

Enfermedades ampollosas

PABLO DE LA CUEVA Y JOSÉ MANUEL HERNANZ

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

pdelacueva@yahoo.com; jhernanzh@meditex.es

Existe una amplia variedad de enfermedades cutáneas caracterizadas por la aparición primaria de lesiones ampollosas. La forma clásica de clasificar estas enfermedades es en formas hereditarias, autoinmunes, infecciosas y reactivas. Asimismo, las lesiones ampollosas pueden aparecer como manifestación infrecuente en el contexto de enfermedades cutáneas comunes, no catalogadas como primariamente ampollosas, como son el ecema, la celulitis, el liquen, el lupus eritematoso, las picaduras de artrópodos, etcétera, que no serán desarrolladas en la siguiente revisión. En este tipo de enfermedades debemos realizar una evaluación minuciosa, debido a su potencial gravedad,

particularmente en el período neonatal¹. Para ello, es preciso examinar la extensión y la distribución de las lesiones, si hay dificultad en la alimentación y/o la respiración, en caso de que haya afectación de las mucosas, evaluar un posible contexto infeccioso o iatrogénico, e investigar los antecedentes familiares.

Enfermedades ampollosas hereditarias

Epidemólisis ampollosa hereditaria

Las epidermólisis ampollosas hereditarias (EAH) son un grupo de genodermatoses que afectan a la cohesión dermoepidérmica, y dan lugar a la formación de ampollas y erosiones cutáneas y/o mucosas². Todas ellas se producen por alteraciones en proteínas que intervienen en la unión de la epidermis con la dermis. Dependiendo del nivel del despegamiento en la región dermoepidérmica, se dividen en 3 formas: simple, de la unión y distrófica^{3,4}.

En la forma simple, las ampollas se forman por la pérdida de cohesión de los queratinocitos de la capa basal; en la EA de la unión, la separación ocurre en la lámina lúcida de la membrana basal; en las formas distróficas, la separación tiene lugar justo por debajo de la membrana basal, en las fibrillas de anclaje de la dermis papilar.

Las manifestaciones clínicas difieren según el tipo de EA. Por lo general, todos los tipos de EA son más graves en el período neonatal e incluso pueden ser mortales en los primeros meses.

Para el correcto diagnóstico de estas enfermedades debemos realizar un análisis con microscopio óptico (con estudio inmunohistoquímico incluido) y un examen ultraestructural con el microscopio electrónico⁵.

Las características fundamentales de las EAH se describen en la tabla 1.

En la actualidad, no existe ningún tratamiento curativo y debemos realizar un abordaje sintomático de la enfermedad, desde un enfoque multidisciplinario.

Puntos clave

La epidermólisis ampollosa hereditaria (EAH) representa un grupo de enfermedades que se caracterizan por 3 aspectos principales: su transmisión genética, la fragilidad mecánica de la piel y la formación de ampollas.

En la EAH no existe un tratamiento específico. El abordaje debe ser multidisciplinario, centrado en la prevención de los traumatismos mecánicos y de las infecciones, y la corrección de las complicaciones extracutáneas.

La dermatitis herpetiforme es una manifestación cutánea de la sensibilidad al gluten. Tanto la afección intestinal como la cutánea responden a la restricción de gluten, si bien la sulfona sólo es eficaz en la patología cutánea.

La necrólisis epidérmica tóxica es una enfermedad cutánea grave, de etiología farmacológica, caracterizada por eritema, dolor y despegamiento mucocutáneo generalizado.

El síndrome de la escaldadura estafilocócica es una enfermedad producida por las toxinas exfoliativas de *Staphylococcus aureus*, que afecta fundamentalmente a los niños menores de 5 años.

- Los cuidados locales son de gran importancia y tienen 3 objetivos: proteger la piel contra los traumatismos, evitar las sobreinfecciones y sus complicaciones, e intentar mejorar la cicatrización de las lesiones⁷. Se debe manipular al paciente con muchas precauciones y evitar las fuerzas de cizallamiento.
- Se realizará un baño con empleo de antisépticos cada 1 o 2 días. Los apósitos con gasas vaselinadas no adhesivas son aplicados sobre las ampollas y erosiones, anteriormente desinfectadas. Sobre las lesiones con signos de infección se utilizarán pomadas antibióticas tipo ácido fusídico o mupirocina. En las formas distróficas recesivas, con el fin de evitar las sindactilias, se colocan pequeñas bandas entre los dedos⁸. En las erosiones crónicas que no cicatrizan se han empleado, con éxito variable, autoinjertos y aloinjertos de queratinocitos, que consiguen reepitelizaciones más o menos duraderas. Otras medidas que se deben realizar son:
 - Fisioterapia y tratamiento quirúrgico de las sindactilias.
 - Detección temprana de los tumores cutáneos.
 - Dilatación esofágica.
 - Cuidados dentales.
 - Valoración y ajuste nutricional.
 - Cuidados oftalmológicos.

