

TRABAJOS ORIGINALES

# Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con epidermolísis ampollar congénita confirmada por estudio molecular.

## Estudio retrospectivo en un hospital pediátrico

Clinical and epidemiological characteristics of patients with congenital epidermolysis bullosa confirmed by molecular study.

Retrospective study in a pediatric hospital

María Laura Bageta<sup>1</sup>, Eliana Cella<sup>2</sup>, María Florencia Martínez<sup>3</sup>, Guillermo Nicolás Ledo<sup>4</sup>, Mónica Inés Natale<sup>5</sup>, Laura Valinotto<sup>6</sup>, Graciela Beatriz Manzur<sup>7</sup> y Andrea Bettina Cervini<sup>8</sup>

Premio Aarón Kaminsky 2019

### RESUMEN

**Introducción:** Las epidermolísis ampollares congénitas (EA) pueden ser difíciles de diferenciar clínicamente, por lo que el estudio molecular es fundamental para el diagnóstico de certeza.

**Objetivos:** Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diferentes tipos de EA confirmados por estudio molecular. Determinar si existe asociación entre el tipo de EA y el momento de aparición de las lesiones cutáneas. Analizar la correlación entre el tipo de EA y el modo de herencia sospechados clínicamente con el resultado del análisis molecular. Enumerar variantes genéticas aún no comunicadas.

**Diseño:** Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

**Materiales y métodos:** Se estudiaron los pacientes con diagnóstico de EA confirmado por el estudio molecular, evaluados en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, desde agosto de 1988 hasta julio de 2019.

**Resultados:** De los 57 pacientes incluidos, 45 (79%) presentaron EA distrófica, 11 (19%) EA simple y 1 (2%) síndrome de Kindler.

En el 91% (52 pacientes), con independencia del tipo de EA, las lesiones se iniciaron dentro del primer mes de vida y en el 9% (5 pacientes) restante, entre el mes y el año, estos últimos pacientes con EA distrófica.

El 91% presentó correlación entre el diagnóstico clínico presuntivo y el resultado del estudio genético. Se encontraron 17 variantes patogénicas no comunicadas.

**Conclusiones:** Tanto la clínica como el hallazgo de las variantes patogénicas son imprescindibles para el diagnóstico definitivo del tipo de EA y su modo de herencia.

**Palabras clave:** epidermolísis ampollar congénita, diagnóstico molecular.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (4): 152-160

### ABSTRACT

**Introduction:** congenital epidermolysis bullosa (EB) can be difficult to differentiate clinically, so molecular study is essential for the diagnosis of certainty.

**Objectives:** to describe the epidemiological and clinical characteristics of patients with different types of congenital EB confirmed by molecular study. To determine whether the time of onset of the skin lesions correlates with a certain type of EB. To analyze if there is a correlation between the type of EB and the mode of inheritance clinically suspected with the result of the molecular analysis. To number genetic variants that have not been previously reported.

**Design:** descriptive, retrospective and transversal study.

**Materials and methods:** Patients with confirmed diagnosis of EB by molecular test that were evaluated at the Dermatology Department of the Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, from August 1988 until July 2019 were included.

**Results:** of the 57 patients, 45 (79%) were dystrophic EB, 11 (19%) were simplex EB and one (2%) was a Kindler syndrome.

In 91% (52 patients), regardless of the EB type, skin lesions started within the first 30 days of life, while in the remaining 9% (5 patients) appeared between the first month and the first year and all of them were dystrophic EB.

There was a 91% correlation between the clinical and genetic diagnosis. Seventeen new pathogenic variants have been found.

**Conclusions:** the clinical manifestations and the pathogenic variants are essential for the definitive diagnosis of the types of EB and the mode of inheritance.

