

Epidermolisis ampollosa en niños: un estudio retrospectivo en un hospital de referencia

Epidermolysis bullosa in children: a retrospective study in a reference hospital

María Isabel Araiza-Atanacio¹, Judith Gris-Calvo², María Juana Piña-Ramírez³, José Francisco Cadena-León², Eduardo de la Teja Ángeles⁴, Diana Varón-Munar⁵ y María Teresa García-Romero^{6*}

Resumen

Introducción: La epidermolisis ampollosa (EA) es una genodermatosis causada por mutaciones en proteínas de la unión dermoepidérmica que alteran la cohesión epitelial y generan ampollas y desprendimiento de piel y mucosas.

Objetivo: Describir las características demográficas y clínicas, así como las principales complicaciones, de los pacientes con EA atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, en Ciudad de México.

Método: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de EA. Se excluyeron los pacientes con expedientes incompletos, depurados o archivados.

Resultados: Se incluyeron 35 pacientes, 17 hombres y 18 mujeres, con edad media de 8.94 años (desviación estándar: 4.9), que se clasificaron como EA distrófica (71.4%), EA simple (17%), EA de unión (2.9%) o síndrome de Kindler (2.9%). Todos los pacientes presentaron manifestaciones en la piel, seguidas por manifestaciones en la mucosa oral (74.3%), nutricionales (54.2%), gastrointestinales (51.4%), hematológicas (40%), oftalmológicas (37.1%), musculoesqueléticas (34.2%) y psicosociales (34.2%). La gravedad fue variable de acuerdo con el subtipo; la EA de unión y la EA distrófica son las que generan mayor afectación y comorbilidad.

Abstract

Background: Epidermolysis bullosa (EB) is a genodermatosis caused by mutations in the proteins of the dermal-epidermal junction, altering the epithelial cohesion, and generating blisters and shedding of skin and mucous membranes.

Objective: To describe the demographic and clinical characteristics, as well as the main complications of patients with EB attended at the National Institute of Pediatrics, in Mexico City.

Method: An observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study was conducted in patients under 18 years of age with diagnosis of EB. Patients with incomplete, purged or archived records were excluded.

Results: We included 35 patients, 17 men and 18 women with an average age of 8.94 ± 4.9 years. Patients were classified as dystrophic EB (71.4%), EB simplex (17%), junctional EB (2.9%) and Kindler syndrome (2.9%). All patients presented skin manifestations, followed by manifestations in oral mucosa (74.3%), nutritional (54.2%), gastrointestinal (51.4%), hematological (40%), ophthalmological (37.1%), musculoskeletal (34.2%) and psychosocial symptoms (34.2%). The degree of severity was variable according to the subtype; junctional EB and dystrophic EB are those that generate greater affection and comorbidity.

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica; ²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Gastroalimentación; ³Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Salud Mental; ⁴Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Estomatología; ⁵Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Oftalmología; ⁶Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Dermatología. Ciudad de México, México

Correspondencia:

*María Teresa García-Romero
E-mail: teregarro@gmail.com

Fecha de recepción: 26/06/2019

Fecha de aceptación: 04/06/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M2000088

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(5):583-592
<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

Conclusiones: La EA es una enfermedad genética multisistémica grave, por lo que es fundamental su diagnóstico temprano y la detección oportuna de complicaciones.

Palabras clave: Epidermólisis Ampollosa; Epidermólisis Ampollosa Distrófica; Epidermólisis Ampollosa Simple

Introducción

La epidermólisis ampollosa (EA) es una genodermatosis causada por mutaciones en diversos genes que codifican para las proteínas de la unión dermoepidérmica, lo que altera la cohesión epitelial y da lugar a fragilidad extrema, con formación de ampollas, erosiones, heridas de la piel y de las membranas mucosas en respuesta a cualquier trauma mecánico menor.^{1,2} En la mayoría de los casos, estas lesiones son secundarias a fricción, golpes o uso de adhesivos, pero a veces son espontáneas.³ De acuerdo con el nivel y la gravedad de la alteración estructural, la EA se clasifica en tres grandes subtipos: EA simple (EAS), en la que la rotura se da en niveles superficiales epidérmicos; EA de unión (EAU), entre la epidermis y la dermis; y EA distrófica (EAD), que ocurre a nivel de la dermis.⁴ La EAD se divide a su vez según el tipo de mutación y el patrón de herencia dominante o recesivo, este último de mayor gravedad.^{5,6} Un subtipo especial es el síndrome de Kindler, el cual se incluye como una forma de EA denominada mixta, debido a que el plano de escisión alterado es variable, con una combinación o afectación de los tres niveles: epidérmico, en la lámina lúcida o en sublámina densa.^{5,6} Las cifras más confiables sobre la incidencia de la EA se derivan del National Epidermolysis Bullosa Registry (NEBR), que recopiló datos de forma transversal y longitudinal de 3271 pacientes con EA en los Estados Unidos desde 1986 hasta 2002; la incidencia se estimó en 20 casos por millón de nacidos vivos. Durante el mismo periodo, las tasas de incidencia de EA por subtipo fueron de ocho por millón de nacidos vivos para EAS, tres por millón de nacidos vivos para EAU, dos por millón de nacidos vivos para EAD dominante, y tres por millón de nacidos vivos para EAD recesiva.⁷ Los datos de la Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America (DEBRA) informan una tasa de incidencia de 3.6 por millón y año para EAU durante el periodo 2007-2011.⁸

