

## CASOS CLÍNICOS

# Epidermolisis bulosa pruriginosa: comunicación de una serie de casos

## *Epidermolysis bullosa pruriginosa: case serie*

Oscar Pereda<sup>1</sup>, Marcela Leyva<sup>2</sup>, Soledad De La Cruz<sup>1</sup>, Claudia Ramos<sup>1</sup>, Sergio Rodriguez<sup>3</sup>, Eberth Quijano<sup>3</sup>

### RESUMEN

La epidermolisis bulosa pruriginosa (EBP) es una enfermedad genética mecanoampollosa, variante rara de la epidermolisis bulosa distrófica y caracterizada por intenso prurito, lesiones nodulares, liquenificadas y similares a prurigo, y vesículas ocasionadas por traumatismos locales, así como excoriaciones y milio, que aparecen en la niñez o posterior a ésta; las cicatrices y prurigo son más prominentes en la zona pretibial. Se presenta a continuación seis casos de EBP, diagnosticados en el lapso de cuatro años en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión.

**Palabras claves:** Epidermolisis bulosa pruriginosa distrófica, Microscopía electrónica.

### SUMMARY

Epidermolysis bullosa pruriginosa (EBP) is a genetic mechanobullous disease and rare variant of dystrophic epidermolysis bullosa, characterized by intense itching, nodular lichenoid lesions prurigo-like and vesicles lesions caused by local trauma, as well as grazes and milio, all of them have an onset at childhood or later; scars and prurigo are more prominent on the pretibial area. We hereby report 6 cases of EBP, diagnosed over a period of 4 years at the Daniel A. Carrion National Hospital.

**Key words:** Epidermolysis bullosa pruriginosa dystrophic, Electron microscopy

## INTRODUCCIÓN

La epidermolisis bulosa pruriginosa (EBP) es una genodermatosis rara, variante de la epidermolisis bulosa hereditaria<sup>1</sup>, caracterizada por intenso prurito, vesículas subepiteliales, presentación recurrente con secuelas cicatriciales y milio<sup>2</sup>, generalmente en piernas y áreas de trauma<sup>3</sup>. A diferencia de las otras variantes de epidermolisis bulosa hereditaria, la EBP se presenta entre los 3 y 24 años de edad<sup>4</sup>. Nosotros reportamos seis casos de EBP diagnosticados en base a la clínica, histopatología y microscopía electrónica, presentados entre el 2006 y el 2009 en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión, Callao-Perú. Consideramos que esta enfermedad puede constituir un reto para el dermatólogo, ya que simula otras dermatosis comunes.

## CASOS CLÍNICOS

Se presentan seis casos de EBP diagnosticados entre junio del 2006 y enero del 2009 en el servicio de dermatología del Hospital Nacional Daniel A. Carrión; esta serie de casos está conformada por tres hombres y tres mujeres provenientes de cuatro familias diferentes. La edad de los pacientes está entre los 10 y 51 años con un promedio de 30 años; la edad de inicio promedio de aparición de las lesiones de EBP fue 11 años (Tabla I).

<sup>1</sup> Médico residente de Dermatología. Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Callao-Perú.

<sup>2</sup> Médico dermatóloga. Centro Médico Jockey Salud. Lima-Perú.

<sup>3</sup> Médico dermatólogo. Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Callao-Perú.

**Tabla I.** Datos epidemiológicos de los seis pacientes.

| Paciente | Sexo | Edad | Edad de inicio de enfermedad | Familia |
|----------|------|------|------------------------------|---------|
| 1        | M    | 40   | 30                           | A       |
| 2        | M    | 12   | 5                            | A       |
| 3        | H    | 51   | 10                           | B       |
| 4        | H    | 25   | 5                            | B       |
| 5        | M    | 47   | 7                            | C       |
| 6        | H    | 10   | 9                            | D       |