**Key words:** congenital epidermolysis bullosa, molecular diagnosis.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (4): 152-160

- <sup>1</sup> Médica Residente, Servicio de Dermatología Pediátrica
- <sup>2</sup> Médica Asistente, Servicio de Dermatología Pediátrica
- <sup>3</sup> Jefa de Residentes, Servicio de Dermatología Pediátrica
- <sup>4</sup> Médico Asistente, Servicio de Clínica Pediátrica
- <sup>5</sup> Coordinadora del Laboratorio de Secuenciación Molecular, Centro de Investigaciones de Genodermatosis y Epidermolisis Ampollar (CEDIGEA), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>6</sup> Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)
- <sup>7</sup> Directora de CEDIGEA, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>8</sup> Jefa del Servicio de Dermatología Pediátrica  
Servicio de Dermatología Pediátrica, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: María Laura Bageta  
E-mail: marubageta@gmail.com  
Fecha de trabajo recibido: 5/10/2019  
Fecha de trabajo aceptado: 18/11/2019  
Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

Las epidermolisis ampollares congénitas (EA) son un grupo de enfermedades de causa genética que llevan a la formación de ampollas ante mínimos traumatismos. Se producen por variantes patogénicas en los genes que codifican las diversas proteínas de la unión dermoepidérmica<sup>1</sup>.

Inicialmente, se reconocieron tres tipos principales de la enfermedad: EA simple (EAS), EA de la unión (EAU) y EA distrófica (EAD), basándose en el plano de clivaje en el que se forma la ampolla (intraepidérmico, intralámina lúcida y sublámina densa, respectivamente). Más tarde se añadió a la clasificación un cuarto tipo de EA denominado síndrome de Kindler (SK), el cual presenta ampollas en diferentes planos de clivaje y asocia características clínicas propias (fotosensibilidad y poiquilodermia)<sup>1,2</sup>.

Cada uno de estos tipos de EA, a su vez, se clasifica en subtipos al tener en cuenta el fenotipo del paciente (severidad del cuadro y distribución de las lesiones), el modo de herencia y el gen específico involucrado (Tabla 1)<sup>3,4</sup>.

El diagnóstico de certeza se obtiene con la detección de variantes patogénicas en los genes afectados a través del estudio molecular. Se describieron al menos 20 genes involucrados en la etiología de las EA y se comunicaron más de 1.000 variantes patogénicas que pueden aparecer de *novo* o seguir un patrón de herencia autosómica dominante o recesiva<sup>3,4</sup>.

## OBJETIVOS

- Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diferentes tipos de EA confirmada por el estudio molecular.
- Determinar si existe asociación entre el tipo de EA y el momento de aparición de las lesiones cutáneas.

Tipo EA	Clivaje	Herencia	Gen mutado / proteína alterada
EAS	Intraepidérmica	AD	KRT5 / Queratina 5 KRT14 / Queratina 14 PLEC / Plectina KLHL24 / <i>Kelch-like protein</i>
		AR	PLEC / Plectina KRT14 / Queratina 14 DST / BPAG1* EXPH5 / Exofilina 5 CD151 / Tetraspanina 24 TGM5 / Transglutaminasa 5 PKP1 / Placofilina 1 DSP / Desmoplaquina JUP / Placoglobina
EAU	Intralámina lúcida	AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2 / Laminina 332 COL17A1 / Colágeno XVII ITGA6, ITGB4 / Integrina $\alpha 6\beta 4$ ITGA3 / Integrina $\alpha 3$
EAD	Sublámina densa	AD	COL7A1 / Colágeno VII
		AR	COL7A1 / Colágeno VII
SK	Cualquiera	AR	FERMT1 / Kindlina 1

**TABLA 1:** Clasificación de las epidermolisis ampollares congénitas.  
\*BPAG1: antígeno del penfigoide ampollar 1.

- Analizar si hay correlación entre el tipo de EA y el modo de herencia sospechados por la clínica y el resultado del estudio molecular.
- Enumerar las variantes patogénicas halladas en nuestros pacientes que aún no han sido publicadas.