Eritrodermia ictiosiforme congénita

Es una enfermedad ampollosa hereditaria debida a mutaciones en las queratinas 1 y 10, expresadas en las capas suprabasales de la epidermis, caracterizada por la aparición de ampollas y erosiones durante los primeros meses de vida y el posterior desarrollo de lesiones hipoperqueratósicas. El tratamiento durante los primeros meses es el mismo que en las EAH graves y, cuando la ictiosis se ha desarrollado, se emplean emolientes, y los retinoides orales se reservan para los casos graves⁹.

Ictiosis ampollosa de Siemens

Causada por mutaciones del gen que codifica la queratina 2e. Se diferencia de la anterior por la ausencia de eritrodermia, zonas denudadas típicas y presencia de ampollas intracórneas¹⁰.

Enfermedad de Hailey-Hailey

Conocida también como pénfigo benigno familiar. Es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por la formación de ampollas y erosiones en los pliegues (fundamentalmente, axilas, ingle y región cervical). Es raro que aparezca en los primeros 10 años de vida, y habitualmente se inicia entre la segunda y la cuarta década¹¹.

Tabla 1. Clasificación y principales características de la epidermólisis ampollosa hereditaria

Tipo	Herencia	Clinica cutánea	Clinica extracutánea	Proteínas
EAH simple Weber-Cockayne ⁶ (fig. 1)	AD	A. acrales. No cicatrización. Infancia	No	Queratinas 5,14.
EAH simple Koebner ⁶	AD	A. generalizadas, más en extremidades. No cicatrización. QPP. Primer año	No	Queratinas 5,14
EAH simple Dowling-Meara ⁶	AD	A. generalizadas. QPP. Afectación ungueal. Milium. Nacimiento	Alteraciones mucosas (oral, laríngea)	Queratinas 5,14
EAH de la unión. Forma Herlitz	AR	A. generalizadas. Cicatrices. Afectación ungueal. Alopecia. Nacimiento	Mucosas (oral, digestiva, laríngea). Dientes. Anemia. Infecciones. Mortalidad 90%	Laminina 5
EAH de la unión generalizada no Herlitz	AR	A. generalizadas. Cicatrices atróficas. Alopecia. Onicodistrofia. Nacimiento	Mucosas (oral, laríngea). Dientes. Mejor pronóstico	Laminina 5
EAH de la unión con atresia pilórica	AR	Parecida a Herlitz	Atresia de piloro. Tracto genitourinario. Pronóstico malo	Integrina α β
EAH distrófica recesiva Hallopeau-Siemens	AR	A. difusas. Cicatrización distrófica. Quistes de milium. Desaparición uñas. Nacimiento	Contracturas. Sindactilias. Cicatrices en la mucosa oral, esofágica, anal y ocular. Anemia. Malnutrición. Grave	Colágeno tipo VII
EAH distrófica recesiva no-Hallopeau-Siemens	AR	A. difusas. Cicatrices distróficas	No contracturas, ni sindactilias. No mucosas	Colágeno tipo VII
EAH distrófica dominante	AD	A. en zonas de traumatismos	No contracturas, ni sindactilias. Mejoría con la edad	Colágeno tipo VII

A.: ampollas; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; EAH: epidermólisis ampollosa hereditaria; QPP: queratodermia palmoplantar.



Figura 1. Ampolla tensa y erosiones en la zona de traumatismo mecánico en una paciente con epidermolisis ampollosa simple de Weber-Cockayne.



Figura 2. Dermatitis herpetiforme: pápulas, vesículas y excoriaciones en la zona glútea.

Incontinentia pigmenti

Enfermedad transmitida de forma dominante ligada al cromosoma X, por mutaciones del gen *NEMO*. Afecta a mujeres, y da lugar a manifestaciones en la piel, el pelo, las uñas, los dientes, los ojos y el sistema nervioso central (SNC)¹². La clínica cutánea se caracteriza por presentar 4 fases:

1. Vesiculosa: formación de vesículoampollas en las primeras semanas, que se distribuyen a lo largo de las líneas de Blaschko. Su localización más frecuente es en los miembros inferiores. Hasta los 6 meses.
2. Placas verrugosas (6 meses-3 años).
3. Hiperpigmentación (6 meses-adolescencia).
4. Atrofia e hipopigmentación cutánea.