Los hallazgos cutáneos en todos los tipos de EA son el resultado de la fragilidad cutánea que conduce a la formación de ampollas. La gravedad, de acuerdo con las manifestaciones clínicas de la EA, varía desde la aparición de escasas ampollas que afectan las manos

Conclusions: EB is a serious multisystem genetic disease, which is why it requires an early diagnosis and a timely detection of complications.

Keywords: Epidermolysis Bullosa; Epidermolysis Bullosa Dystrophica; Epidermolysis Bullosa Simplex



Figura 1. Paciente con epidermólisis ampollosa distrófica dominante con afección en zonas de traumatismo y fricción. Se observan ampollas tensas, flácidas y algunas denudadas en las plantas de los pies.

y los pies (Fig. 1) hasta la muerte en la infancia temprana debido a la combinación devastadora de ampollas y cicatrización anormal en la piel y las mucosas (Fig. 2), fracaso en el desarrollo y sepsis.^{6,9}

Las manifestaciones clínicas, la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes son consecuencia de la afectación cutánea y de mucosas, y de complicaciones como anemia, cardiomiopatía, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, osteoporosis y fracturas, desnutrición crónica y fracaso en el crecimiento.^{10,11} Todas estas alteraciones se presentan con mayor frecuencia en los subtipos más graves (EAU y EAD).¹²

El diagnóstico de la EA suele ser clínico. Se sospecha ante un recién nacido o un lactante con ampollas recurrentes en las zonas de roce o con fragilidad cutánea asociada o no a otros signos y alteraciones extracutáneas (Fig. 3).³

Las dos pruebas diagnósticas que se utilizan sistemáticamente son la microscopía electrónica y el mapeo antigénico de inmunofluorescencia. La microscopía electrónica define el nivel ultraestructural de formación de las ampollas y permite la visualización y



Figura 2. Paciente con epidermólisis ampollosa distrófica recesiva con múltiples ampollas denudadas, erosiones con costras hemáticas y queratósicas, y cicatrices atróficas eritematosas e hipopigmentadas.



Figura 3. Neonato con ampollas tensas de contenido citrino y hemático, costras sanguíneas y erosiones en el tronco y la mano izquierda.

la evaluación semicuantitativa de estructuras específicas (filamentos de queratina, desmosomas, hemidesmosomas, filamentos de anclaje, fibrillas de anclaje), de las cuales se sabe que están alteradas en número o en apariencia en cada subtipo específico de EA. El mapeo antigénico de inmunofluorescencia evalúa de manera cualitativa o semicuantitativa la expresión de proteínas específicas de la unión dermoepidérmica

(queratinas 5 y 14, subunidades de integrina, lamina 332 y colágenos tipo VII y XVII).^{1,13}

Hasta el momento no existe un tratamiento curativo de la EA y el manejo va enfocado a lograr un alivio óptimo de la sintomatología de los pacientes y prevenir las complicaciones. Las modalidades terapéuticas y profilácticas difieren según la gravedad de la enfermedad y la edad del paciente.³

El objetivo de este estudio fue describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con EA atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, así como su evolución clínica y las principales complicaciones gastrointestinales, nutricionales, oculares, musculoesqueléticas y psicosociales.

Método

Se hizo un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de EA atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 2000 a 2017. Se excluyeron todos los pacientes con expedientes incompletos, depurados o archivados. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de la información recolectada utilizando el programa SPSS de IBM (versión 22.0).

Resultados

Se incluyeron en el estudio 35 pacientes, 17 del sexo masculino y 18 del sexo femenino, con una edad media de 8.94 (desviación estándar: 4.9 años); 26 pacientes (74.2%) no tenían antecedentes familiares de EA.