## DISEÑO

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de 211 pacientes con manifestaciones clínicas compatibles con EA evaluados en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, desde agosto de 1988 hasta julio de 2019 inclusive. Se incluyeron los que realizaron el estudio molecular. Se excluyeron aquellos en los cuales los genes analizados no mostraron variantes patogénicas y aquellos cuyo estudio molecular se encuentra en análisis.

En el Centro de Investigaciones de Genodermatosis y Epidermolisis Ampollar (CEDIGEIA) se secuenció el gen candidato según las características clínicas y el modo de herencia que presentaron los pacientes. Se realizó la secuenciación de Sanger o el estudio del exoma clínico según correspondiera. Las variantes encontradas se confirmaron en los progenitores para establecer su origen parental<sup>5-7</sup>.

Según el gen afectado, se clasificó a los pacientes en los cuatro tipos principales de EA: EAS, EAU, EAD y SK. Luego se subdividieron en grupos de acuerdo con el modo de herencia: autosómica dominante (AD) y autosómica recesiva (AR).

Posteriormente se analizaron las características epidemiológicas y las manifestaciones cutáneas y extracutáneas de cada grupo. Se tuvieron en cuenta la distribución predominante de las lesiones, se clasificaron las EA en formas localizadas (lesiones situadas principalmente en manos, pies, codos, rodillas y región pretibial) y generalizadas (lesiones presentes en cualquier parte del tegumento).

## RESULTADOS

De los 211 pacientes con diagnóstico clínico de EA seguidos en nuestro Servicio, 68 realizaron el estudio molecular. Se excluyeron 11 pacientes que están en análisis en la actualidad. El diagnóstico fue confirmado en 57 pacientes.

Con base en el resultado del estudio genético se confirmó el diagnóstico de EAD en 45 pacientes (79%), 11 tuvieron diagnóstico de EAS (19%), 1 de síndrome de Kindler (2%) y ninguno presentó EAU.

Las EAS y EAD fueron subdivididas en dos grupos según el modo de herencia: AD o AR. De esta forma se consideraron para su análisis cuatro grupos (Gráfico 1): Grupo 1: EAS de herencia AD (EAS-AD); Grupo 2: EAD de herencia AD (EAD-AD); Grupo 3: EAD de herencia AR (EAD-AR) y Grupo 4: síndrome de Kindler (SK).

Del total de pacientes, 30 (53%) eran varones y 27 (47%), mujeres. La media de edad en el momento del diagnóstico molecular fue de 8 años y 5 meses (rango 2 meses-22 años).

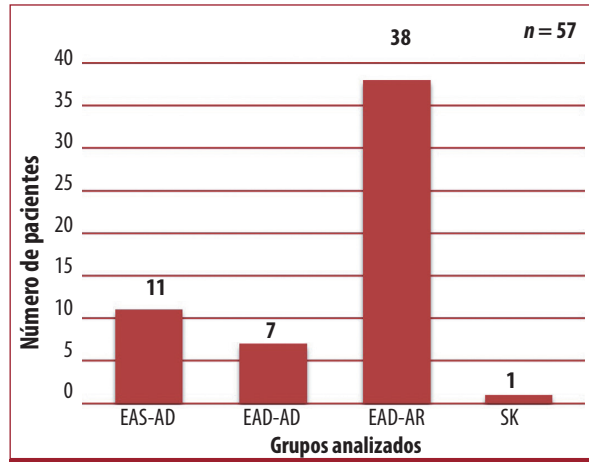


GRÁFICO 1: Distribución de los grupos analizados de epidermolisis ampollar.

### Grupo 1: EAS-AD

Del total de pacientes incluidos, en 11 (19%) se confirmó el diagnóstico de EAS-AD. De estos, 7 (64%) presentaron variantes patogénicas en el gen *KRT14* y 4 (36%), en el gen *KRT5*. En 2 pacientes (18%) las variantes fueron de *novo*. En 9 pacientes (82%) las lesiones cutáneas presentaron una distribución localizada (Foto 1) y en 2 (18%), generalizada (Foto 2). Las manifestaciones cutáneas y extracutáneas se muestran en la Tabla 2.



