

DIAGNOSTICO POR MICROSCOPIA ELECTRONICA DE LA EPIDERMOLISIS AMPOLLAR DISTROFICA RECESIVA

ROBERTO R. GLORIO¹, ALBERTO SOLARI², ALBERTO WOSCOFF¹

¹ División Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín; ² II Cátedra de Histología, Citología y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen Las epidermolisis ampollares hereditarias incluyen variedades fenotípicas que están caracterizadas por fragilidad cutánea y la tendencia a desarrollar ampollas y erosiones. Se clasifican en diferentes tipos según el nivel ultraestructural donde se forman las ampollas. La microscopia electrónica es imprescindible para el diagnóstico y en la epidermolisis ampollar distrofica recesiva se evidencia que la lámina densa de la membrana basal forma el techo de la ampolla y que el número de fibras de anclaje están reducidas o ausentes. Presentamos una mujer de 30 años de edad con diagnóstico, por microscopia electrónica, de epidermolisis ampollar distrofica recesiva.

Abstract *Diagnosis by electron microscopy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa.* Inherited epidermolysis bullosa (EB) includes a number of distinctive diseases that are characterized by the presence of fragile skin and the tendency to develop blisters and erosions. The current classification separates the types of EB on the basis of the ultrastructural level of the blisters. The electron microscopy is very important for the diagnosis and in the recessive dystrophic EB shows that the lamina densa forms the roof of the blister and that the number of anchoring fibrils are absent or reduced. We present the case of a 30 year old woman with a diagnosis of recessive dystrophic EB diagnosed by electron microscopy.

Key words: epidermolysis bullosa, electron microscopy

Las epidermolisis ampollares (EA) son un grupo heterogéneo de entidades determinadas genéticamente, que comúnmente aparecen en la infancia temprana y se caracterizan por la formación de ampollas cutáneo-mucosas, espontáneas o secundarias a mínimos traumatismos¹. Existen por lo menos 23 variantes² y si bien la histopatología puede ser orientadora^{3, 4}, en los últimos tiempos, el conocimiento de estos cuadros ha crecido debido a los avances en el campo de la microscopia electrónica, la inmunomarcación y la biología molecular^{5, 6}.

Su clasificación está basada en la expresión clínica, curso, sitio de formación de las ampollas y tipo de herencia. Surgen así tres grupos mayores: simples o epidermolíticas, las ampollas se hacen en la capa basal de queratinocitos (EAS); junturales o lucidolíticas, la separación se hace entre la epidermis y la dermis (EAJ) y distroficas o dermolíticas como las junturales pero por

otro mecanismo (EAD). Estas últimas se dividen en dominantes y recesivas, las que pueden diferenciarse aplicando un criterio clínico⁷. En la forma distrofica recesiva (EADR) la ampolla se produce por debajo de la lámina densa de la basal y esto se debe a una alteración en el colágeno VII que constituye las fibrillas de anclaje (FA), lo que ocurre como resultado de una mutación en el gen codificador del colágeno VII y/o excesiva degradación del mismo por colagenasas tisulares mutantes. Dentro de la EADR se reconocen las siguientes variantes: localizada o leve; mitis o moderada; gravis; invertida y centripeta⁸. Se presenta un caso de EADR por tratarse de una entidad rara donde se destaca la importancia diagnóstica de la microscopia electrónica^{9, 10}.

Caso clínico

Mujer, 30 años, con historia de formación de ampollas a predominio acral desde la infancia.

Antecedentes heredofamiliares: El árbol genealógico en el Gráfico A.

Enfermedad actual: Lesiones erosivas, costrosas con cicatrices atróficas y quistes de millium a predominio de manos y pies. También áreas cicatrizales en zona centrofacial y cuero cabelludo con tendencia a la sindactilia en algunos dedos, anoniquia en manos y pies, pérdida de piezas dentarias, erosiones en cavidad oral, glositis y disminución de la apertura

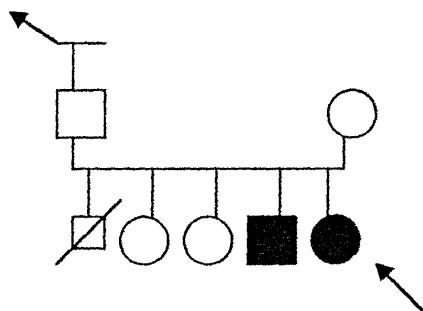


GRAFICO A

bucal. Comenzó en la infancia, desde los 9 años, con ampollas tensas, serosas y pruriginosas que se impetiginizaban a repetición y que motivaron una internación a los 12 años. Recibió tratamiento con difenilhidantoína durante 2 años,

suspendido por intolerancia. Las ampollas curaban con cicatrices blancas, atróficas, deprimidas y a los 16 años comenzó con retención urinaria que motivó en varias ocasiones sondaje vesical. El estudio de la vía urinaria demostró una estenosis a nivel de la uretra membranosa. En el examen con microscopía electrónica se observó en la unión dermoepidérmica una disminución marcada de las FA lo que se aprecia claramente en la Fig. 1 que tiene 1,19 FA/micrómetro, es decir que hay una reducción del 50 al 75% en el número de FA. En la Fig. 2 se destaca la compactación de la fibras colágenas a nivel de la dermis papilar.