La región pretibial estaba afectada en todos los casos, algunas regiones extratibiales encontradas en cuatro casos fueron: cuero cabelludo, preauricular, cuello, dorso de manos, región sacra, rodillas, dorso de pies. Las lesiones características encontradas en todos los pacientes fueron pápulas y nódulos eritemato-violáceos, descamativos, algunos liquenificados y formando placas, simulando prurigo (**Fotografía 1**); también se observaron, en todos los casos, vesículas intactas que conflúan en dos pacientes formando trayectos lineales (**Fotografía 2**). Se encontraron lesiones albulo-papuloides en dos casos, asimismo en todos los pacientes se encontraron cicatrices hipopigmentadas, hiperpigmentadas, hipertróficas y milio; el prurito intenso en piernas se presentó en todos los casos desde la aparición de las lesiones, igualmente se evidenció compromiso ungüéal en todos los pacientes y por lo menos dos uñas de los pies estaban comprometidas, la uña del primer dedo siempre estaba afectada, con engrosamiento y discromía ungüéal como el hallazgo más frecuente, se descartó en todos los casos onicomycosis por cultivo y examen directo. No se evidenció afectación dental ni de mucosas.



**Fotografía 1.** Pápulas y nódulos eritemato-violáceos, descamativos y liquenificados en región pretibial.

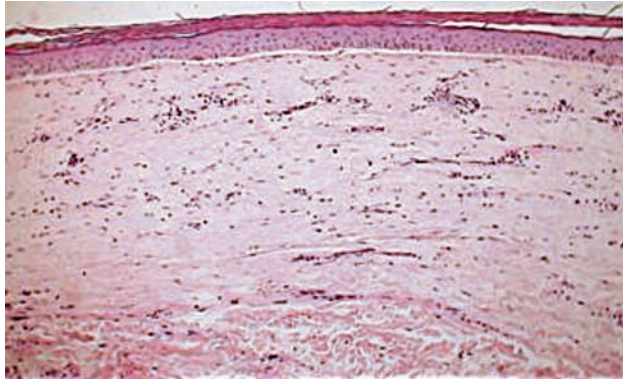


**Fotografía 2.** Vesículas intactas en cara interna de pierna, algunas confluyen formando trayectos lineales.

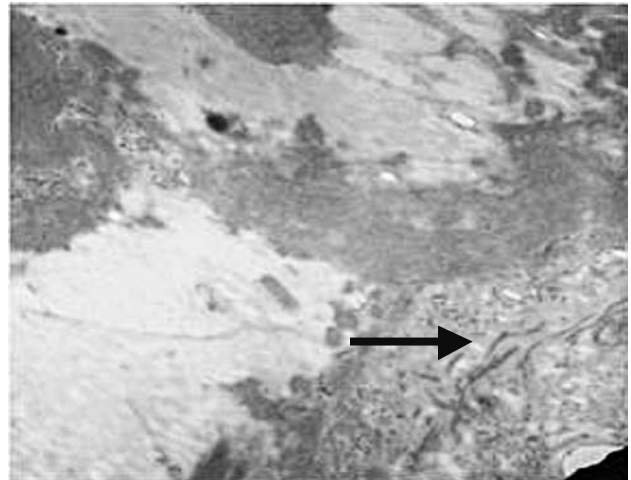
Los pacientes referían tener algún familiar, ya sea en primer, segundo y/o tercer grado, afectado con lesiones similares a las descritas. En nuestra serie dos pacientes son padre e hijo y otras dos pacientes eran madre e hija.

El curso de las lesiones fue crónico o progresivo, y las lesiones en tres casos empeoraban al realizar deporte. Los pacientes recibieron múltiples tratamientos tópicos con corticoides, emolientes, infiltraciones, dos de ellos refirieron leve mejoría, pero en todos los casos se discontinuó el tratamiento.

