Epidermólisis bulosa distrófica recesiva. Caso clínico

Claudio Cordero M¹, Sergio González B²,
Carmen Castillo A³, Enrique Morales C³,
Carlos Misad S⁴, Fernando Ruiz-Esquide E¹.

Recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Report of one case

We report a female newborn with a dystrophic epidermolysis bullosa. The diagnosis was made by electron microscopy of a bullous skin lesion. The importance of reaching a specific diagnosis is underscored. Close relatives can therefore be informed and educated about prognosis, etiology and the possibility of having new affected offspring. An accurate diagnosis can be reached through electronic microscopy or modern immunohistochemical techniques. Further complementary information given by conventional histology is required. A complete study is recommended to minimize errors in the interpretation of morphology (Rev Méd Chile 2004; 132: 614-8).

(Key Words: Epidermis; Epidermolysis bullosa, dystrophica; Skin diseases, vesiculobullous)

Recibido el 8 de enero, 2003. Aceptado en versión corregida el 15 de enero, 2004.

¹Unidad de Neonatología, Departamento y Servicio de Pediatría y Cirugía Infantil Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios. ²Departamento de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. ³Servicio de Dermatología y Venereología, Hospital San Juan de Dios.

⁴Unidad de Anatomía Patológica, Campus Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios.

La epidermólisis bulosa congénita es una enfermedad que se observa rara vez, ya que su prevalencia es del orden de 32 casos por millón de habitantes, con una incidencia de casos nuevos del orden de 1,4 por millón de habitantes por año¹ y con variaciones que dependen más de la buena calidad de los registros que de diferencias regionales o étnicas². Por esta razón es un desafío médico poder pasar del diagnóstico sindromático al específico³, con el fin de orientar a los padres sobre la naturaleza y pronóstico de la enferme-

dad⁴, establecer un manejo actualizado tanto para el período agudo como para la etapa ambulatoria posterior y, por último, advertir sobre la posibilidad de ocurrencia en gestaciones posteriores⁵.

En relación con un caso clínico que nos ha tocado tratar recientemente, en que pudimos precisar que la enfermedad ampollar está localizada a nivel subepidérmico, nos ha parecido de interés hacer una revisión del tema desde una perspectiva multidisciplinaria.

CASO CLÍNICO

Se trató de un recién nacido de término, de sexo femenino, producto de un parto espontáneo. Se

Correspondencia a: Dr. Fernando Ruiz-Esquide E. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Casilla 33052. Correo 33, Santiago. E mail: ruizfer@mi-mail.cl

hospitalizó porque desde el nacimiento presentaba lesiones ampollares de contenido claro en piel y cavidad oral. Las lesiones se localizaban en zonas sometidas a estímulos mecánicos mínimos (Figura 1). Algunas de las ampollas presentaban contenido purulento, por lo que luego de los cultivos se agregó penicilina sódica, cloxacilina y mupirocina tópica, evolucionando favorablemente. Los hemocultivos resultaron negativos y en uno de los cultivos de secreción ampollar se aisló *Enterococcus* ssp. El hemograma y la PCR no fueron indicadores de infección sistémica. El hematocrito de ingreso fue de 58%. Durante su hospitalización se atendió con técnica aséptica, aseo con solución fisiológica y drenaje de las ampollas tensas con material estéril, seguidas de compresión suave. A los 4 días de vida se tomaron dos biopsias de piel de vesículas recientes. Evolucionó con tendencia a la cicatrización, de modo que una vez que los padres se familiarizaron con el manejo de enfermería, se dio de alta, a los 23 días de hospitalización.

Los padres no han tenido lesiones ampollares ni antecedentes familiares de la enfermedad. Tampoco existe consanguinidad. Se trataba del primer hijo de ambos y no existía historia de abortos.