Como parte del abordaje diagnóstico se realizó biopsia de piel que se tiñó con hematoxilina y eosina en 21 pacientes (60%), estudio con microscopía electrónica en 5 (14.2%) e inmunohistoquímica para colágeno tipo IV en 7 (20%) (Cuadro I).

Según estos hallazgos, se clasificó a los pacientes en los siguientes subtipos de EA: 6 (17%) con EAS, 1 (2.8%) con EAU, 14 (40%) con EAD de herencia autosómica dominante, 11 (31.4%) con EAD autosómica recesiva, 1 (2.8%) con síndrome de Kindler y 2 (5.7%) sin clasificación.

El inicio de los síntomas se presentó al nacimiento en 32 pacientes (92%); en 21 pacientes (60%) el diagnóstico se realizó al nacimiento, en 8 (22.9%) antes del primer año y en 6 (17.1%) después del primer año de vida.

En cuanto a los órganos involucrados por la enfermedad, todos los pacientes presentaron compromiso cutáneo, seguido de afección en la mucosa oral en 26 (74.3%), nutricional en 19 (54.2%), gastrointestinal en

Cuadro I. Hallazgos en la biopsia por microscopía óptica, inmunohistoquímica y microscopía electrónica

Paciente	Nivel de ampolla por microscopía óptica	Nivel de ampolla por microscopía electrónica	Hallazgos por microscopía electrónica	Inmunohistoquímica para colágena IV
1	Subepidérmica con MB en piso	Lámina densa	Hemidesmosomas reducidos o ausentes Fibrillas de anclaje normales Placa densa infrabasal ausente	MB en piso
2	Subepidérmica con MB en techo	Sublámina densa	Fibrillas de anclaje ausentes y rudimentarias	MB en techo
3	Subepidérmica	-	-	-
4	Subepidérmica con MB en techo	Sublámina densa	Fibrillas de anclaje ausentes	-
5	Subepidérmica con MB en techo	-	-	-
6	Subepidérmica con MB en techo	Sublámina densa	Fibrillas de anclaje ausentes o rudimentarias Fibrillas de anclaje reducidas	-
7	Unión dermoepidérmica	-	-	-
8	Subepidérmica con MB en techo	-	-	MB en techo
9	Subepidérmica con MB en piso	-	-	-
10	Subepidérmica (no se identifica la MB)	-	-	-
11	Subepidérmica con MB en techo	Sublámina densa	Fibrillas de anclaje rudimentarias o ausentes	-
12	Subepidérmica con MB en techo	-	-	MB en techo
13	Subepidérmica (no se identifica la MB)	-	-	-
14	Subepidérmica con MB en techo	-	-	MB en techo
15	Subepidérmica (no se identifica la MB)	-	-	-
16	Subepidérmica (no se identifica la MB)	-	-	Sin levantamiento
17	Subepidérmica con MB en piso	-	-	-
18	Subepidérmica con MB en piso	-	-	-
19	Subepidérmica con MB en piso	-	-	-
20	Intraepidérmica	-	-	-
21	Subepidérmica con MB en el techo	-	-	MB en techo

MB: membrana basal.

18 (51.4%), hematológica en 14 (40%), ocular en 13 (37.21%), musculoesquelética en 12 (34.2%) y psicoso- cial en 12 (34.2%) (Cuadro II).

En cuanto al tipo de lesiones en la piel, predominaron las ampollas (97%), seguidas de cicatrices (68.5%), quistes de milia (51.4%), erosiones (48.6%) e

Cuadro II. Manifestaciones extracutáneas de los pacientes con epidermólisis ampollosa

