

REVISION BIBLIOGRAFICA

TITULO: LAS ENFERMEDADES RARAS. EPIDERMÓLISIS BULLOSA.

AUTOR: Dra. Isis Elianis Rubio Rojas. (*)

(*) Especialista en Primer Grado de Medicina General Integral. Residente de Primer Año de Genética Clínica.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1156-8171>

E-mail: isis.rubio@nauta.cu

COAUTOR: Dra. Mariana López Moro (*)

(*) Residente de Primer Año de Genética Clínica.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0219-3320>

INSTITUCION: Centro Provincial de Genética Medica de Holguín.

CIUDAD: Holguín

PAIS: Cuba

RESUMEN

La Epidermólisis Bullosa (EB), también conocida como Piel de mariposa o epidermólisis ampollosa (EA), es una de estas 7.000 enfermedades raras, la cual tiene un origen genético que se trasmite de forma autosómica dominante o recesiva. Se caracteriza por la gran fragilidad que tiene la piel, lo que provoca la formación de ampollas, las cuales también pueden aparecer en las mucosas. Existen 3 grandes grupos para clasificar la EB, dependiendo del nivel estructural de la piel donde se localizan las ampollas.

A lo largo de estos últimos años ha habido un gran avance en conocimientos de genética, lo que ha permitido desarrollar el diagnóstico de cualquier tipo de EB. La epidermólisis bullosa puede empeorar incluso con tratamiento, por eso es importante detectar a tiempo los signos de complicaciones. Esta enfermedad a día de hoy es incurable, los tratamientos se basan en cuidados paliativos, es decir, cuidados que alivian el sufrimiento/dolor. El tratamiento requiere un equipo multidisciplinario (dermatólogo,

internista, fisioterapeuta, nutricionista, odontólogo y psicólogo). Se encuentran en estudio nuevas terapias, que evidencian resultados prometedores: Terapias proteicas, terapias celulares y terapias genéticas.

Palabras claves: Enfermedades raras, epidermólisis bullosa, epidermólisis ampollosa.

INTRODUCCION

Las enfermedades raras (ER) se han convertido en los últimos tiempos en un tema de actualidad. Es extraño el medio de comunicación, prensa, radio o televisión que no ofrece cada día alguna noticia referida a una familia, que relata las vicisitudes de contar con una persona en su seno afectada por una enfermedad rara, o bien son los propios medios e investigadores los que se hacen eco de un nuevo descubrimiento potencialmente importante y relacionado con alguna de estas enfermedades.¹

Una enfermedad rara o poco frecuente es aquella que presenta una escasa frecuencia (menos de 5 casos por cada 10.000 personas) y al menos una de las siguientes características: escaso conocimiento etológico, cronicidad, falta de tratamiento curativo o, si existe, es de baja accesibilidad y genera una importante carga de enfermedad o limitación de la calidad de vida.²

Actualmente se estima que existen de 5.000 a 7.000 enfermedades raras diferentes y se dice que un 6 – 8% de la población mundial puede estar afectada por algún tipo de enfermedad rara.²

La Epidermólisis Bullosa (EB), también conocida como Piel de mariposa o epidermólisis ampollosa (EA), es una de estas 7.000 enfermedades raras, que se caracteriza por ser de origen genético y hereditario. Es producida por una alteración de algunas proteínas de la piel que afecta a la estructura y unión de la dermis y epidermis. Se caracteriza por la gran fragilidad que tiene la piel, lo que provoca la formación de ampollas, las cuales también pueden aparecer en las mucosas. Esta enfermedad a día de hoy es incurable y las personas afectadas necesitan ayuda y cuidados continuos.³

A lo largo de la historia las enfermedades raras han sido un tema desconocido en la sociedad y con muy poca difusión pasando desapercibidas. Últimamente podemos

escuchar más acerca de estas enfermedades en los medios de comunicación, pero estos conocimientos siguen siendo escasos, hasta el punto que la gran mayoría de profesionales no están formados en esta materia y no se sabe cómo actuar ante tales casos, De ahí la necesidad de seguir investigando.⁴

DESARROLLO

La Epidermólisis Bullosa (EB) es una de las denominadas como enfermedades raras (EERR) debido a su baja prevalencia: 2/100.000 habitantes ⁵.