Porfirias

Algunas porfirias pueden presentarse durante la infancia como erupciones ampollosas, como son la porfiria eritropoyética congénita, la porfiria cutánea tarda y la porfiria variegata^{13,14}.

Enfermedades ampollosas autoinmunes

Las enfermedades ampollosas autoinmunes (EAI) se clasifican en 2 grandes grupos en función del nivel de formación de las ampollas en la piel. En la familia de los pénfigos, la separación se produce en el interior de la epidermis. En este grupo se incluyen el pénfigo vulgar, el pénfigo foliáceo, el pénfigo IgA y el pénfigo paraneoplásico. Si las ampollas se forman por debajo de la epidermis, las enfermedades reciben el nombre de *enfermedades ampollosas subepidérmicas*, que incluyen el penfigoide ampolloso, penfigoide cicatrizal (o de mu-



Figuras 3a y b. Síndrome de la piel escaldada estafilocócica: sobre una piel eritematosa se produce el despegamiento cutáneo de la piel.

cosas), herpes gestationis, epidermolisis ampollosa adquirida, enfermedad ampollosa IgA lineal y dermatitis herpetiforme (DH). Sólo se desarrollarán estas 2 últimas, por su mayor implicación en la edad pediátrica.

Dermatitis herpetiforme

La DH es una enfermedad infrecuente, caracterizada por la presencia de pápulas eritematosas y vesículas muy pruriginosas, localizadas simétricamente en las superficies de los miembros, las nalgas (fig. 2), los hombros, la nuca y el cuero cabelludo. Las vesículas aparecen excoriadas y es frecuente la aparición de sobreinfecciones bacterianas. No hay afectación de mucosas¹⁵.

La enteropatía sensible al gluten está presente en el 85-95% de los niños con DH. La mayoría de éstos presentarán distintos grados de atrofia de las vellosidades del intestino delgado. En un gran número de pacientes, la enteropatía sensible al gluten es asintomática o paucisintomática. El 40% de los niños con DH han presen-

tado cuadros diarreicos antes del diagnóstico de la enfermedad y sólo en el 10% se puede establecer el diagnóstico de enfermedad celiaca. En el estudio histológico se observan ampollas subepidérmicas multiloculares, en cuyo contenido predominan neutrófilos, microabscesos de neutrófilos en las puntas de las papilas dérmicas e infiltración linfohistiocitaria perivascular en la dermis. El hallazgo patognomónico es la presencia en el examen mediante inmunofluorescencia directa de un depósito granular de IgA en la dermis papilar. En estudios recientes se ha postulado que la transglutaminasa epidérmica es el principal antígeno implicado. Los autoanticuerpos IgA circulantes anti-transglutaminasa están presentes en los pacientes con DH sin tratamiento y se correlacionan con el grado de afectación de la mucosa intestinal¹⁶. Asimismo, se han encontrado con una incidencia mayor anticuerpos anti-reticulina, antimicrosomas tiroideos y antinucleares. La base del tratamiento es la sulfona y una dieta libre de gluten¹⁷. La utilización de sulfona sin seguir la dieta es útil para controlar el cuadro dermatológico, pero es ineficaz en la enfermedad intestinal. La dieta libre de gluten resuelve la enfermedad intestinal en el 100% de los casos y cura las lesiones cutáneas en el 82%. La respuesta a la dieta es más rápida en la infancia que en la edad adulta. El pronóstico de la enfermedad es muy variable. Existen remisiones clínicas a corto y largo plazo, así como es posible la aparición de recaídas y la cronificación de la enfermedad. Con la realización correcta de la dieta libre en gluten este riesgo de cronificación se minimiza considerablemente¹⁸.

Enfermedad ampollosa crónica de la infancia

También conocida como enfermedad ampollosa IgA lineal de la infancia. Se caracteriza por la presencia de un depósito lineal de IgA en la unión dermoepidérmica. Se presenta habitualmente en niños menores de 5 años, con la aparición brusca de vesículas y ampollas tensas, pruriginosas, que adoptan una distribución políclica, asociadas a síntomas gripales. Las lesiones pueden aparecer en cualquier región, pero las más características son las zonas flexoras de la parte inferior de tronco, los muslos, y las zonas perineal y perioral. Las mucosas oral y conjuntival se afectan con frecuencia. A diferencia de la dermatitis herpetiforme, no se asocia a enteropatía sensible al gluten¹⁹.