En el control de los 2 meses, se apreció lactante enflaquecida, alimentada *ad libitum* con leche maternizada. Recibía el biberón sin problemas y no había historia de vómitos ni sangrado. Tenía erosiones cubiertas con fibrina en ambos bordes del rojo labial y en el paladar duro, desprendimiento parcial de las uñas de los dedos medio y anular y cicatrices con formación de *quistes de millium* en el dorso de ambas manos. Se controló con un hemograma, proteinemia, orina y función óseo-metabólica, destacando solamente un hematocrito de 30%. A los 3 meses de edad, se acentuó el enflaquecimiento, cayendo desde el percentil 90 de la relación peso/edad al nacer, al percentil 20, a pesar de una encuesta alimentaria normal. Se evaluó por otorrino, encontrándose lesiones en el vestibulo bucal, pero la nasofibrolaringoscopia fue normal. Paralelamente, se hizo un completo examen oftalmológico que demostró indemnidad de córnea y conjuntiva.

En anatomía patológica se estudiaron dos muestras. La primera correspondió a un segmento de piel ya fijado de 5 mm para microscopia

convencional y la segunda a un segmento fresco, de tamaño semejante, conservado a 4°C, empapado en solución fisiológica, para microscopia electrónica. En la microscopia corriente se hicieron tinciones con hematoxilina-eosina y ácido peryódico de Schiff para facilitar una primera identificación de la membrana basal. Se encontró

FIGURA 1. Ampollas en distinto estado de evolución. Las del antebrazo presentan contenido purulento. Desprendimiento parcial de la uña del dedo pulgar. El dedo anular presenta una lesión oscura con contenido hemorrágico.

FIGURA 2. Se observa epidermis con sus estructuras muy bien conservadas, sin evidencia de daño en los queratinocitos. Extensa ampolla subepidérmica, en que el techo de la misma corresponde a dermis inmediatamente adyacente a la epidermis. Dentro de la ampolla se observa glóbulos rojos y algo de fibrina. Algunos linfocitos perivasculares en la dermis papilar. Dermis reticular normal. Tinción H&E 100 x.

FIGURA 3. Microfotografía electrónica que muestra una ampolla dermo epidérmica. La parte superior corresponde a un queratinocito basal con sus hemidesmosomas bien estructurados. En el techo de la ampolla se aprecia la membrana basal con sus láminas densa y lúcida. En esta preparación se destaca la completa ausencia de fibras de anclaje en el espacio vesicular. Acetato de uranilo y citrato de plomo. 50.000 x.

FIGURA 4. Microfotografía electrónica que muestra parte de una ampolla, con ausencia de fibras de anclaje. En la parte inferior se observan haces de colágeno atroficos y fragmentados. Acetato de uranilo y citrato de plomo. 50.000 x.

indemnidad de la capa epidérmica y a nivel subepidérmico se observó una extensa vesícula, con contenido hemorrágico. La lesión se ubicaba inmediatamente por debajo de la membrana basal, la que parecía constituir el techo de la vesícula. No existía infiltrado inflamatorio ni acantólisis. La dermis reticular profunda y los anexos incluidos en la muestra no revelaron alteraciones (Figura 2).

Con microscopia electrónica de transmisión se examinaron cortes ultrafinos seriados de una ampolla. En el techo de la ampolla se identificaron queratinocitos y la membrana basal. Los hemidesmosomas y los haces de citoqueratina, que nacían de los queratinocitos, eran normales en morfología y cantidad. La membrana basal mostraba una lámina lúcida bien estructurada, pero a partir de la lámina densa sólo se identificaron muy escasas fibrillas de anclaje. En el piso de la ampolla se observaron fibroblastos y haces colágenos frag-

mentados. Los hallazgos ultra estructurales permitieron hacer el diagnóstico de epidermólisis bulosa distrófica (Figuras 3 y 4).

COMENTARIO

El diagnóstico sindromático de epidermólisis bulosa congénita se hizo al momento de nacer por las lesiones que se producían prácticamente en forma espontánea. La dificultad radicó en determinar la entidad precisa, dentro de los tres tipos básicos y más de 20 subtipos existentes, porque el pronóstico puede llegar a ser dramáticamente diferente³.