FOTO 1: EAS-AD localizada. A) Estrías longitudinales en las uñas. B) Ampollas en los pies.



**FOTO 2:** EAS-AD generalizada. A-C) Ampollas con disposición arciforme.

	EAS-AD (%)
<b>Manifestaciones cutáneas</b>	
Aplasia cutis congénita	27
Ampollas	100
<i>Milium</i>	9
Cicatrices atróficas	-
Compromiso de las uñas	
- Estrías longitudinales	54
Tejido de granulación	-
Queratodermia palmoplantar	18
Nevos asociados a EA	-
Otras: ampollas de disposición arciforme ("herpetiforme") en lesiones generalizadas	18
<b>Manifestaciones extracutáneas</b>	
Anemia	9
Retardo del crecimiento	18
Cavidad bucal	
- Erosiones	55
- Caries	9
Tracto gastrointestinal	
- Estreñimiento	18
Tracto respiratorio	-
Tracto genitourinario	-
Compromiso ocular	-
Seudodactilia	-

**TABLA 2:** Manifestaciones clínicas de los pacientes con EAS-AD (n = 11).

## Grupo 2: EAD-AD

Los 7 pacientes (12%) incluidos en este grupo presentaron variantes patogénicas asociadas a herencia AD en el gen *COL7A1*. En 2 (29%) las variantes fueron de *novo*. Las lesiones cutáneas adoptaron una distribución localizada en todos los casos (Foto 3). Una paciente (14%) presentó fenotipo de EA pruriginosa (Foto 4). Las manifestaciones cutáneas y extracutáneas se muestran en la Tabla 3.



**FOTO 3:** EAD-AD localizada. A) Cicatrices atróficas y quistes de *milium* en el dorso de las manos. B) Cicatrices atróficas en las rodillas. C) Onicodistrofia en los pies.



**FOTO 4:** EAD-pruriginosa. A) Cicatrices hipertróficas, placas y nódulos similares a prurigo en la región pretibial. B) Lesiones en los codos. C) Onicodistrofia.

	EAD-AD (%)
<b>Manifestaciones cutáneas</b>	
Aplasia cutis congénita	14
Ampollas	100
<i>Milium</i>	71
Cicatrices atróficas	86
Onicodistrofia	100
Tejido de granulación	-
Queratodermia palmoplantar	14
Nevos asociados a EA	-
Otras: EAD pruriginosa: cicatrices hipertróficas, placas liquenificadas y pápulas y nódulos similares a prurigo asociados a rascado secundario a prurito intenso	14*
<b>Manifestaciones extracutáneas</b>	
Anemia	-
Retardo del crecimiento	-
Cavidad bucal	
- Erosiones	29
- Caries	14
Tracto gastrointestinal	
- Estreñimiento	14
Tracto respiratorio	-
Tracto genitourinario	-
Ocular	-
Seudosindactilia	-

**TABLA 3:** Manifestaciones clínicas de los pacientes con EAD-AD (n = 7).  
\* Hermana del paciente con fenotipo EAD-AD localizada.

### Grupo 3: EAD-AR

Se hallaron variantes patogénicas asociadas a EAD-AR en el gen *COL7A1* en los 38 pacientes (66%). El 82% de los casos (31 de 38) fueron variantes heterocigotas y en el 18%, homocigotas (7 de 38). Se constataron antecedentes familiares en 5 pacientes (13%) y consanguinidad en 3 (8%).

En 28 pacientes (74%) las lesiones fueron generalizadas y en 10 (26%), localizadas (Foto 5). Las manifestaciones cutáneas y extracutáneas se muestran en la Tabla 4.