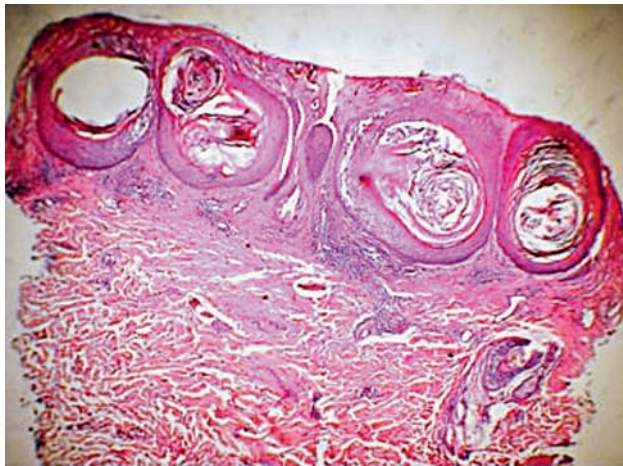
La histopatología en hematoxilina-eosina (HE) mostró hallazgos similares en todos los casos como hiperqueratosis compacta, leve acantosis, separación subepidermal sin contenido celular, leve infiltrado perivascular de linfocitos (**Fotografía 3**) y presencia de quistes de milio en dermis papilar (**Fotografía 4**). En la coloración PAS se evidenció, a nivel de la separación subepidérmica, unión de la membrana basal y epidermis (**Fotografía 5**). En tres casos se realizó inmunofluorescencia directa perilesional con IgG, IgM, IgA y C3 negativos. En dos casos se realizó microscopía electrónica, mostrando separación de la epidermis y su membrana basal, además de disminución, adelgazamiento y desorganización de las fibrillas de anclaje (**Fotografía 6**).



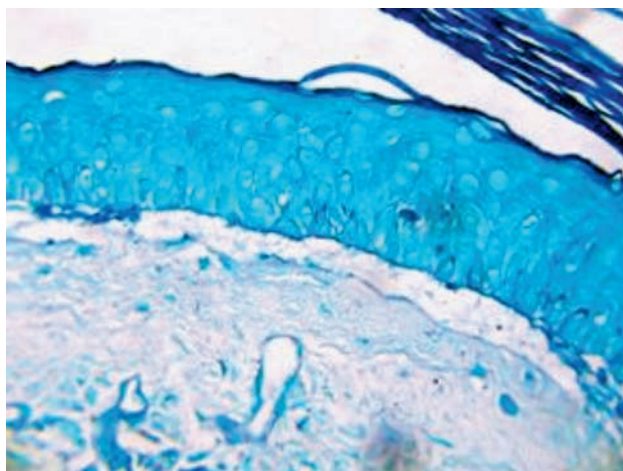
Fotografía 3. Biopsia de vesícula intacta muestra hiperqueratosis, aplanamiento de crestas interpapilares, separación subepidérmica, leve e infiltrado perivascular linfocitario escaso. HE 10X.



Fotografía 6. En la microcopia electrónica de barrido hallamos separación de la membrana basal hacia el lado epidérmico, además en dermis papilar se aprecia disminución, adelgazamiento y desorganización de las fibrillas de anclaje. 18 000X.



Fotografía 4. Biopsia de nódulo donde se observa presencia de abundantes quistes de milio en dermis papilar, con infiltrado perivascular superficial linfocitario. HE 10X.



Fotografía 5. Coloración PAS muestra separación subepidérmica con la membrana basal adherida a la cara epidérmica. PAS 40X.

## DISCUSIÓN

La epidermolisis bulosa distrófica puede ser tanto dominante como recesiva<sup>5</sup> y es causada por mutaciones del gen COL7A1 localizado en el cromosoma 3p21<sup>6</sup>, el cual codifica 2 944 proteínas del colágeno tipo VII<sup>7</sup>, principal componente de las fibrillas de anclaje de la unión dermo-epidérmica; los diferentes tipos de mutaciones en el gen COL7A1 pueden causar alteraciones funcionales y/o en la formación de las fibrillas de anclaje con la subsecuente formación de ampollas a nivel de la sublámina densa<sup>5,8,9</sup>.

La EBP muestra muchas similitudes con otra rara variante que es la epidermolisis bulosa pretibial y muchos autores consideran ambas condiciones como una misma enfermedad<sup>10-12</sup>.

McGrath y col<sup>13</sup>, describieron el término EBP, en 1994, como un raro fenotipo de epidermolisis bulosa distrófica caracterizado por prurito, lesiones similares a prurigo nodular, distrofia ungüeval, cicatrices violáceas, ampollas inducidas por trauma ocasional y lesiones albulo-papuloides; se han descrito 26 pacientes con diferentes mutaciones del gen COL7A1<sup>4,14-16</sup>, 17 sustituciones de glicina, tres con cambio de sentido, uno con cambio de fase o pauta de lectura, tres con deleciones y cuatro con mutaciones sin sentido. La patogénesis del prurito de la EBP aún permanece incierta, aunque se han propuesto diferentes mecanismos como elevación de niveles séricos de IgE, atopia y eccema como factores patogénicos que contribuyen a esta dermatosis<sup>2,7,17</sup>.