La epidermólisis ampollosa o bullosa se define como una genodermatosis causada por mutaciones en diversos genes que codifican para las proteínas de la unión dermoepidérmica, lo cual altera la cohesión y da lugar a la formación de ampollas y erosiones tanto cutáneas como mucosas.⁵

Existen 3 grandes grupos para clasificar la EB, dependiendo del nivel estructural de la piel donde se localizan las ampollas:

- EB simple (EBS) cuando la ampolla se encuentra en la capa basal de la epidermis.
- EB juntural (EBJ) si se sitúa en la unión de la dermis con la epidermis
- EB distrófica (EBD) si se localiza a nivel de la dermis.⁶

A su vez cada uno de estos grupos se subclasifica según la gravedad, las características clínicas y la herencia pudiendo ser recesiva, dominante y por una mutación de *novo* (mutación que surge por primera vez en una familia).⁷

La EB también es conocida como Piel de mariposa, porque la piel de estos pacientes es tan frágil como las alas de una mariposa, “*siendo este insecto su signo de identidad*”.⁷

Epidemiología: La EA es una enfermedad de muy baja prevalencia, por lo que existen pocos estudios epidemiológicos al respecto. Su incidencia se estima en aproximadamente uno de cada 17.000 nacimientos.⁸

Etiología: La EB es una enfermedad de origen genético que se transmite de forma autosómica dominante o recesiva. En la forma dominante uno de los progenitores padece la enfermedad por lo cual el hijo/a tiene una probabilidad del 50% de estar afectado por

la enfermedad. En cambio en la forma recesiva ambos progenitores son portadores sanos del gen y la probabilidad de que sus hijos padezcan la enfermedad es:

- Un 50% de ser portador sano del alelo alterado (no expresa la enfermedad, pero la puede transmitir).
- Un 25% de tener 2 copias del alelo alterado (desarrollan la enfermedad).
- Un 25% de heredar las dos copias de alelos sanos (no desarrollan la enfermedad, ni la pueden transmitir).⁶

Factores de Riesgo: El principal factor de riesgo de la epidermólisis bullosa es tener antecedentes familiares del trastorno.⁹

Cuadro Clínico: La Epidermólisis Ampollosa se presenta como ampollas localizadas o generalizadas, las cuales pueden curar con o sin cicatriz, aparecen frente a traumatismos y/o fuerzas de fricción y característicamente cursan con el signo de Nicolsky positivo (las capas superiores de la piel se desprenden de las capas inferiores cuando se frota ligeramente). Pueden presentar dolor, así como síntomas extracutáneos oculares, respiratorios, urológicos y/o gastroenterológicos.⁷

En la Epidermólisis Ampollosa Simple las ampollas aparecen al nacer, tras eventos traumáticos y al romperse no dejan atrofia ni cicatriz. La forma más frecuente es la localizada la cual se limita a manos y pies, no se afectan ni el cabello ni los dientes. De sus subtipos se destaca la EAS herpetiformis (Downing - Meara) por su mayor mortalidad asociada a sepsis. Las lesiones se disponen en grupo, se produce engrosamiento de uñas, quebranto dérmico palmo-plantar tras reiterados episodios, alopecia y afección laríngea frecuente.¹⁰

La Epidermólisis Ampollosa Distrófica presenta ampollas en piel y mucosas que curan con cicatriz. Puede ser de herencia autosómica dominante o recesiva. La primera se presenta desde el nacimiento o edades posteriores, las mucosas y uñas a menudo son afectadas. La EAD de herencia autosómica recesiva es más grave, menos frecuente, con ampollas desde el nacimiento, áreas de ausencia congénita de piel, fusión de los dedos tras reiterados episodios, ampollas y contractura en flexión de muñecas y afección de

mucosa oral, faríngea, esofágica y ano. La desnutrición y un retraso del crecimiento por alteraciones mucosas son frecuentes. ¹⁰