	Total (%)	Subtipo de epidermólisis ampollosa					
		S/C	EAS	EAU	EADD	EADR	Kindler
Compromiso oral	26 (74.2%)	2 (7.6%)	2 (7.6%)	1 (3.8%)	11 (42.3%)	10 (38.4%)	0
Ampollas	17	2	1	0	10	4	0
Erosiones	7	0	0	0	1	6	0
Microstomía	6	0	0	1	0	5	0
Úlceras	6	0	0	0	4	2	0
Compromiso ungueal	22 (62%)	1 (4.5%)	2 (9%)	1 (4.5%)	12 (54.5%)	6 (27.2%)	0
Distrofia ungueal	14	0	1	1	11	1	0
Anoniquia	13	1	0	0	7	6	0
Onicólisis	2	0	0	0	2	0	0
Compromiso ocular	13 (37.1%)	0	0	1 (7.7)	4 (30.7%)	8 (61.5%)	0
Ojo seco	9	0	0	0	2	7	0
Úlcera corneal	2	0	0	1	0	1	0
Opacidad corneal	1	0	0	0	0	1	0
Blefaritis	2	0	0	0	0	2	0
Conjuntivitis	3	0	0	0	2	1	0
Queratitis	3	0	0	1	0	2	0
Desepitelización corneal	2	0	0	0	0	2	0
Compromiso gastrointestinal	18 (51.4%)	0	1 (5.5%)	0	7 (38.8%)	10 (55.5%)	0
Estenosis esofágica	7	0	0	0	2	5	0
ERGE	3	0	0	0	0	3	0
Dismotilidad	1	0	0	0	0	1	0
Estreñimiento	15	0	1	0	6	8	0
Aporte de hierro	14 (40%)	0	0	1 (7.1)	2 (14.2%)	10 (71.4%)	1 (7.1%)
Hierro oral	10	0	0	1	0	8	1
Transfusiones	8	0	0	1	2	5	0
Hierro intravenoso	2	0	0	0	0	1	1
Hierro intramuscular	1	0	0	0	0	1	0
Compromiso musculoesquelético	12 (34%)	0	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	10 (83%)	0
Sindactilia en manos	2	0	0	0	0	2	0
Sindactilia en pies	1	0	0	0	0	1	0
Sindactilia en manos y pies	9	0	0	1	1	7	0
Compromiso psicosocial	12 (34%)	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	4 (33.3%)	6 (50%)	0
Adaptación	2	0	1	0	1	0	0
Ansiedad	3	0	0	0	1	2	0
Depresión	8	0	0	1	2	5	0

EADD: epidermólisis ampollosa distrófica dominante; EADR: epidermólisis ampollosa distrófica recesiva; EAS: epidermólisis ampollosa simple; EAU: epidermólisis ampollosa de unión; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; S/C: sin clasificar.

Cuadro III. Estado nutricional de los pacientes

Tipo de epidermólisis ampollosa	Estado nutricional							Total
	Desconocido	Obesidad	Sobrepeso	Eutrófico	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición grave	
S/C	0	0	0	2 (100%)	0	0	0	2 (5.70%)
EAS	1 (16.70%)	1 (16.7%)	1 (16.70%)	3 (50%)	0	0	0	6 (17.10%)
EADD	2 (14.30%)	1 (7.10%)	1 (7.10%)	6 (42.9%)	4 (28.60%)	0	0	14 (40%)
EADR	1 (9.10%)	0	0	0	1 (9.10%)	4 (36.40%)	5 (45.5%)	11 (31.40%)
EAU	0	0	0	0	0	1 (100%)	0	1 (2.90%)
Kindler	1 (100%)	0	0	0	0	0	0	1 (2.90%)
Total	5 (14.30%)	2 (5.70%)	2 (5.70%)	11 (31.4%)	5 (14.30%)	5 (14.30%)	5 (14.30%)	35 (100%)

EADD: epidermólisis ampollosa distrófica dominante; EADR: epidermólisis ampollosa distrófica recesiva; EAS: epidermólisis ampollosa simple; EAU: epidermólisis ampollosa de unión; S/C: sin clasificar.

hipopigmentación (34.2%); todas las lesiones fueron más frecuentes en los pacientes con EAD (Figs. 1A- 3).

La cavidad oral estaba afectada en 26 pacientes (74.2%), las ampollas fueron las lesiones más frecuentes en 17 pacientes (48.5%), seguidas de las erosiones en 7 pacientes (20%). Desarrollaron microstomía 6 pacientes, incluido el paciente con EAU. En cuanto a afectación dental, la presentaban 15 pacientes (42.8%): 13 con EAD, 1 con EAS y el paciente con EAU. La manifestación más común fue la presencia de caries, en 13 pacientes (86.6%).

El compromiso ungueal se observó en 22 pacientes (62%), de los que 18 (81.8%) tenían EAD. La principal manifestación fue la distrofia ungueal, presente en 14 pacientes (63.6%). Todas las manifestaciones ungueales se presentaron en los pacientes con EAD.

El estado nutricional más frecuente fue desnutrición de diversos grados, en el 42.8%, especialmente en aquellos pacientes con EAD recesiva. Se encontraban eutróficos 11 pacientes (31%). En 5 pacientes no fue posible determinar el estado nutricional por falta de peso y talla actualizados en el expediente (Cuadro III).