En la actualidad el diagnóstico específico se hace comúnmente por estudio histopatológico con microscopia electrónica de transmisión, complementado con microscopia convencional, análisis histoquímico y estudio molecular de los genes

de las proteínas involucradas. La microscopia electrónica permite clasificar este síndrome congénito en tres grupos principales, de acuerdo al plano de separación en que se produce la ampolla. Estos son: la bulosa simple o intra-epidérmica; la de la unión ubicada a nivel de unión de la epidermis con la lámina lúcida; y, la distrófica que se ubica entre la lámina densa y el estrato dérmico. En los tipos de la unión y distrófica se han descrito alteraciones en algunas de las ultraestructuras que forman la lámina lúcida o densa de la membrana basal, respectivamente. Para estos casos es muy útil la técnica inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales contra distintos subtipos de colágeno, en particular IV y VII. Esto permite identificar si el colágeno está en el piso o en el techo de la ampolla subepidérmica y así clasificar la lesión en sus variantes principales, simple y distrófica.

El estudio ultraestructural permite definir el tipo y variante de epidermólisis bulosa en la mayoría de los casos, pero debe complementarse con la información obtenida por las otras técnicas, porque así se minimiza la posibilidad de un error en la interpretación de los hallazgos morfológicos⁶. En nuestro caso, las dos técnicas empleadas fueron concordantes, indicándonos que se trata de un tipo dermolítico de la enfermedad por formación de las bulas a nivel subepidérmico (Figura 2). La microscopia convencional permitió estudiar la totalidad de la vesícula, incluidos los bordes. En ella se apreció claramente la indemnidad de la epidermis. En los cortes en que la membrana basal se tiñó con claridad, se observó que esta estructura constituye el techo de la ampolla. La microscopia electrónica proporcionó información sobre la unión dermo-epidérmica, reconociendo claramente las láminas lúcida y densa de la membrana basal. Sobre la lámina lúcida las ultraestructuras eran normales. A nivel subepidérmico, bajo la lámina densa, sólo se encontraron escasas fibrillas de anclaje, que son las estructuras responsables de mantener la unión de la membrana basal a la dermis. Estas fibrillas aparecieron desorganizadas y significativamente reducidas en número y, a veces, ausentes (Figura 3). La ausencia de fibrillas de anclaje se ha considerado un indicador de gravedad de la epidermólisis bulosa distrófica y suele tener un curso más agresivo e incluso letal⁷. En el caso

presentado, en algunas preparaciones se encontraron fibrillas de anclaje (Figura 4), hallazgo que permitiría predecir una evolución clínica menos agresiva. También, este relativo mejor pronóstico está influido por el adecuado cuidado que le dedican los padres a la paciente.

La facilidad de infección de las lesiones dificulta el diagnóstico morfológico, complica el manejo, retarda la cicatrización, prolonga la hospitalización y es causa frecuente de septicemias⁵. En nuestra paciente, las ampollas presentaban inicialmente un trasudado claro, pero con facilidad algunas adquirían un aspecto turbio, oscuro, que hacía imposible excluir una sobre infección bacteriana. Por este motivo se efectuó un tratamiento antibiótico orientado contra cocáceas gram positivas y se protegió las lesiones con mupirocina. La rápida regresión del exudado y la ausencia de necrosis perilesional, no hicieron necesario considerar el uso de otros antibióticos. Por lo demás, sólo en una lesión se aisló un *Enterococcus ssp* metilino sensible. Los hemocultivos negativos, el hemograma y PCR normales no apuntaron a infección sistémica. En este síndrome es difícil decidir cuándo iniciar una cura antibiótica basándose sólo en criterios clínicos y más controvertido aún es su suspensión. La ausencia de rodete inflamatorio y la falta de progresión de las lesiones una vez vaciadas y comprimidas son consideraciones locales que orientan a ausencia de infección.

El compromiso precoz del rojo labial, la rápida pérdida de la lámina ungueal, lo mismo que la aparición de pequeñas pápulas blanquecinas definidas como quistes de millium, fueron hallazgos semiológicos que merecen destacarse, ya que son muy frecuentes de observar en las formas distróficas. Las ampollas en el rojo labial suelen ser premonitorias de compromiso en el resto de la mucosa oral, esófago, laringe y querato-conjuntiva, determinando grandes dificultades en la alimentación, estridor precoz y ojo rojo refractario. En el control hecho por otorrino y oftalmólogo, a los tres meses de edad se vio que esta temida complicación no tenía indicios de producirse. Tampoco se observaron lesiones con la incorporación de las papillas a los seis meses.