El diagnóstico diferencial se tiene que hacer con prurigo nodular, liquen amiloide, liquen simple crónico, liquen plano hipertrofico, pénfigo nodular, pénfigo pretibial y dermatitis artefacta<sup>17-20</sup>, muchos de los cuales fueron los primeros diagnósticos realizados en nuestros pacientes.



La histopatología en hematoxilina-eosina (HE) mostró los mismos hallazgos de nuestros pacientes, como hiperqueratosis, acantosis, infiltrado perivascular leve linfocitario, quistes de milio y separación subepidérmica<sup>1,12,13</sup>; a la microscopía electrónica de barrido se observó la membrana basal adherida al lado epidérmico de las ampollas, con filamentos de anclaje en la dermis, disminuidas en número, tamaño, grosor y desorganizadas<sup>7,21</sup>.

En cuanto a los tratamientos se han descrito corticosteroides tópicos potentes bajo oclusión, triamcinolona intralesional, tacrolimus y ciclosporina, los cuales han reducido el prurito en algunos casos; otros han probado crioterapia con cierta respuesta; no se ha observado efecto benéfico con antihistamínicos, esteroides sistémicos, acitretina ni terapia UVB<sup>1,2,22,23</sup>. Recientes avances en el tratamiento del EB de la unión han mostrado con éxito sus resultados, por ejemplo el trasplante de células madre epidérmicas modificadas genéticamente y la reparación genética exitosa mediante métodos basados en una maquinaria molecular "spliceosoma"

llamados SMaRT (spliceosome mediated RNA trans-splicing) o basados en ribozimas, en ambos casos se reemplaza parte del pre-ARNm por un fragmento libre de mutaciones<sup>7</sup>.

## COMENTARIOS

Consideramos, en primer lugar, que la EBP es un reto diagnóstico debido a que simula otras dermatosis más comunes y los casos reportados, en un solo hospital en un lapso de cuatro años, nos hacen pensar que esta entidad es quizás más frecuente de lo que se considera. En segundo lugar es un reto terapéutico ofrecer a los pacientes una mejor calidad de vida, aunque los nuevos tratamientos genéticos se muestren alentadores. Ésta es la primera comunicación de una serie de casos de EBP, con clínica, histopatología, inmunofluorescencia y microscopía electrónica para confirmar el diagnóstico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAMBIAGHI S, BRUSASCO A, RESTANO L, CAVALLI R, TADINI G. Epidermolysis bullosa pruriginosa. *Dermatology*. 1997;195(1):65-8.
2. DAS JK, SENGUPTA S, GANGOPADHYAY AK. Epidermolysis bullosa pruriginosa-report of three cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(2):109-11.
3. VEERANNA S. Epidermolysis bullosa pruriginosa. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2001;67(4):220.
4. CHEN X, LI G, ZHU X. [Study on COL7A1 gene mutation in a epidermolysis bullosa pruriginosa family]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2000;80(11):869-71.
5. ALMAANI N, LIU L, HARRISON N, TANAKA A, LAICHEONG J, MELLERIO JE et al. New glycine substitution mutations in type VII collagen underlying epidermolysis bullosa pruriginosa but the phenotype is not explained by a common polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 gene promoter. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):6-11.
6. CHUANG GS, MARTINEZ-MIR A, YU HS, SUNG FY, CHUANG RY, CSERHALMI-FRIEDMAN PB et al. A novel missense mutation in the COL7A1 gene underlies epidermolysis bullosa pruriginosa. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(3):304-7.
7. EE HL, LIU L, GOH CL, MCGRATH JA. Clinical and molecular dilemmas in the diagnosis of familial epidermolysis bullosa pruriginosa. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(5 Suppl):S77-81.
8. BETTS CM, POSTERARO P, COSTA AM, VAROTTI C, SCHUBERT M, BRUCKNER-TUDERMAN L, et al. Pretibial dystrophic epidermolysis bullosa: a recessively inherited COL7A1 splice site mutation affecting procollagen VII processing. *Br J Dermatol*. 1999;141(5):833-9.
9. NAEYAERT JM, NUYTINCK L, DEBIE S, BEELE H, KINT A, DEPAEPE A. Genetic linkage between the collagen type VII gene COL7A1 and pretibial epidermolysis bullosa with lichenoid features. *J Invest Dermatol*. 1995;104(5):803-5.
10. BRIDGES AG, MUTASIM DF. Pretibial dystrophic epidermolysis bullosa. *Cutis*. 1999;63(6):329-32.
11. GASSIA V, BAZEX J, ORTONNE JP. Pretibial epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(4):663-4.
12. LEE JY, CHEN HC, LIN SJ. Pretibial epidermolysis bullosa: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(6):974-81.
13. MCGRATH JA, SCHOFIELD OM, EADY RA. Epidermolysis bullosa pruriginosa: dystrophic epidermolysis bullosa with distinctive clinicopathological features. *Br J Dermatol*. 1994;130(5):617-25.
14. CHRISTIANO AM, LEE JY, CHEN WJ, LAFORGIA S, UITTO J. Pretibial epidermolysis bullosa: genetic linkage to COL7A1 and identification of a glycine-to-cysteine substitution in the triple-helical domain of type VII collagen. *Hum Mol Genet*. 1995;4(9):1579-83.