El síndrome de Kindler se manifiesta con ampollas de distribución acral, fotosensibilidad en período neonatal e infancia, poiquilodermia y telangiectasias. Se han reportado estenosis genitourinaria y gastrointestinales. La complicación cutánea que determina la mayor causa de muerte en estos pacientes es el carcinoma espinocelular. ¹⁰

A medida que progresa la enfermedad, los dolores y en las formas graves, las sinequias y las retracciones de determinados músculos pueden repercutir en la autonomía y la movilidad; además, algunos individuos presentan dificultades para caminar, escribir, agarrar o manipular objetos (por ejemplo, para el aseo personal). ⁹

Diagnóstico: A lo largo de estos últimos años ha habido un gran avance en conocimientos de genética, lo que ha permitido desarrollar el diagnóstico de cualquier tipo de EB. Cuando un niño nace y vemos que presenta algún tipo de dermatosis lo primero que se debe realizar es un interrogatorio a los padres por si ha habido algún antecedente familiar previo de esta enfermedad, ingesta de medicamentos durante el embarazo, alguna infección de la madre o del neonato o algún tipo de sintomatología extraña. Una vez realizado, se debe centrar en el examen clínico del recién nacido para valorar las lesiones (localización, afectación de mucosas, existencia de infecciones, sintomatología...). Por último, hay que realizar una biopsia cutánea para llevar a cabo varias pruebas (hematoxilina-eosina, inmunofluorescencia cutánea directa, microscopia electrónica, mapeo de antígenos y detección de mutaciones), lo que permitirá tener un diagnóstico de confirmación del tipo de EB. ⁸

El diagnóstico prenatal se realiza cuando hay algún antecedente familiar de EB, a través de una biopsia cutánea fetal a partir de la décimo séptima semana de gestación. ⁹

Complicaciones: La epidermólisis bullosa puede empeorar incluso con tratamiento, por eso es importante detectar a tiempo los signos de complicaciones. Entre las complicaciones, se incluyen las siguientes: Infección, dedos fusionados y cambios en las articulaciones, problemas de nutrición, estreñimiento, problemas dentales, cáncer de piel y la muerte sobre todo en los bebés con epidermólisis bullosa juntural grave porque tienen

un gran riesgo de contraer infecciones y perder líquidos corporales por las ampollas generalizadas. Las ampollas en la boca y la garganta también hacen que sea más difícil comer y respirar. Muchos de estos bebés no sobreviven.⁹

Tratamientos: A día de hoy la EB no tiene cura, los tratamientos se basan en cuidados paliativos, es decir, cuidados que alivian el sufrimiento/dolor. El tratamiento requiere un equipo multidisciplinario (dermatólogo, internista, fisioterapeuta, nutricionista, odontólogo y psicólogo).¹⁰

Como hemos mencionado anteriormente el principal objetivo es evitar la formación de ampollas, por lo que un buen cuidado de la piel es fundamental. La principal causa de formación de heridas son los traumatismos, aunque estos sean insignificantes, se debe proteger las zonas más propensas a golpes, aparte de los puntos de presión del cuerpo humano (talones, región escapular, occipucio, sacro, caderas, palmas de las manos...), para los que se debe usar un vendaje almohadillado o incluso se puede hacer con sábanas viejas. También es interesante que cuando el niño/a empieza a gatear proteger el entorno, acolchándolo para evitar lesiones¹⁰.

Otro factor perjudicial es el sol, los afectados deben proteger siempre su piel y vigilar la aparición de manchas y pecas. Es fundamental mantener siempre la piel bien hidratada

Respecto a los neonatos se debe tener un mayor cuidado a la hora de cogerlos, nunca hay que friccionar o causar presión sobre la piel. Para ello se debe evitar agarrarlos por debajo de los brazos y siempre hacerlo con las manos abiertas colocándolos de lado y metiendo un brazo por debajo del bebé antes de levantarlo. Si fuese necesario causar presión en alguna parte del cuerpo se debe administrar previamente vaselina en este punto. Hay que tener en cuenta que nunca se debe usar materiales adhesivos a la piel (esparadrapos, tiritas, electrodos, apósitos adhesivos...). En el caso de tener que fijar algo es preferible usar suturas o vendas cohesivas con gasas¹⁰.