El tratamiento de elección es la sulfona y, en casos resistentes, corticoides sistémicos o azatioprina²⁰.

Enfermedades infecciosas

Síndrome de la piel escaldada estafilocócica (SPEE)

Se produce por las toxinas exfoliativas A y B producidas por estafilococos del grupo fago 2 (tipos 71 y 55). Producen ampollas y denudación de la piel (fig. 3) mediante la disruptión de los desmosomas de la capa granulosa de la epidermis^{21,22}.

Los niños menores de 5 años y, en especial, los neonatos son los afectados con mayor frecuencia. Esto se debe a la escasa capacidad de eliminación renal de las toxinas en este grupo etario²³.

El cuadro clínico comienza como un exantema maculoso rojo-anaranjado asociado a un dolor cutáneo característico, acompañado de síntomas sistémicos como fiebre, malestar, irritabilidad, rinitis, conjuntivitis, etc. Posteriormente, la piel adquiere un aspecto arrugado característico, con posterior formación de ampollas fláccidas en las axilas, las ingles y los orificios, con la generalización subsiguiente, similar a una escaldadura generalizada. El cuadro se resuelve en 5-7 días, dejando descamación superficial.

La histopatología de las lesiones demuestra una hendidura en la capa granulosa de la epidermis. Los cultivos de las ampollas intactas suelen ser estériles, debido a que la enfermedad se produce por la diseminación hematogena de la toxina producida en un foco a distancia. El tratamiento se realiza con antibióticos sistémicos como la cloxacilina o eritromicina, el cuidado y mantenimiento de la piel, reposición hidroelectrolítica y tratamiento analgésico.

Impétigo ampolloso

Como en el SPEE, está causado por *Staphylococcus aureus* de los fagos del grupo 2, que elaboran una toxina epidermolítica que da lugar a la formación de ampollas subcórneas. Al romperse produce una abundante exudación con formación posterior de costras amarillentas. Las lesiones se localizan inicialmente alrededor de los orificios naturales de la cara, axilas y zonas de roce de nalgas. Aparece con mayor frecuencia en niños con déficit de higiene, en la época estival. El tratamiento se basa en descostrar las lesiones con líquidos antisépticos y la posterior aplicación de antibióticos tópicos (mupirocina o ácido fusídico). Si las lesiones son extensas se emplean antibióticos sistémicos.

Dactilitis distal ampollosa

Está producida por estreptococos del grupo A, fundamentalmente. Se forma una ampolla grande, con líquido seropurulento, sobre una base eritematosa, localizada en el dorso de los dedos de las manos o de los pies, en su zona distal. El tratamiento se basa la limpieza local con antiséptico y antibioterapia sistémica con penicilina o eritromicina²⁴.

Enfermedades reactivas

Eritema exudativo multiforme-síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica

El eritema exudativo multiforme es una dermatosis aguda autolimitada que aparece habitualmente tras un cuadro de infección por herpes simple²⁵. Se caracteriza por síntomas seudogripales y posterior aparición de pá-

pulas eritematoedematosas en diana que, cuando son intensas, están centradas por una ampolla central. La distribución es simétrica y acral, localizándose típicamente en las manos y las extremidades superiores. Pueden aparecer erosiones y ampollas en las mucosas. Se resuelve de forma espontánea en 2-4 semanas²⁶. El tratamiento es sintomático, con antihistamínicos orales y corticoides tópicos²⁷.

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidémica tóxica (también denominada síndrome de Lyell) se consideran trastornos que forman parte del espectro de la misma enfermedad, con diferente grado de gravedad. La etiología es con frecuencia medicamentosa, y los antibióticos, los anticonvulsionantes y los antiinflamatorios no esteroideos son los fármacos implicados con más frecuencia²⁸.