	EAD-AR (%)
<b>Manifestaciones cutáneas</b>	
Aplasia cutis congénita	34
Ampollas	100
<i>Milium</i>	95
Cicatrices atróficas	100
Onicodistrofia	100
Tejido de granulación	-
Queratodermia palmoplantar	13
Nevos asociados a EA	32
Otras	-
<b>Manifestaciones extracutáneas</b>	
Anemia	66
Retardo del crecimiento	58
Cavidad bucal	
- Erosiones	87
- Caries	76
- Anquiloglosia	53
- Microstomía	50
Tracto gastrointestinal	
- Estenosis esofágica	42
- Estreñimiento	76
- Gastrostomía	8
Tracto respiratorio	
- Disfonía recurrente	11
Tracto genitourinario	
- Fimosis	45
Compromiso ocular	39
Seudosindactilia	45
Deformidades en mitón	16

**TABLA 4:** Manifestaciones clínicas de los pacientes con EAD-AR (n = 38).

### Grupo 4: SK

Solo un paciente presentó una variante homocigota del gen *FERMT1* y se confirmó el diagnóstico de SK. Es hijo de padres consanguíneos, sin antecedentes familiares. Las manifestaciones clínicas se describen en la Tabla 5.



**FOTO 5:** EAD-AR. **A)** Aplasia cutis congénita. **B)** Seudosindactilia y anoniquia. **C)** Ulceraciones y cicatrices atróficas en el brazo. **D)** Deformidades en mitón.

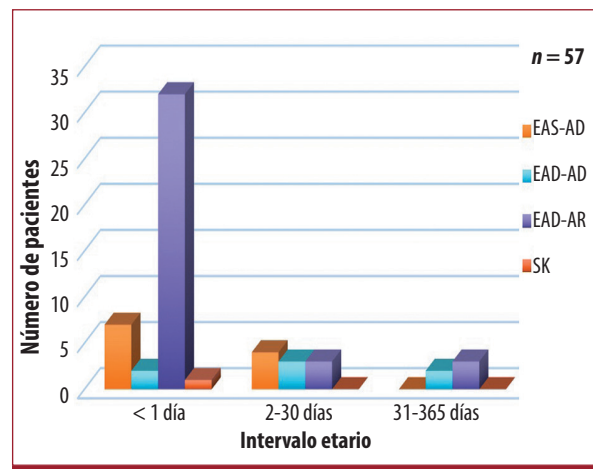
	SK
<b>Manifestaciones cutáneas</b>	
Aplasia cutis congénita	-
Ampollas	+
Milium	-
Cicatrices atróficas	+
Onicodistrofia	-
Tejido de granulación	-
Queratodermia palmoplantar	-
Nevos asociados a EA	-
Otras: poiquilodermia y fotosensibilidad	+
<b>Manifestaciones extracutáneas</b>	
Anemia	-
Retardo del crecimiento	-
Cavidad bucal	
- Erosiones	+
- Caries	+
- Edema de labios	+
- Sangrado gingival	+
Tracto gastrointestinal	
- Estreñimiento	+
Tracto respiratorio	
- Disfonía recurrente	+
Tracto genitourinario	
- Fimosis	+
Compromiso ocular	
- Disminución de la agudeza visual	+
- Ectropión	+
Seudosindactilia	-