También se deben tomar medidas cuando un paciente esté ingresado, como mover el sensor de la saturación frecuentemente, evitar medir de forma constante la tensión arterial y siempre colocar el manguito encima de una gasa o sobre la ropa, nunca de manera directa sobre la piel¹⁰.

En cuanto a la vestimenta es recomendable el uso de ropa 100% de algodón ya que esta es más transpirable y fácil de poner y quitar. Hay que colocarla siempre dejando las costuras por fuera (usarla al revés) y evitando las etiquetas, gomas, cremalleras...; todo lo que pueda rozar la piel. Los zapatos deberán ser amplios y que traspiren, como protección se pueden usar dos pares de calcetines o plantillas.¹⁰

En relación con los pañales se debe proteger previamente la piel y colocarlos dejando holgura. Para el descanso se usará una ropa de cama suave y sin costuras. Es conveniente el uso de un colchón de látex, visco elástico o de agua. Por último, es esencial tener una buena higiene general y bucal, ya que nos prevendrá de las infecciones de las heridas.¹⁰

Para las lesiones cutáneas se realizan curaciones diarias, pudiendo requerir antibióticos tópicos, en caso de presentar lesiones sobreinfectadas; en cuyo caso se deberá tomar muestras de cultivo y antibiograma, debido a que se observa alta tasa de resistencia por los múltiples planes antibióticos utilizados en estos pacientes. Las ampollas pueden puncionarse para evitar su crecimiento, siempre por su base, sin retirar el techo. El tratamiento quirúrgico está destinado a liberación de pseudosindactilia y contractura en flexión.¹⁰

La buena alimentación es un pilar fundamental para mantener una buena salud del organismo, debido a que el deterioro nutritivo está relacionado con la gravedad de la EB. Con un buen aporte de nutrientes se favorece la cicatrización de las heridas y el crecimiento del cuerpo, mejorando el estado inmunológico del paciente y previniendo infecciones.¹⁰

Los pacientes de EB están afectados psicológicamente, por padecer una enfermedad que es un reto para las familias y afectados. Los problemas más comunes son el aislamiento social, la depresión y la desesperación¹³. Estos problemas son causa del desconocimiento de la población de las enfermedades raras, lo que les dificulta la participación e inclusión en la sociedad. Por ello como profesionales sanitarios se debe valorar a cada paciente como un caso “único”, ya que cada paciente tiene diferentes afectaciones por lo que las manifestaciones psicológicas también serán diferentes. No solo se deberá centrar la atención en el afectado, las familias se ven afectadas a nivel

emocional (estrés, culpabilidad, tristeza, miedo, depresión...) y en el ámbito económico, debido a que estas personas no pueden trabajar por la gran carga que supone la atención del enfermo. Para la resolución de estos problemas es fundamental mejorar el conocimiento sobre la enfermedad, establecer un buen vínculo de comunicación entre el afectado y los cuidadores, desarrollar estrategias fáciles para la resolución de problemas, incentivar la inserción social a través de una educación integrada para estos pacientes y facilitar la incorporación laboral, por último, ofrecer ayuda para superar los miedos en los diferentes procesos de la enfermedad. ¹⁰

Se encuentran en estudio nuevas terapias, que evidencian resultados prometedores:¹⁰

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

Fibroblastos: estimulan la formación de colágeno VII a nivel de la unión (Fase I en pruebas en humanos). Células del estroma mesangial: mejora la curación de las heridas y expresión de colágeno.

