
NA	5	11,1
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

Hasta en 33 pacientes se encontró documentación de prurito intenso. Los pocos pacientes que no aquejaban el problema tenían formas leves de EA simple.

De particular interés del estudio es el compromiso dermatológico, por lo que en dichas variables se hizo análisis adicional por medio de tablas de contingencia para evidenciar la frecuencia de aparición de las alteraciones de acuerdo a cada subtipo de la enfermedad.

Compromiso periorifical o de mucosas

	Frecuencia	Porcentaje
SI	35	77,8
NO	6	13,3
NA	4	8,9
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

COMPROMISO PERIORIFICAL O DE MUCOSAS

			PERIORIFICAL O MUCOSAS			Total
			NA	SI	NO	
DIAGNÓSTICO		Recuento	2	5	4	11
	EAS	% dentro de DIAGNÓSTICO	18,2%	45,5%	36,4%	100,0%
		% del total	4,4%	11,1%	8,9%	24,4%
		Recuento	1	2	2	5
	EAU	% dentro de DIAGNÓSTICO	20,0%	40,0%	40,0%	100,0%
		% del total	2,2%	4,4%	4,4%	11,1%
		Recuento	1	27	0	28
	EAD	% dentro de DIAGNÓSTICO	3,6%	96,4%	0,0%	100,0%
		% del total	2,2%	60,0%	0,0%	62,2%
		Recuento	0	1	0	1
	EAA	% dentro de DIAGNÓSTICO	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		% del total	0,0%	2,2%	0,0%	2,2%
	Recuento	4	35	6	45	
Total	% dentro de DIAGNÓSTICO	8,9%	77,8%	13,3%	100,0%	
	% del total	8,9%	77,8%	13,3%	100,0%	

*NA: no aplica / no hay información

El compromiso de la integridad de la unión dermoepidérmica en mucosas y en áreas periorificiales fue común en todas las variantes. En la variante distrófica fue de 96,4%, en la de la unión 40% y en la simple de 45,5%. La única paciente con EA adquirida presentaba antecedente.

Manos en capullo

	Frecuencia	Porcentaje
SI	11	24,4
NO	32	71,1
NA	2	4,4
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

MANOS EN CAPULLO

		MANOSENCAPULLO			Total
		NA	SI	NO	
DIAGNÓSTICO	Recuento	1	0	10	11
	EAS % dentro de DIAGNÓSTICO	9,1%	0,0%	90,9%	100,0%
	% del total	2,2%	0,0%	22,2%	24,4%
	Recuento	0	0	5	5
	EAU % dentro de DIAGNÓSTICO	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	% del total	0,0%	0,0%	11,1%	11,1%
	Recuento	1	11	16	28
	EAD % dentro de DIAGNÓSTICO	3,6%	39,3%	57,1%	100,0%
	% del total	2,2%	24,4%	35,6%	62,2%
	Recuento	0	0	1	1
	EAA % dentro de DIAGNÓSTICO	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	% del total	0,0%	0,0%	2,2%	2,2%
	Recuento	2	11	32	45
	Total % dentro de DIAGNÓSTICO	4,4%	24,4%	71,1%	100,0%
% del total	4,4%	24,4%	71,1%	100,0%	

*NA: no aplica / no hay información

Como es esperable, solo los pacientes con la variante distrófica presentaron manos en capullo. De todos los pacientes con esta variante, 11 fueron documentados con la limitación (en al menos una extremidad), equivalente a un alarmante 39,3%.

Pies en capullo

	Frecuencia	Porcentaje
SI	14	31,1
NO	28	62,2
NA	3	6,7
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

PIES EN CAPULLO

		PIESENCAPULLO			Total
		NA	SI	NO	
DIAGNÓSTICO	Recuento	1	0	10	11
	EAS % dentro de DIAGNÓSTICO	9,1%	0,0%	90,9%	100,0%
	% del total	2,2%	0,0%	22,2%	24,4%
	Recuento	0	0	5	5
	EAU % dentro de DIAGNÓSTICO	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	% del total	0,0%	0,0%	11,1%	11,1%
	Recuento	2	14	12	28
	EAD % dentro de DIAGNÓSTICO	7,1%	50,0%	42,9%	100,0%
	% del total	4,4%	31,1%	26,7%	62,2%
	Recuento	0	0	1	1
	EAA % dentro de DIAGNÓSTICO	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	% del total	0,0%	0,0%	2,2%	2,2%
Total	Recuento	3	14	28	45
	% dentro de DIAGNÓSTICO	6,7%	31,1%	62,2%	100,0%
	% del total	6,7%	31,1%	62,2%	100,0%

*NA: no aplica / no hay información

También esperable, solo pacientes con EA Distrófica tuvieron alteración de pies en capullo (al menos en una extremidad). De los pacientes con la enfermedad, en 14 se documentó la alteración, lo que corresponde a un 50% de los individuos.