**TABLA 5:** Manifestaciones clínicas del paciente con SK (n = 1).

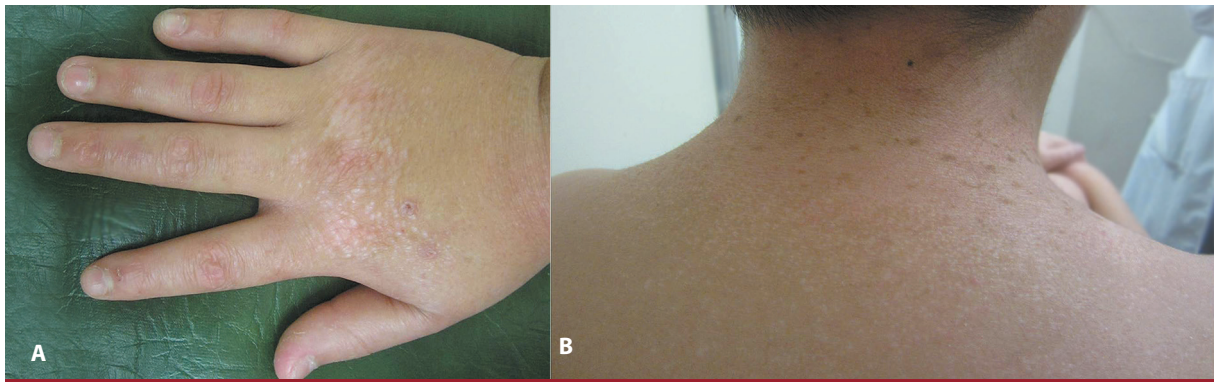
En cuanto a la edad de inicio de las lesiones cutáneas, todos los pacientes presentaron ampollas antes del año de vida. En el 91% de los casos (52/57) estas aparecieron dentro del primer mes de vida y, dentro de este grupo, el 81% (42/52) en el primer día de vida. El 9% restante (5/57) inició las lesiones entre el mes y el año de vida, todos ellos pacientes con diagnóstico de EAD (Gráfico 2) (Foto 6).

Se encontraron 50 variantes patogénicas diferentes en genes implicados en la EA. De estas, el 66% (33 de 50) están previamente comunicadas en la literatura y el 34% (17 de 50) corresponden a variantes aún no descriptas (Tabla 6).

En el 91% de los pacientes (52/57) el diagnóstico molecular coincidió con el diagnóstico clínico sospechado. En el 9% (5/57) no hubo coincidencia, tratándose de pacientes con EAD-AR en quienes, por las escasas manifestaciones clínicas, se sospechó una herencia AD.



**GRÁFICO 2:** Momento de inicio de las lesiones cutáneas en los diferentes grupos analizados.



**FOTO 6:** SK. **A)** Cicatrices atróficas “en papel de cigarrillo” en el dorso de las manos. **B)** Poikilodermia y eritema secundario a fotosensibilidad en el dorso superior.

Grupo analizado	Gen afectado	Variantes patogénicas (n = 50)	
		Comunicadas (33/50)	No comunicadas (17/50)
EAS-AD	KRT14 NM_000526.5	c.355A>G	C.1195-1196-del AA
		c.373C>T	
		c.374G>A	
	KRT5 NM_000424.4	c.427G>T	c.503A>T
		c.1401C>G	
EAD-AD	COL7A1 NM_000094.3	c.5318G>A	c.5765G>A
		c.6008G>A	c.6235_6236delinsAA
		c.6191G>A	
		c.6164G>A	
EAD-AR	COL7A1 NM_000094.3	c.6781C>T	c.5669G>T
		c.7380+2T>C	c.6280-2_6281del
		c.6527insC	c.339_340del
		c.7051G>A	c.8414delGG
		c.4603delG	c.1507+4A>T
		c.8244del	c.1907 G>T
		c.4027C>T	c.7104+3A>T
		c.325insCG	C.977-1G>C
		c.1837C>T	c.2817A>G
		c.425A>G	c.6647G>A
		c.325insCG	c.7929+8delGGGGATGGGGCTGGG
		c.5047c>T	c.3545_3550del
		c.6205C>T	
		c.4824_4831de8	
		c.7738C>T	
		c.682+1G>A	
		c.7957G>A	
		c.8357_8358+4delCGGTGA	
		c.7249C>T	
		c.5532+1G>T	
c.324_325ins2			
c.6022G>T			
c.6697G>A			
SK	FERMT1 NM_017671.4		c.450delG

**TABLA 6:** Variantes patogénicas halladas mediante el estudio molecular.

## COMENTARIOS

Si bien en la literatura médica se describe la EAS como el tipo más frecuente de EA, en nuestra casuística el mayor porcentaje de pacientes presentaron EAD, principalmente de herencia AR. Esto podría deberse a que este último grupo de pacientes consulta con mayor frecuencia en el hospital, dada la severidad de su cuadro<sup>1,2</sup>.