Células hematopoyéticas: los trasplantes de células hematopoyéticas en modelos animales migran hacia la piel y se diferencian en células epidérmicas con formación de queritocitos. ¹⁰

- Terapia genética: consiste en transferencia de genes, mediante vectores virales (más efectivos) y no virales (plásmidos). Recientemente se han publicado estudios con pruebas en humanos y expresan buenos resultados. Consiste en obtención de piel y conversión en células madre pluripotenciales con reparación del defecto genético (mutación COL7a1) y reimplantación en los pacientes. ¹⁰

CONCLUSIONES

- ✓ La Epidermólisis Bullosa (EB), también conocida como Piel de mariposa o epidermólisis ampollosa (EA), es una de estas 7.000 enfermedades raras, que se caracteriza por ser de origen genético y hereditario.

- ✓ La Epidermólisis Ampollosa se presenta como ampollas localizadas o generalizadas, las cuales pueden curar con o sin cicatriz, aparecen frente a traumatismos y/o fuerzas de fricción y característicamente cursan con el signo de Nicolsky positivo.
- ✓ A lo largo de estos últimos años ha habido un gran avance en conocimientos de genética, lo que ha permitido desarrollar el diagnóstico de cualquier tipo de Epidermólisis bullosa.
- ✓ La epidermólisis bullosa puede empeorar incluso con tratamiento, por eso es importante detectar a tiempo los signos de complicaciones.
- ✓ A día de hoy la EB no tiene cura, los tratamientos se basan en cuidados paliativos, es decir, cuidados que alivian el sufrimiento/dolor. El tratamiento requiere un equipo multidisciplinario (dermatólogo, internista, fisioterapeuta, nutricionista, odontólogo y psicólogo).
- ✓ Se encuentran en estudio nuevas terapias, que evidencian resultados prometedores para el tratamiento de esta enfermedad entre ellas encontramos: Terapias proteicas, terapias celulares y terapias genéticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud [Internet] 2009. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>
- 2- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). Información general sobre enfermedades raras [Internet]. FEDER. 2019. Disponible en: <https://enfermedadesraras.org/index.php/enfermedades-raras>
- 3- Fine JD, Hintner H. Vivir con Epidermólisis Bullosa (EB) [Internet]. Springer-Verlag Wien. Nueva York; 2009. Disponible en: <http://www.sobende.org.br/pdf/Libro%20Epidermolisis%20bullosa%20-%20Jo%20David%20Fine%20&%20Helmut%20Hintner.pdf>

- 4- Roselli D, Rueda JD. Estudio: Enfermedades raras, huérfanas y olvidadas [Internet]. Pontificia Universidad Javeriana. 2011. Disponible en: https://www.academia.edu/5271337/ESTUDIO_ENFERMEDADES_RARAS_HU%C3%89RFANAS_Y_OLVIDADAS
- 5- Aguilar Vega F, Sánchez Hernández MM, López Pérez MS. Influencia en el cambio de cura sobre la calidad de vida de un paciente adulto con epidermólisis bullosa. Rev ROL Enferm 2016; 39(4): 268-272.
- 6- Baselga Torres E. Enfermedades ampollas hereditarias. Protocolos de Dermatología. 2da. ed. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2007; pp.15-22. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/enfermedadesamp>.
- 7- DEBRA Piel de Mariposa. Vivir con Epidermólisis Bullosa. Análisis biopsicosocial [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.pieldemariposa.es/wpcontent/uploads/2019/07/WEB-PieldeMariposa-Profesionales.pdf>
- 8- Siañez-González C, Pezoa-Jares R, Salas-Alanis JC. Epidermólisis ampollosa congénita: revisión del tema [Congenital epidermolysis bullosa: a review]. Actas Dermosifiliogr. 2009 Dec;100(10):842-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20038360/>
- 9- Maldonado CG, Durán KC, Orozco CL, Palacios LC, Sáez OM, García RM. Epidermólisis ampollosa: nuevos conceptos clínicos y moleculares para clasificación y diagnóstico. DCMQ. 2016;14(4):289-98.
- 10- María Joao Y, Susanne K, María José G, Rodrigo S, Francis P. Manual práctico: Cuidados básicos en pacientes con Epidermólisis Bulosa [Internet]. Fundación Debra Chile; 2008. Disponible en: <https://debrachile.cl/wpcontent/themes/debra/manual-cuidados.pdf>