Presencia de nevus de la EA

	Frecuencia	Porcentaje
SI	19	42,2
NO	18	40,0
NA	8	17,8
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

PRESENCIA DE NEVUS DE LA EA

		NEVUS			Total
		NA	SI	NO	
DIAGNÓSTICO	Recuento	2	5	4	11
	EAS % dentro de DIAGNÓSTICO	18,2%	45,5%	36,4%	100,0%
	% del total	4,4%	11,1%	8,9%	24,4%
	Recuento	2	2	1	5
	EAU % dentro de DIAGNÓSTICO	40,0%	40,0%	20,0%	100,0%
	% del total	4,4%	4,4%	2,2%	11,1%
	Recuento	4	12	12	28
	EAD % dentro de DIAGNÓSTICO	14,3%	42,9%	42,9%	100,0%
	% del total	8,9%	26,7%	26,7%	62,2%
	Recuento	0	0	1	1
	EAA % dentro de DIAGNÓSTICO	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	% del total	0,0%	0,0%	2,2%	2,2%
Total	Recuento	8	19	18	45
	% dentro de DIAGNÓSTICO	17,8%	42,2%	40,0%	100,0%
	% del total	17,8%	42,2%	40,0%	100,0%

*NA: no aplica / no hay información

La presencia de nevos de la EA documentada por dermatología se encontró en 19 pacientes: 5 con EA Simple, 2 con EA de la unión y 12 con EA Distrófica. Ninguno de los pacientes ha sido documentado con la progresión de esta lesión hacia la malignidad, a pesar de su aspecto sospechoso.

Compromiso de uñas

	Frecuencia	Porcentaje
SI	22	48,9
NO	9	20,0
NA	14	31,1
Total	45	100,0

*NA: no aplica / no hay información

COMPROMISO DE UÑAS

			COMPROMISODEUÑAS			
			NA	SI	NO	NA
DIAGNÓSTICO		Recuento	3	7	1	0
	EAS	% dentro de DIAGNÓSTICO	27,3%	63,6%	9,1%	0,0%
		% del total	6,7%	15,6%	2,2%	0,0%
		Recuento	1	3	1	0
	EAU	% dentro de DIAGNÓSTICO	20,0%	60,0%	20,0%	0,0%
		% del total	2,2%	6,7%	2,2%	0,0%
		Recuento	9	11	7	1
	EAD	% dentro de DIAGNÓSTICO	32,1%	39,3%	25,0%	3,6%
		% del total	20,0%	24,4%	15,6%	2,2%
		Recuento	0	1	0	0
	EAA	% dentro de DIAGNÓSTICO	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
		% del total	0,0%	2,2%	0,0%	0,0%
		Recuento	13	22	9	1
	Total	% dentro de DIAGNÓSTICO	28,9%	48,9%	20,0%	2,2%
	% del total	28,9%	48,9%	20,0%	2,2%	

*NA: no aplica / no hay información

El compromiso de uñas, indiferente de si se trataba de distrofia, onicolisis, paquioniquia, anoniquia u otras, fue documentado en 22 pacientes. De estos, 7 tenían EA Simple, 3 tenían EA de la unión y 11 EA Distrófica. La paciente con EA Adquirida también presentó la alteración.

Abreviaciones:

EAS: EA simple
EAU: EA de la unión
EAD: EA distrófica
EAA: EA adquirida

6. DISCUSIÓN

A la fecha no hay ningún estudio que documente la prevalencia de la enfermedad y de sus complicaciones en Colombia.

Tratándose de una enfermedad huérfana es de esperar que el número de pacientes disponibles para realizar una adecuada caracterización sea escaso. La fuente de más fácil acceso para localizar el mayor número de pacientes en el país es el archivo de la fundación DEBRA Colombia.