Respecto del grupo de EAS-AD, las características clínicas coincidieron con lo previamente descrito, a excepción de las erosiones orales que se presentaron con mayor frecuencia (55%) que lo comunicado en la bibliografía<sup>1,8-10</sup>.

En relación con las EAD-AD, las manifestaciones cutáneas y extracutáneas observadas coinciden con las previamente publicadas. Cabe destacar que ya se describió en la literatura médica la variabilidad fenotípica asociada a una misma variante patogénica como la que observamos en dos hermanas de nuestro estudio, quienes compartían la misma variante, pero una de ellas manifestó un fenotipo de EAD-AD localizada y la otra, de EAD-AD pruriginosa<sup>1,4,11-13</sup>.

Al analizar a los pacientes con EAD-AR, algunas manifestaciones se presentaron en un porcentaje menor que lo publicado en la bibliografía, como el compromiso ocular, observado en el 39% de los pacientes, y la estenosis esofágica, en el 42%. Estas se informan en el 51% y el 65% respectivamente en la literatura. Con respecto a la pseudosindactilia, esta complicación se observó solo en la EAD-AR, en la que se asocia con mayor frecuencia. Si bien hubo un alto porcentaje de fimosis en la población masculina, no se detectaron complicaciones genitourinarias asociadas a ella. El resto de las manifestaciones cutáneas y extracutáneas observadas se presentaron con frecuencias similares a lo informado en otros trabajos<sup>1,4,9,10</sup>.

En relación con el SK, todas las manifestaciones descritas en nuestro paciente han sido referidas previamente. La presencia de la tríada clínica característica (ampollas, poiquilodermia y fotosensibilidad) y el compromiso mucoso severo son fundamentales para la sospecha diagnóstica<sup>1-4,14</sup>.

Con respecto a los nevos asociados a EA, se los observó con mayor frecuencia en pacientes con EAD-AR, aunque también pueden verse en pacientes con EAS generalizadas y EAU. En nuestra casuística, estas lesiones estuvieron presentes en el 32% de los pacientes con EAD-AR<sup>2,4,15</sup>.

En cuanto a la aplasia cutis asociada a EA (previamente conocida como síndrome de Bart), se presentó en los pacientes con EAD y EAS-AD. Esta caracte-

rística ha sido asociada en la bibliografía a todos los tipos de EA<sup>1,4,16</sup>.

Según el momento de aparición de las lesiones cutáneas, la mayoría de los pacientes (con independencia del tipo de EA) presentaron ampollas en el primer mes de vida, en su mayoría al nacer, en coincidencia con lo publicado en la bibliografía. Si bien en ciertos subtipos de EAS, EAU y EAD las lesiones en la piel pueden tener un inicio tardío, en nuestra casuística ningún paciente con EAS comenzó con lesiones luego del mes de vida y solo 5 pacientes con EAD presentaron lesiones entre el mes y el año de vida. El escaso número de pacientes no permite establecer una relación entre el momento de inicio de las lesiones y un tipo determinado de EA o su modo de herencia<sup>17,18</sup>.

Hubo un alto grado de correlación entre el tipo de EA y el modo de herencia sospechada por la clínica y confirmada luego por el estudio molecular. Esto puede deberse a que el diagnóstico clínico de sospecha fue realizado por un equipo interdisciplinario familiarizado en la atención de estos pacientes. En los casos en los que no hubo esa correlación, el estudio molecular confirmó un diagnóstico asociado a mayor riesgo de complicaciones a largo plazo que el que se esperaría de acuerdo con el diagnóstico clínico inicial. Esto último resalta el valor pronóstico de este estudio.

Finalmente, el estudio molecular permitió la detección de variantes patogénicas aún no publicadas, cuyo conocimiento permite una mejor caracterización de los fenotipos asociados a estas y establece las bases para el desarrollo de la futura terapia génica<sup>4</sup>.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de EA debe considerarse en todo niño que presente ampollas antes del año de vida, principalmente desde el nacimiento.