La observación clínica fue completamente coincidente con los hallazgos morfológicos, permitiendo hacer el diagnóstico de epidermólisis bulosa distrófica recesiva. Desde un comienzo se advirtió a los padres sobre la cronicidad de la enfermedad.

Asimismo, se les señaló que la gravedad del cuadro se podría definir con el estudio morfológico y sobre la base de la evolución del primer año de vida, que es siempre el más deletéreo.

La hospitalización dio tiempo para educar a los padres en aspectos claves del cuidado de la niña en su hogar y de asegurar el apego a los controles. Se les explicó la necesidad de evitar los ambientes calurosos y a preferir ropa de algodón; se les adiestró en el uso de ropa holgada que cubra manos y pies; se les insistió en que la colocación y retiro de estas prendas debe ser extremadamente cuidadoso y sin prisa ya que, aparte del riesgo de lesionar la lámina ungueal, se pueden producir ampollas interdigitales que son muy difíciles de cicatrizar y tienden a generar pseudo membranas con fusión de los dedos, si no se les venda en forma individual. Se les insistió en la necesidad de proteger la piel más vulnerable a los traumatismos, como codos y rodillas. Se les entrenó en la punción de las vesículas con aguja estéril y posterior compresión para evitar la extensión lateral de las mismas. Se les enseñó a usar apósitos no adherentes y al uso prudente de cremas tópicas a base de mupirocina o ácido fusídico.

La infección sobreaguda de las lesiones, habitualmente por *Staphylococcus aureus*, con dolor local y fiebre, es una emergencia que puede producir una septicemia fulminante si no se toma la precaución de hospitalizar al paciente para un manejo especializado.

Los aspectos nutricionales merecen una consideración especial, ya que la reparación casi constante de las bulas produce un elevado consumo calórico-proteico, en un paciente que habitualmente se alimenta mal, tanto por las frecuentes lesiones del tubo digestivo, como por las carencias específicas producto de la alternancia sub-instrante de lesiones y cicatrizaciones. Por esta razón, en los pacientes con vesículas orales se aconseja mantener la alimentación con papillas, cuidando de aportar las vitaminas, oligoelementos y hierro en dosis mayores a los requerimientos⁸. Pese a ello, se ha visto que las formas más invalidantes presentan un raquitismo larvado, agravado por la inmovilización⁹. Por último, señalamos que otra consecuencia del acelerado recambio epitelial es la posibilidad de degeneración maligna, con aparición de carcinomas escamosos en piel o en la mucosa digestiva, a partir de la segunda década de la vida^{1,2}.

REFERENCIAS

1. MCKENNA KE, WALSH MY, BINGHAM EA. Epidermolysis bullosa in Northern Ireland. *Br J Dermatol* 1992; 127: 318-21.
2. HORN HM, TIDMAN MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2002; 146: 267-74.
3. FINE JD, EADY RA, BAUER E, BRIGGAMAN RA, BRUCKNER-TUDERMAN L, CHRISTIANO A, HEGERTY A. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the second international consensus meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1051-66.
4. MARINKOVICH M. The molecular genetics of basement membrane diseases. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1557-70.
5. SCHÖBER-FLORES C. Epidermolysis bullosa: a nursing perspective. *Dermatology Nursing* 1999; 11: 243-56.
6. LYME TS. Ultrastructural findings in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1578-84.
7. HAVNANIAN A, CHRISTIANO AM, VITTO J. The molecular genetics of dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1566-70.
8. SIDBURY R, PALLER AM. Dermatologic Clues to inherited diseases. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47: 826-39.
9. REYES M, CATTANI A, GAJARDO H, GARCÍA C, McGRATH J, PALISSON F. Bone metabolism in children with epidermolysis bullosa. *J Pediatr* 2002; 140: 467-9.