

Las epidermolisis bullosas. El proyecto DEBRA

Epidermolysis Bullosa: DEBRA Project. State of the Arts

Seguramente no hay en Dermatología ni en cualquier área de la medicina enfermedad más dolorosa que las epidermolisis bullosas congénitas. Los que hemos tenido contacto con estos chicos y hemos visto el sufrir día a día, hemos podido observar la tolerancia al dolor crónico, ininterrumpido, de día y noche, las úlceras que aparecen hoy y reaparecen mañana de esta enfermedad incurable.

El conocimiento e investigación de estas enfermedades experimentó un cambio radical al momento de descubrir los genes que codifican las diferentes proteínas que forman el complejo llamado Membrana Basal Epidérmica y que son responsables de estas enfermedades. Al detectar las proteínas defectuosas que impiden la función de adhesión dermoepidérmica se demostró como el fallo de una de éstas puede provocar desde simples ampollas y úlceras en la piel y mucosas hasta en algunos casos la muerte por desequilibrio hidroelectrolítico o bien por sepsis.

Las epidermolisis bullosas (EB) congénitas son un grupo complejo de enfermedades que se caracterizan por la presencia de ampollas y úlceras en piel y mucosas al más simple traumatismo o roce, se estima que afecta a uno de cada 17,000 nacidos vivos. Se estima que en todo el mundo existen alrededor de 500.000 casos de epidermolisis bullosa. Se clasifican de acuerdo al punto en donde se localiza la ampolla en tres grupos; EB simples, EB de unión y EB distróficas, que a su vez han sido subdivididas en varias formas clínicas de acuerdo a su gravedad y formas de herencia, de esta manera las EB pueden ser recesivas, dominantes y de novo. Así mismo, sabemos que las formas simples, en su mayoría de herencia dominante, se deben primordialmente a mutaciones que afectan los genes que codifican la producción de citoqueratinas 5 y 14 formadoras del citoesqueleto de la célula basal de la epidermis. En las formas de unión, en general se deben a mutaciones que afectan el gen de la laminina 5; LAMA3, LAM3 o LAMC2 LAMB3, o bien el colágeno XVII (AgBP2); en contraste todas las formas de EB de unión son de herencia recesiva. Finalmente las formas distróficas son debidas a mutaciones en el gen del colágeno tipo 7, COL7A1. Son 10 genes bien identificados los que provocan este grupo de enfermedades y todos ellos producen proteínas de ensamblaje en la unión dermoepidérmica. Cabe mencionar que recientemente se publicó una nueva forma letal epidérmica acantolítica de EB en un recién nacido por mutaciones en la desmoplauina de los desmosomas.

DEBRA (Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Assotiation), son grupos y asociaciones civiles de todo el mundo con la misión de apoyar y ayudar a familiares y pacientes con epidermolisis bullosa. DEBRA fue fundado en Inglaterra en 1978, desde entonces se ha extendido hacia todo el mundo a 32 países diferentes, incluyendo España, Venezuela, México, Chile, Costa Rica, Argentina, Croacia, Nueva Zelanda, Australia, Irlanda e Italia, por mencionar algunos países. Así mismo, se ha formado DEBRA LATINOAMERICA desde el año 2004, con la finalidad de apoyarnos con esta ardua tarea de informar al cuerpo médico, crear redes y grupos de apoyo y sobre todo impulsar las investigaciones en este campo. En México, hemos estado trabajando gracias al apoyo de DEBRA UK y sobre todo del Profesor John Mcgrath, su grupo y la Dra. Angela Christiano de la Columbia University NY, con quienes hemos publicado nuestros resultados de familias mexicanas con EB. Así mismo, estamos incluidos en el grupo internacional para descifrar el paradigma de la relación del carcinoma espinocelular en pacientes con EB distrófica recesiva severa. Además, DEBRA México tiene la misión de realizar este 2007, 21 cirugías reconstructivas de mano para pacientes con EB distrófica recesiva severa y pseudosindactilia. Por otro lado DEBRA Chile dirigido por el Dr. Francis Palisson realiza anualmente reuniones de pacientes y especialistas de diferentes áreas para la valoración de sus pacientes, al igual que aebe-DEBRA España fundada por Iñigo De Ibarrodo, finado recientemente, activamente tiene reuniones en diferentes partes del país y publica periódicamente una revista con temas relacionados con EB. En Costa Rica, por otro lado, Dña. Judy Paskel, intensamente comprometida con la causa apoya no solo a pacientes sino a médicos interesados en el entrenamiento con esta enfermedad y fue precisamente en ese país donde nos reunimos representantes de México, Chile, Argentina, Brasil y Costa Rica para formalizar DEBRA LATINOAMERICA.