El momento de inicio de las lesiones cutáneas y las manifestaciones clínicas no son suficientes para determinar el tipo de EA que presenta un paciente y su modo de herencia, lo cual convierte el estudio molecular en una herramienta fundamental para el diagnóstico de certeza.

El estudio molecular presenta un importante valor pronóstico; además, mediante la detección de variantes patogénicas ya conocidas y otras nuevas, permite una mejor caracterización de los fenotipos asociados y marca el punto de partida en el camino hacia un posible tratamiento curativo a través de la terapia génica.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Sjañez-González C, Pezoa-Jares R, Salas-Alanis JC. Epidermolísis ampollosa congénita: revisión del tema. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:842-856.
2. Torres-Iberico R, Palomo-Luck P, Torres-Ramos G, Lipa-Chancolla R. Epidermolísis bullosa 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;34:201-208.
3. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, 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;58:931-950.
4. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1103-1126.
5. Christiano AM, Hoffman GG, Zhang X, Xu Y, et al. Strategy for identification of sequence variants in COL7A1 and a novel 2-bp deletion mutation in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Hum Mutat* 1997;10:408-414.
6. Glász-Bóna A, Medvecz M, Virágh Z, Hatvani Z, et al. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation - mutation analysis proved the diagnosis in a four-generation pedigree. *Eur J Dermatol* 2010;20:698-700.
7. Siegel DH, Ashton GH, Penagos HG, Lee JV, et al. Loss of kindlin-1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin-extracellular-matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome. *Am J Hum Genet* 2003;73:174-187.
8. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol* 2019;28:1146-1152.
9. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:367-384.
10. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:387-402.
11. Kim WB, Alavi A, Walsh S, Kim S, et al. Epidermolysis bullosa pruriginosa: a systematic review exploring genotype-phenotype correlation. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:81-87.
12. Yang CS, Lu Y, Farhi A, Nelson-Williams C, et al. An incompletely penetrant novel mutation in COL7A1 causes epidermolysis bullosa pruriginosa and dominant dystrophic epidermolysis bullosa phenotypes in an extended kindred. *Pediatr Dermatol* 2012;29:725-731.
13. Murase K, Kanoh H, Ishii N, Hashimoto T, et al. Bullous dermolysis of the newborn and dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa within the same family: two phenotypes associated with a COL7A1 mutation. *Acta Derm Venereol* 2011;91:730-731.
14. Youssefian L, Vahidnezhad H, Uitto J. Kindler Syndrome. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2016:1993-2019.
15. Lanschuetzer CM, Laimer M, Nischler E, Hintner H. Epidermolysis bullosa nevi. *Dermatol Clin* 2010;28:179-183.
16. Casanova JM, Martí RM, Baradad M, Egido R, et al. Síndrome de Bart asociado a epidermolísis ampollosa hereditaria letal (Herlitz). *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:658-661.
17. Leverkus M, Ambach A, Hoefeld-Fegeler M, Kohlhasse J, et al. Late-onset inversa recessive dystrophic epidermolysis bullosa caused by glycine substitutions in collagen type VII. *Br J Dermatol* 2011;164:1104-1106.
18. Mahto A, McGrath JA, Deroide F, Rustin MH. Late-onset pretibial recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:630-632.

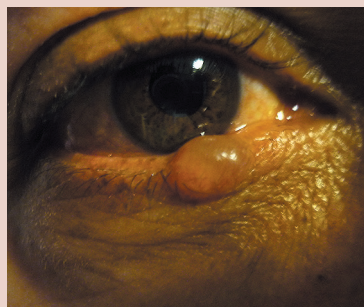
## DERMATÓLOGOS JÓVENES

### ★ Piense en... CARCINOMA BASOCELULAR y elija una opción

Yasmín Alvaro y Fernando Sebastiani

Unidad de Dermatología, Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

» 1



» 2



» 3



La solución en la página 190