15. BROEKAERT SM, KNAUSS-SCHERWITZ E, BIEDERMANN T, METZLER G, HAS C, KOHLHASE J, et al. Epidermolysis bullosa pruriginosa due to a glycine substitution mutation in the COL7A1-gene. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(6):556-7.
16. WANG Y, ZHAO J, TU P, JIANG W, ZHU X. A novel missense mutation in COL7A1 in a Chinese pedigree with epidermolysis bullosa pruriginosa. *J Dermatol Sci.* 2007;46(3):211-3.
17. UITTO J. Phenotypic complexity of epidermolysis bullosa: the paradigm of the pruriginosa subtype. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(1):4-5.
18. DAS S, ROY AK, KAR C, GIRI PP. Epidermolysis bullosa pruriginosa: a rare autosomal dominant variant. *J Indian Med Assoc.* 2007;105(7):388-90.
19. RIZZO C, ANANDASABAPATHY N, WALTERS RF, ROSENMAN K, KAMINO H, PRYSTOWSKY S, et al. Pretibial epidermolysis bullosa. *Dermatol Online J.* 2008;14(10):26.
20. TSIANAKAS P, FRAITAG S, ARCHIMBAUD A, VEROLA O, PAUL C, PROST C. [Pretibial epidermolysis bullosa. A rare form of epidermolysis bullosa simplex]. *Ann Dermatol Venereol.* 1998;125(1):34-6.
21. LEE HS, PARK K, SON SJ, SONG KY, KIM SE. Pretibial epidermolysis bullosa: is this case a new subtype with loss of types IV and VII collagen? *Int J Dermatol.* 2009;48(8):879-81.
22. OZANIC-BULIC S, FASSIHI H, MELLERIO JE, MCGRATH JA, ATHERTON DJ. Thalidomide in the management of epidermolysis bullosa pruriginosa. *Br J Dermatol.* 2005;152(6):1332-4.
23. BANKY JP, SHERIDAN AT, STORER EL, MARSHMAN G. Successful treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa with topical tacrolimus. *Arch Dermatol.* 2004;140(7):794-6.



# XXVIII Reunión Anual de Dermatólogos Latinoamericanos

29 de Mayo - 1 de Junio, 2010 - Buenos Aires, Argentina  
*Hotel Sheraton Buenos Aires*

**Para Aprender, Innovar y Crecer**

[www.radlaargentina2010.com.ar](http://www.radlaargentina2010.com.ar)



*SECRETARÍA*  
*Ana Juan Congressos*  
*Malasia 884 (C1426BNB)*  
*Buenos Aires, Argentina*  
*Teléfono: +54 11 4777 9449*  
*Fax: +54 11 4771 1536*  
*E-mail: info@anajuan.com*