En la ciudad de Dublín, octubre 2006, DEBRA Inglaterra y DEBRA Irlanda organizaron un evento internacional "pret a porter" (por invitación) en donde alrededor de 70 delegados fuimos invitados a participar en un UP-DATE de las EB. En dicho

evento, los tratamientos de terapia génica, uso de células madres, nuevos medicamentos para la cicatrización y la relación del carcinoma espinocelular y EB fueron temas maravillosamente expuestos por los panelistas expertos en cada uno de ellos, así por ejemplo, el primer tratamiento exitoso de terapia génica en EB de unión fue reportado por el Dr. Michele De Luca de la Universidad de Modena, Italia, y su grupo, quienes en un paciente adulto con EB de la unión y en un estudio de fase III "curaron" por lo menos hasta un año después del estudio, áreas de piel ulcerada, aplicando piel artificial obtenida por cultivos celulares utilizando las propias células madres del paciente extraídas de la palma de la mano y modificadas con un vector retroviral y expresando la laminina ausente en la piel de paciente. Así mismo, Alain Hovnanian de la Universidad de Toulouse presentó el uso de la nueva generación de vectores retrovirales más seguros. David Woodley y Mei Chen de la Universidad del Sur de California han inyectado en las venas de la cola de ratones con EB distrófica, fibroblastos autólogos modificados que expresan el colágeno VII, y de 1 a 8 semanas después han observado colágeno VII en la unión dermoepidérmica de las úlceras y heridas, en donde previamente no se observaba dicha proteína. Por otra parte, Katsuto Tamai de la Universidad de Osaka y su grupo, han observado que algunas células madre de la médula ósea migran hacia la piel donde se pueden diferenciar en células basales epidérmicas para compensar las pérdidas continuas de piel por las úlceras y ampollas repetidas que afectan a estos pacientes.

En el tema de cicatrización se están realizando estudios en España por la Dra. Marcela del Río del Centro Comunitario de Sangre y Tejidos de Asturias y la compañía británica Intercytex Cambridge desarrollando productos que contienen fibroblastos autólogos o alogénicos con resultados que prometen ser esperanzadores no solo en estos pacientes sino en heridas y úlceras crónicas.

El diagnóstico de la EB es por desgracia caro, la forma correcta de realizarlo consiste en primer lugar de realizar biopsias de piel para hematoxilina-eosina, inmunofluorescencia cutánea directa, microscopía electrónica, mapeo de antígenos y finalmente detección de mutaciones.

Finalmente en relación con el desarrollo del carcinoma espinocelular en pacientes con EB distrófica todavía permanece incierto el motivo de su desarrollo y su particular agresividad en estos pacientes en las formas recesivas severas, ensombreciendo mucho el pronóstico y falleciendo en general jóvenes por metástasis. Peter Marinkocivi y su grupo de Stanford University publicó la relación que existe entre la laminina 5 y el desarrollo del carcinoma espinocelular, recientemente encontraron que el anticuerpo monoclonal contra el dominio G4-5 de la cadena alfa 3 inhibe el crecimiento del carcinoma en ratones.

Al finalizar el magno evento, se formalizó lo que se ha llamado "The Skin Cancer Task Force" con la plena finalidad de disponer de un banco internacional de tejidos con carcinoma espinocelular de la piel, y así de esta forma concentrar las ideas e investigaciones en este fascinante campo.

DEBRA UK es sin duda una de las organizaciones mejores enfocadas en apoyo, investigación y soporte a pacientes que padecen epidermolisis bullosa. El tiempo, la experiencia de los investigadores distribuidos en todo el mundo y los protocolos realizados son una nueva ventana en el horizonte de estos pacientes.

J. C. Salas-Alanis
DEBRA México
"Sanando heridas"