Mostraron compromiso gastrointestinal 18 pacientes (51.4%), de los cuales el 94.4% tenían EAD; la patología más frecuente fue el estreñimiento, en 15 pacientes (83.3%).

El compromiso musculoesquelético se observó en 12 pacientes (34.2%), de los cuales 9 (75%) presentaron sindactilia en manos y pies. A 2 pacientes se les realizó cirugía para la corrección de la sindactilia. Once (91.6%) de los afectados eran pacientes con EAD.

Doce pacientes (34%) presentaron alteraciones psicosociales y 8 (66%) de ellos tuvieron diagnóstico de depresión. La mayoría (83%) de los afectados fueron pacientes con EAD.

El compromiso ocular se encontró en 13 pacientes (37.1%), 12 de ellos con EAD. La alteración predominante fue el ojo seco, presente en 9 (69.2%).

Catorce pacientes (40%) requirieron aporte de hierro, ya que 9 (64.3%) presentaban síndrome anémico y cinco (35.7%) requerían suplemento por desnutrición. La principal vía de administración fue la oral, en 10 pacientes (71.4%). Una gran proporción de los afectados (85.7%) tenían EAD.

Discusión

La EA se caracteriza por una piel frágil, con formación de ampollas, erosiones y heridas en respuesta a traumas mecánicos menores. Las manifestaciones extracutáneas incluyen alteraciones en la cavidad oral, las uñas, el cabello, los ojos y los sistemas gastrointestinal, respiratorio, musculoesquelético y

genitourinario, especialmente en las formas graves de EA. Las infecciones cutáneas, la sepsis, la desnutrición, la anemia y el carcinoma escamocelular son complicaciones frecuentes y se asocian con una morbilidad y una mortalidad significativas.^{4,9}

El tipo de EA más frecuente en nuestra cohorte fue la EAD dominante, que representó el 40%. En todo el mundo, se sabe que la EAS es la de mayor prevalencia.⁷ Sin embargo, por ser un hospital de tercer nivel, contamos con la asistencia de pacientes con formas más graves de la enfermedad, ya que los pacientes con EAS no presentan síntomas importantes, tienen una calidad de vida adecuada y, por tanto, no acuden a los centros hospitalarios.

En el Instituto Nacional de Pediatría tenemos registro de 65 pacientes con todos los subtipos de EA, de los cuales hasta el momento 10 han sido referidos a otra institución por mayoría de edad. Actualmente tenemos 35 pacientes pediátricos con EA y, de acuerdo con el diagnóstico clínico o histológico, incluida la microscopía electrónica, hay 14 con EAD dominante, 11 con EAD recesiva, 1 con EAU, 6 con EAS, 1 con síndrome de Kindler y 2 aún sin clasificar.

Aunque la EA es una enfermedad de etiología genética, el 74% de nuestros pacientes no presenta antecedentes familiares, lo cual no excluye el diagnóstico. Casi todos nuestros pacientes (92%) presentaron manifestaciones al nacimiento, lo cual permitió el diagnóstico antes del primer año de vida. La EA se debe sospechar ante un neonato o lactante con ampollas y erosiones recurrentes (Fig. 3).

Los pacientes con EAD recesiva tuvieron mayor afectación sistémica, con involucro de todos los sistemas y órganos estudiados: musculoesquelético (83%), ocular (61.1%), gastrointestinal (55.5%), nutricional (52.6%), psicosocial (50%) y oral (38.4%), en contraste con los pacientes con otros subtipos de EA. Estos datos concuerdan con lo reportado en un estudio clínico de 93 pacientes pediátricos con EA realizado en Perú, en el que se observó que los pacientes con EAD eran los más perjudicados a todos los niveles extracutáneos: gastrointestinal, dental y nutricional; además de ser los únicos con afectación renal, ocular y musculoesquelética.¹⁴

Las manifestaciones en la piel que se observaron en los pacientes con EAS fueron principalmente ampollas, costras, cicatrices, hipopigmentación e hiperpigmentación. No observamos quistes de milia, hallazgo reportado en la literatura en el 25% de los pacientes con este subtipo de EA.¹⁵ Nuestro paciente con EAU presentaba ampollas con costras sanguíneas, quistes de milia y cicatrices (Fig. 1), lo cual concuerda con lo

establecido en la literatura, según la cual más del 75% de los pacientes muestra ampollas, más del 50% cicatrices y el 10% quistes de milia. En cuanto a los pacientes con EAD, tanto dominante como recesiva, presentaron predominantemente ampollas, quistes de milia, cicatrices y erosiones, lo que concuerda con otros estudios que reportan la presencia de ampollas, quistes de milia y cicatrices atróficas en más del 75% de los pacientes.¹⁶ En el paciente con síndrome de Kindler se observaron ampollas, hipopigmentación e hiperpigmentación y poiquilodermia, hallazgos cutáneos que son frecuentes en este subtipo de EA.