Es más frecuente en adultos, pero también los niños pueden verse afectados. El cuadro presenta unos pró-

dromos consistentes en fiebre, cefalea, artromialgias y molestias gastrointestinales. Posteriormente, aparece un exantema morbiliforme localizado en las axilas y las ingles, que se extiende a la cara y las extremidades, y se hace confluyente. Sobre el eritema pueden aparecer lesiones en diana. Rápidamente, se transforman en ampollas flácidas que se rompen con facilidad y confluyen. El signo de Nikolski es positivo. Es frecuente la afectación de la mucosa oral, genital y conjuntival, así como del tracto respiratorio y gastrointestinal. El cuadro es grave, debido fundamentalmente la pérdida hidroelectrolítica y el riesgo de infecciones, aunque en la edad infantil el pronóstico es mejor que en adultos. El tratamiento debe realizarse "idealmente" en una unidad de quemados. El uso de corticoides orales es controvertido y la infusión de inmunoglobulinas intravenosas ha demostrado efectividad y seguridad (dosis de 3 g/kg repartidos en 2-3 días)²⁹.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. ● Venencie P, Devictor D. Bullae of the newborn infants. *Ann Dermatol Venereol*. 1999;126:957-64.
2. Uitto J, Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: from eponyms to molecular genetic classification. *Clin Dermatol*. 2005;23:33-40.
3. Fine JD, McGrath J, Eady RA. Inherited epidermolysis bullosa comes into the new millennium: a revised classification system based on current knowledge of pathogenetic mechanisms and the clinical, laboratory, and epidemiologic findings of large, well-defined patient cohorts. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:135-7.
4. ●● 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;42:1051-66.
5. Mitsuhashi Y, Hashimoto I. Genetic abnormalities and clinical classification of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol Res*. 2003;295:S29-33.
6. Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of epidermolysis bullosa simplex. *Br J Dermatol*. 2000;142:468-72.
7. Denyer J. Management of severe blistering disorders. *Semin Neonatol*. 2000;5:321-4.
8. ● Marinkovich MP. Update on inherited bullous dermatoses. *Dermatol Clin*. 1999;17:473-85.
9. Akiyama M. The pathogenesis of severe congenital ichthyosis of the neonate. *J Dermatol Sci*. 1999;21:96-104.
10. Akiyama M, Tsuji-Abe Y, Yanagihara M, Nakajima K, Kodama H, Yaosaka M, et al. Ichthyosis bullosa of Siemens: its correct diagnosis facilitated by molecular genetic testing. *Br J Dermatol*. 2005;152:1353-6.
11. Martin L. Hailey-Hailey disease. *Ann Dermatol Venereol*. 2000;127:1114-6.
12. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:169-87.
13. Ahmed I. Childhood porphyrias. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:825-36.
14. Jensen JD, Resnick SD. Porphyria in childhood. *Semin Dermatol*. 1995;14:33-9.
15. ● Weston WL, Morelli JG, Huff JC. Misdiagnosis, treatments, and outcomes in the immunobullous diseases in children. *Pediatr Dermatol*. 1997;14:264-72.
16. Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med*. 2002;195:747-57.
17. Turchin I, Barankin B. Dermatitis herpetiformis and gluten-free diet. *Dermatol Online J*. 2005;11:6.
18. ● Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol*. 2003;42:588-600.
19. Chorzelski TP, Jablonska S. IgA linear dermatosis of childhood (chronic bullous disease of childhood). *Br J Dermatol*. 1979;101:535-42.
20. Trueb RM, Didierjean L, Fellay A, Elias A, Borradori L. Childhood bullous pemphigoid: report of a case with characterization of the targeted antigens. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:338-44.
21. Ladham S. Recent developments in staphylococcal scalded skin syndrome. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:301-7.
22. Hanakawa Y, Schechter NM, Lin C, Garza L, Li H, Yamaguchi T, et al. Molecular mechanisms of blister formation in bullous impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. *J Clin Invest*. 2002;110:53-60.
23. Fritsch P, Elias P, Varga J. The fate of staphylococcal exfoliation in newborn and adult mice. *Br J Dermatol*. 1976;95:275-84.
24. McCray MK, Esterly NB. Blistering distal dactylitis. *J Am Acad Dermatol*. 1981;5:592-4.
25. Weston WL, Brice SL, Jester JD, Lane AT, Stockert S, Huff JC. Herpes simplex virus in childhood erythema multiforme. *Pediatrics*. 1992;89:32-4.
26. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child*. 2000;83:347-52.
27. Ringheanu M, Laude TA. Toxic epidermal necrolysis in children—an update. *Clin Pediatr*. 2000;39:687-94.
28. Giannetti A, Malmusi M, Girolomoni G. Vesiculobullous drug eruptions in children. *Clin Dermatol*. 1993;11:551-5.
29. Morici MV, Galen WK, Shetty AK, Lebouef RP, Gouri TP, Cowan GS, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for children with Stevens-Johnson syndrome. *J Rheumatol*. 2000;27:2494-7.