Discusión

En la EAD, la alteración radica en las fibrillas de anclaje, que están compuestas por colágeno VII. La mutación responsable de esta forma está localizada en el

Figs. 1-2.- 1. Micrografía electrónica de la biopsia de la paciente. La lámina densa de la membrana basal está señalada por asteriscos. D: dermis; Cit: citoplasma de un queratinocito basal. Las flechas señalan dos fibrillas de anclaje, que están muy disminuidas en número. Se observan muchas fibras unitarias de colágeno adosadas a la lámina densa. Aumento total: 39.000 x. 2. Micrografía electrónica de otra zona de la biopsia. Los asteriscos señalan la lámina densa de la membrana basal. Cit: citoplasma de un queratinocito con abundantes filamentos de queratina que se concentran en los hemides-mosomas. D: dermis. La flecha señala una fibrilla de anclaje que se une a la lámina densa. Aumento total: 18.000 x.

cromosoma 3 p 21. De acuerdo a los diferentes tipos de mutaciones que se producen en este cromosoma se pueden predecir las diferentes variedades de la EADR^{11, 12, 13, 14}. Es esencial definir la variante, por el amplio rango de severidad clínica que tiene, lo que a su vez, determina importantes diferencias en el pronóstico.

En nuestro caso, las lesiones comenzaron durante la infancia y las principales complicaciones se vincularon con la estenosis uretral y la propia recurrencia de brotes de ampollas seguidas de cicatrización que condujeron a la tendencia a la sindactilia y a contracturas en flexión de rodillas, codos y muñecas.

La microscopia electrónica (Fig. 1 y 2) permitió definir la variante diagnóstica ya que al hallar prácticamente la ausencia de fibrillas de anclaje sumado al análisis del árbol genealógico podemos concluir en una EADR grave, la cual no presenta un tratamiento efectivo y requiere para su manejo de un equipo multidisciplinario de profesionales¹⁵.

Bibliografía

1. Fine JD, Wright JT. Epidermolysis Bullosa. In: Demis DJ. Clinical Dermatology. Philadelphia: Lippincott Raven 1998, vol 2. unit. 6-6.
2. Fine JD, Bauer EA. Revised clinical and laboratory criteria for subtypes of inherited epidermolysis bullosa. *J A Acad Dermatol* 1991; 24: 119-35.
3. Mckee P. Pathology of the skin with clinical correlations. 2nd edition. St Louis: Mosby-Wolfe, 1996, unit. 2.1-2.10.
4. Lever WF, Schaumburg Lever G. Epidermolysis ampollar. Histopatología de la piel. Buenos Aires: Intermédica, 1991, p. 74-5.
5. Torrelo A, Valverde E, Zambrano A. Diagnóstico prenatal de la epidermolysis bullosa distrófica recesiva: ¿Cómo y cuando? *Piel*. 1997; 11: 225-6.
6. Fine JD. Epidermolysis Bullosa. In: Arndt, Le Boit, Robinson, Wintroub. *Cutaneous Medicine and Surgery*. Philadelphia: Saunders, 1996, Vol 1. p. 635-50.
7. Nomura K, Imaizumi T, Sato T, Hashimoto I. Clinical criteria for differentiating between recessive and dominant forms of dystrophic epidermolysis bullosa, elaborated from an analysis of 119 cases. *J Dermatol* 1993; 20: 269-75.
8. Alperovich BA, De los Ríos EH, Conejos M. Epidermolysis ampollosa distrófica recesiva. *Rev Argent Dermatol* 1981; 62: 53-8.
9. Bauer E, Briggaman R. Hereditary epidermolysis bullosa. In: Fitzpatrick TB, Arndt KA, Clark WH, et al. *Dermatology in general medicine*. 4th edition, New York: McGraw Hill, 1996; vol 1, p. 654-69.
10. McGrath JA, Sakai LY, Eady RA. Fibrillin immunoreactivity is associated with normal or fragmented elastic microfibrils at the dermal epidermal junction in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1994; 131: 465-71.
11. Mellerio JE, Dunnill MG, Allison W, Ashton GH, Christiano AM, Uitto J, et al. Recurrent mutations in the type VII collagen gene (COL 7 A1) in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 246-9.
12. Salas Alanis JC, Mellerio JE, Amaya Guerra M, Ashton JH, Eady RA, McGrath JA. Frameshift mutations in the type VII collagen gene (COL 7 A1) in five mexican cousins with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1998; 138: 852-8.
13. Dunnill MG, McGrath JA, Richards AJ, et al. Clinicopathological correlations of compound heterozygous COL 7 A1 mutations in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 171-7.
14. Shimizu H, McGrath JA, Christiano AM, Nishikawa T, Uitto J. Molecular basis of recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Genotype/Phenotype correlation in a case of moderate clinical severity. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 119-24.
15. Wojnarowska F, Eady RA, Burge S. Bullous eruptions. Rook, Wilkinson, Ebling. *Textbook of dermatology*. 6th edition. Boston: Blackwell science, 1998, 1817-44.

El humanismo occidental está en quiebra, y el fin del siglo nos encuentra incapaces de preguntarnos por la vida y por el hombre. Una vez afirmada en su poder, la razón prometeica fue incapaz de resolver los problemas fundamentales, ya que no era suficiente robar el fuego para iluminar la historia. Al descubrir los últimos velos, el hombre descubrió su impotencia y su precariedad. Si en estos últimos siglos de historia hemos perdido una oportunidad, ha sido la de construir una historia en la que el hombre fuera protagonista, en lugar de ser un nuevo condenado.

Ernesto Sábato

Antes del fin. Buenos Aires: Seix Barral, 1998, p 157