En la literatura internacional se ha descrito en múltiples ocasiones que la variante más frecuente es la simple (6,7). En nuestra muestra hay un claro predominio de la variante distrófica. Esto es probablemente debido a que siendo DEBRA una organización de apoyo, las familias afiliadas son las que requieren más ayuda.

El predominio de pacientes en la zona andina del país se explica debido a la localización de la sede en la capital nacional. Es de anotar que a pesar de esto muchos de los pacientes provienen de otros departamentos y de área rural, lo que dificulta un adecuado acceso y seguimiento de los pacientes. Son estas dificultades las que explican también el alarmante número de pacientes que carecen de un diagnóstico adecuado, que en nuestra observación corresponde casi a la mitad de los mismos. Es difícil establecer la causa de la gran disparidad entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico histológico, ya que se trata probablemente de razones más allá de la falta del estudio completo. Como se ha mencionado, el diagnóstico clínico tiene una alta sensibilidad y especificidad para encasillar a la enfermedad dentro de las tres grandes variables, sin embargo, tanto el difícil acceso a un servicio de salud especializado como la complejidad y la delicadeza de la toma y el procesamiento de la muestra pueden llevar a errores diagnósticos.

En cuanto a las complicaciones no observamos una gran diferencia con reportes anteriores en otros países (6,7). En las complicaciones dermatológicas se observa, sin embargo, una gran divergencia en cuanto a las complicaciones malignas. Solo un paciente presentó malignidad, tratándose de un carcinoma basocelular, y este paciente es el que cuenta con mayor edad en nuestra muestra. Vale resaltar en este momento que no contamos con datos de pacientes ya fallecidos, lo que dificulta el análisis de la mortalidad. Otros hallazgos cutáneos la sindactilia y el compromiso de mucosas se observaron claramente con una mayor frecuencia en las variantes distrófica y de la unión. Esta es también una gran alarma, ya que muchos pacientes en nuestro estudio presentaron complicaciones irreversibles y prevenibles a una corta edad.

El patrón de herencia y la consanguinidad entre los padres fueron rastreados teniendo en cuenta solamente la historia clínica, lo que debe interpretarse con cautela. Las complicaciones odontológicas, oftalmológicas y gastrointestinales fueron también obtenidas de los registros existentes, y son de adecuada confianza, ya que la organización de DEBRA Colombia cuenta en la mayoría de las historias con un formato estándar de donde se extrae la información.

En cuanto a las dificultades del estudio se resalta la falta de información en varias de las historias, lo que impidió incluir a todos los pacientes afiliados a la organización fuente; la localización rural de algunos de los pacientes, lo que dificulta el seguimiento por especialistas y el acceso a un laboratorio especializado; la falta de información en nuestro estudio sobre la mortalidad, ya que las historias disponibles incluían solo a pacientes vivos a la fecha; y la misma variabilidad de la enfermedad, ya que se estima que un gran número de pacientes con la variante simple no buscan ayuda en sitios diferentes a los proporcionados por el sistema nacional de salud. Las dificultades inherentes a la organización DEBRA Colombia incluyen, entre otras, la poca adherencia de algunos médicos a la organización, y que, al tratarse de una entidad sin ánimo de lucro y sin apoyo monetario integral por parte de organizaciones gubernamentales, tiene carencia de los insumos necesarios para el soporte integral completo a cada uno de los pacientes.

7. CONCLUSIONES

A continuación se enumeran las principales conclusiones encontradas con la realización del estudio:

- En Colombia no existe a la fecha ningún estudio que describa las características clínicas e histológicas de los pacientes con EPIDERMOLISIS AMPOLLAR HEREDITARIA Y ADQUIRIDA.
- Hay una importante cantidad de pacientes que provienen de áreas rurales en donde no hay experiencia clínica por parte del personal de salud en el diagnóstico y manejo de la entidad.
- En nuestra población analizada es más común la variante distrófica de EAH, lo que comparado con la literatura internacional revela un probable subdiagnóstico de las variantes simple, desconociendo las razones de limitación diagnóstica o falta de reporte de estos casos por parte del personal médico o incluso de los familiares a DEBRA Colombia.
- Existen dificultades considerables al momento de realizar un diagnóstico histológico que complemente el diagnóstico clínico, desde el punto de vista económico, social y profesional.
- Las complicaciones no dermatológicas más comunes en nuestra población son las odontológicas y gastrointestinales.
- En la población analizada hay información limitada sobre complicaciones fatales.
- Existen falencias en el cuidado adecuado y manejo de complicaciones prevenibles, por la falta de conocimiento de la entidad y por la carencia de recursos económicos que cubran los altos costos de esta enfermedad.
- Es considerable la cantidad de paciente que han entrado en contacto con el virus de la varicela, así como el número de aquellos que desconocen o no han recibido la vacuna. En pacientes con tan importante fragilidad cutánea, y tratándose de una enfermedad para la cual existe una vacuna efectiva, se debe evitar al máximo este tipo de contagios. Por esto se debe buscar una forma práctica y eficiente para dar la oportunidad de vacunación a estos pacientes.
- Es muy importante buscar estrategias que mejoren la obtención de recursos económicos que soporten a fundaciones como DEBRA para optimizar la realización de encuentros nacionales y departamentales a nivel del país que permitan reunir a los pacientes y a sus familias con fines de educación y abordaje interdisciplinario, para mejorar la calidad de vida de los mismos de acuerdo al grado de severidad de esta condición en cada uno de ellos.
- A partir de este estudio descriptivo se abren nuevas líneas de investigación orientadas a mejorar la especificidad de los estudios diagnósticos de microscopía electrónica para poder orientar las terapias específicas a blancos moleculares que permitan a futuro mejorar la condición de los pacientes portadores de la enfermedad.
- Es importante continuar en la búsqueda de alternativas terapéuticas que garanticen una mejoría prolongada de la cicatrización en estos pacientes, como nuevas líneas de investigación en técnicas de bioingeniería molecular, estudios con cultivos de fibroblastos, entre otras.
- Vale la pena iniciar un proceso de sensibilización social para el apadrinamiento de estos pacientes por medio de fundaciones como DEBRA Colombia, que permita garantizar ayuda permanente a estos pacientes y a sus familias, por el alto costo de la entidad.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Klaus Wolff, Lowell Gold Smith, Stephen Katz, Barbara Gilchrest, Amy Paller, David Leffell. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, seventh edition. 2008.
2. Ruth K. Freinkel, David T Woodley. The Biology of the Skin. The Parthenon Publishing Group. 2001
3. Jouni Uitto, Robin Eady, Jo-David Fine, Miriam Feder, John Dart. The DEBRA international visioning/consensus Meeting on Epidermolysis Bullosa: Summary and Recommendations. 2000.
4. Jo-David Fine. Inherited Epidermolysis bullosa. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010
5. Jouni Uitto, Angela M. Christiano. Molecular Genetics of the Cutaneous Basement Membrane Zone, Perspectives on Epidermolysis Bullosa and Other Blistering Skin Diseases. J. Clin. Invest. The American Society for Clinical Investigation, Inc. Volume 90, 1992, p 687-692.
6. Jo-David Fine Helmut Hintner. Vivir con Epidermólisis Bullosa Springer-Verlag Wien, 2009.
7. Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A (eds) Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
8. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, et al (2006) Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 154:959-962.
9. Fine, Jo-David et al. Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol 2014;70:1103-26.
10. White SJ, McLean WH. Kindler surprise: mutations in a novel actin-associated protein cause Kindler syndrome. J Dermatol Sci. 2005;38:169-75.
11. L.Bruckner-Tuderman, U.W.Schnyder, R.Bara. Nail changes in epidermolysis bullosa: clinical and pathogenetic considerations. British Journal of Dermatology 1995; 132: 339-344.
12. Julia S. Lehman, Michael J. Camilleri, and Lawrence E. Gibson. Epidermolysis bullosa acquisita Lehman Review et al. Epidermolysis bullosa acquisita: concise review and practical considerations. International Journal of Dermatology 2009, 48, 227-236.
13. Sarah H. Cash; Tara T. Dever; Patrice Hyde; Jason B. Lee. Epidermolysis Bullosa NevusAn Exception to the Clinical and Dermoscopic Criteria for Melanoma. Arch Dermatol. 2007;143(9):1164-1167.
14. Monji Koga, Kaori Koga, Shinichi Imafuku. Spontaneous regression of an epidermolysis bullosa nevus on the sole. Journal of Dermatology 2015; 42: 37-39.