En la literatura se reporta que las manifestaciones orales de la EA predominan en los pacientes con EAD recesiva y EAU, lo cual muestra como clínica principal las caries, presentes en el 71% de los pacientes con EAD recesiva y en el 42% de aquellos con EAU, y evidencia microstomía y adhesión lingual solo en los pacientes con EAD recesiva.^{17,18} En nuestros pacientes se observaron manifestaciones menos graves que las de algunos reportes en la literatura, lo cual puede deberse a que tratamos población pediátrica en vez de población de edad mixta como en esos reportes.^{17,18} En un estudio con 93 niños en Perú, un país con condiciones socioeconómicas similares a las de México, la distribución de las manifestaciones orales fue similar a la nuestra, e incluso tuvieron una mayor frecuencia de caries y de afectación dental en los pacientes con EAU.¹⁴

Encontramos hallazgos diversos en cuanto al estado nutricional, ya que contamos con pacientes con desnutrición grave importante, en especial aquellos con EAD recesiva, y pacientes con obesidad y sobrepeso (un paciente con EAS y uno con EAD dominante, ambos con muy poca afectación multiorgánica). En la literatura se documenta una relación directa entre el deterioro nutricional y la gravedad clínica del paciente,¹⁹ tal como se observó en el estudio realizado en Perú, en el que la obesidad y el sobrepeso se presentaron únicamente en pacientes con EAS, en contraste con los 41 pacientes con desnutrición crónica con EAD.¹⁴

En cuanto al compromiso gastrointestinal, los principales afectados fueron pacientes con EAD, y el estreñimiento fue el principal síntoma digestivo en 15 pacientes (42.8%). Esto es similar a lo reportado en la literatura, en la que esta patología es la más común del tracto gastrointestinal inferior y está presente en el 75% de los pacientes con EAD recesiva. Otras manifestaciones clínicas reportadas con menor frecuencia son enfermedad por reflujo gastroesofágico, diarrea, estenosis rectal, fístulas perianales, encopresis, megacolon, diverticulosis, hemorroides e invaginación intestinal.^{17,18}

La principal afección ocular fueron las ampollas, observadas en el 74.1% de los pacientes con EAD recesiva y en el 47.5% de los pacientes con EAU. Otras manifestaciones reportadas fueron aparición de cicatrices, problemas de la visión, blefaritis, simblefarón y ceguera, las cuales predominaron en los pacientes con EAD recesiva; el ectropión sobresalió en los pacientes con EAU.²⁰ Sin embargo, en nuestros pacientes, el ojo seco fue la manifestación más frecuente (69.2%), seguido de la conjuntivitis y la queratitis, cuestión en la que coincidieron como principales afectados los pacientes con EAD recesiva y EAU. Probablemente esta afección menos grave se deba a que todos nuestros pacientes son de edad pediátrica (en el estudio antes mencionado se incluyeron pacientes de todos los grupos de edad y tipos de EA).²⁰

La pseudosindactilia es resultado de la fibrosis y la cicatrización de heridas que culmina en la obliteración de los espacios interdigitales. Esta manifestación predominó en nuestros pacientes con EAD recesiva (83% de los afectados), lo cual concuerda con lo establecido en la literatura.²¹

Los problemas psicosociales en los pacientes con EA se encuentran relacionados con la gravedad de la enfermedad y afectan las relaciones familiares y sociales. En la literatura se describe que los niños con EAD recesiva presentan con mayor frecuencia depresión, ansiedad, frustración y preocupación. Los niños con EAS y EAD dominante experimentan más dificultad para relacionarse con otros niños.²² De nuestros pacientes, 12 mostraron problemas psicosociales; en 8 (66%) se realizó el diagnóstico de depresión, 5 de ellos con EAD recesiva.

Otra complicación importante es el desarrollo de cáncer. El carcinoma de células escamosas es la complicación más grave de la EA en los adultos, especialmente en aquellos con EAD recesiva, quienes para los 55 años tienen un 90% de probabilidades de desarrollarlo.²³ No se registraron casos de malignidad en nuestros pacientes, probablemente porque estas neoplasias se presentan con más frecuencia en la edad adulta temprana y toda nuestra población es pediátrica.

En cuanto al tratamiento, en la actualidad no existe ninguno que sea curativo, por lo que la terapia se enfoca en el cuidado de las heridas, el control de las infecciones, el soporte nutricional, la prevención y el tratamiento de las complicaciones. En la búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos eficaces se han desarrollado terapias basadas en genes, células y proteínas que se dirigen a defectos genéticos específicos en las formas graves de EA, como la EAD recesiva y la EAU.^{24,25} En cuanto a la terapia génica, esta incluye transferencia de cDNA, transferencia génica *ex vivo* e *in vivo*, y la corrección

funcional de la expresión génica mediada por nucleasas efectoras activadoras de la transcripción (TALEN) y repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente espaciadas (CRISPR)/Cas9.^{26,27} Las terapias celulares abarcan la terapia de fibroblastos, la infusión intravenosa de células madre del estroma mesenquimatoso y el trasplante alogénico de médula ósea.^{26,28,29} La terapia de reemplazo de proteínas consiste en administrar colágeno recombinante de tipo VII, local o sistémicamente.^{24,25} Otras terapias son la lectura de codones de terminación prematura y el tratamiento tópico con diacereína.^{24,25} Aunque la mayoría de estos enfoques específicos todavía se encuentran en una etapa preclínica de desarrollo, algunos han sido evaluados en pequeños ensayos clínicos.^{24,25}

En este trabajo describimos de manera representativa las principales manifestaciones cutáneas y el tipo de afección multiorgánica en un grupo grande de pacientes pediátricos mexicanos con EA, clasificados por subtipo. Una de las limitaciones inherentes a su diseño es la posible pérdida de información en los expedientes y la falta de seguimiento cercano de algunos pacientes por dificultades socioeconómicas y domicilio lejano a nuestra institución.

Sin embargo, consideramos que este es un trabajo importante porque, al ser la EA una enfermedad rara y a menudo infradiagnosticada, no es fácil tener una cohorte de este tamaño de pacientes caracterizados clínicamente. De acuerdo con nuestro conocimiento, esta es la mayor serie de pacientes pediátricos en nuestro país. Conocer las características demográficas y clínicas de los pacientes con EA, así como las complicaciones más frecuentes de cada subtipo, nos ayuda como equipo médico a modificar protocolos de prevención y manejo en la clínica de atención multidisciplinaria de nuestra institución. Este trabajo es la base para potenciales estudios prospectivos y de seguimiento a largo plazo en esta población.

Conclusiones

En este estudio de pacientes pediátricos con EA confirmamos que las manifestaciones en la piel, las mucosas y otros órganos presentan grados variables de gravedad de acuerdo con el subtipo. En todos los pacientes encontramos afección cutánea, desde ampollas escasas hasta fibrosis y retracción. La afección de mucosas fue la segunda en frecuencia, seguida del compromiso gastrointestinal.

Observamos que la EAD dominante (40%) fue el subtipo más frecuente en nuestros pacientes, lo cual

posiblemente se deba a un sesgo de referencia. Todas las manifestaciones extracutáneas estudiadas se presentaron en este grupo con mayor frecuencia y, por lo tanto, también las complicaciones propias orales, gastrointestinales, nutricionales, oculares y musculoesqueléticas.

La EA, en especial los subtipos EAU y EAD, es una enfermedad genética grave, en la cual es fundamental el diagnóstico temprano y la clasificación, así como un seguimiento multidisciplinario médico para detectar precozmente la afección y las complicaciones a largo plazo en estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado ninguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Referencias

- Maldonado-Colín G, Durán-McKinster C, Orozco Covarrubias M, Palacios López C, Saéz de Ocariz M, García Romero M. Epidermólisis ampollosa: nuevos conceptos clínicos y moleculares para clasificación y diagnóstico. *DCMQ*. 2016;14(4):289-98.
- Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1146-52. doi: 10.1111/exd.13668
- Chiaverini C. Epidermólisis ampollosas hereditarias. *EMC-Dermatología*. 2016;50(2):1-12. doi: 10.1016/S1761-2896(16)78233-1
- Fine JD, Mellerio JE. Epidermolysis bullosa. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editores. *Dermatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 538-54.
- Maldonado-Colín G, Hernández-Zepeda C, Durán-McKinster C, García-Romero MT. Inherited epidermolysis bullosa: a multisystem disease of skin and mucosae fragility. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2017;18(4):267-73. doi: 10.4103/ijpd.IJPD_16_17
- Denyer J, Pillay E. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. International Consensus. DEBRA, 2012. Disponible en: file:///C:/Users/ccomp/Downloads/best-practice-guidelines-for-skin-and-wound-care-in-epidermolysis-bullosa.pdf
- Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1231-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473
- Kelly Mancuso G, Kopelan B, Azizkhan RG, Lucky AW. Junctional epidermolysis bullosa incidence and survival: 5-year experience of the Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America (DeBRA) Nurse Educator, 2007 to 2011. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(2):159-62. doi: 10.1111/pde.12157
- Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367-84. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.052
- Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):289-301. doi: 10.1016/j.det.2010.01.010
- Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio JE, Martínez AE, Schultz G, Burrell R, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):904-17. doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.016
- Clavería-Clark RA, Rodríguez-Guerrero K, Peña-Sisto M. Características clínicas, genéticas y epidemiológicas de la epidermólisis ampollosa y su repercusión en la cavidad bucal. *Medisan*. 2015;18(8):995-1005.
- Yiasemides E, Walton J, Marr P, Villanueva EV, Murrell DF. A comparative study between transmission electron microscopy and immunofluorescence mapping in the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Am J Dermatopathol*. 2006;28(5):387-94. doi: 10.1097/01.dad.0000211510.44865.6d
- Torres-Ibérico R, Palomo-Luck P, Torres-Ramos G, Lipa Chancolla R. Epidermólisis ampollosa en el Perú: estudio clínico y epidemiológico de pacientes atendidos en un hospital pediátrico de referencia nacional, 1993-2015. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(2):201-8. doi: org/10.17843/rpmesp.2017.342.2484
- Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner Tuderman L, Heagerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):931-50. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.004
- Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Briggaman RA, Bruckner Tuderman L, Christiano A, et al. 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(6):1051-66. doi: 10.1067/mjd.2000.106369

17. Travis SP, McGrath JA, Turnbull AJ, Schofield OM, Chan O, Fitzgerald O'Connor A, et al. Oral and gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. *Lancet*. 1992;34(8834-8835):1505-6. doi: 10.1016/0140-6736(92)92759-9
18. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(2):147-58. doi: 10.1097/MPG.0b013e31812f5667
19. Zidório APC, Dutra ES, Costa IMC, Leão DOD. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review. *An Bras Dermatol*. 2015;90(2):217-23. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153206
20. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, Deleoz A, et al. Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(2):254-62. doi: 10.1016/j.ajo.2004.03.034
21. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, Deleoz J, et al. Pseudosyndactyly and musculoskeletal deformities in inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry, 1986-2002. *J Hand Surg Br*. 2005;30(1):14-22. doi: 10.1016/j.jhsb.2004.07.006
22. Togo CCG, Zidório APC, Gonçalves VSS, Hubbard L, De Carvalho KMB, Dutra ES. A quality of life in people with epidermolysis bullosa: a systematic review. *Qual Life Res*. 2020;29(7):1731-45. doi: 10.1007/s11136-020-02495-5.
23. Fine JB, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: The National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol*. 2019;60(2):203-11. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.035
24. Prodingler C, Reichelt J, Bauer JW, Laimer M. Epidermolysis bullosa: advances in research and treatment. *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1176-89. doi: 10.1111/exd.13979
25. Has C, South A, Uitto J. Molecular therapeutics in development for epidermolysis bullosa: Update 2020. *Mol Diagn Ther*. 2020;24(3):299-309. doi: 10.1007/s40291-020-00466-7.
26. Marinkovich MP, Tang JY. Gene therapy for epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2019;139(6):1221-6. doi: 10.1016/j.jid.2018.11.036
27. Jacków J, Guo Z, Hansen C, Abaci HE, Doucet YS, Shin JU, et al. CRISPR/Cas9-based targeted genome editing for correction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa using iPS cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(52):26846-52. doi: 10.1073/pnas.1907081116
28. Bruckner Tuderman L. Newer treatment modalities in epidermolysis bullosa. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(3):244-50. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_287_18
29. Uitto J, Bruckner Tuderman L, McGrath JA, Riedl R, Robinson C. EB2017 — progress in epidermolysis bullosa research toward treatment and cure. *J Invest Dermatol*. 2018; 138(5):10106. doi: 10.101-6/j.jid.2017.12.016

Cómo citar este artículo:

Araiza-Atanacio MI, Gris-Calvo J, Piña-Ramírez MJ, Cadena-León JF, de la Teja-Ángeles E, Varón-Munar D, et al. Epidermolísis ampollosa en niños: un estudio retrospectivo en un hospital de referencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(5):583-592.