

# SeAP-IAP

[Sociedad Española de Anatomía Patológica]  
[International Academy of Pathology]



## LIV REUNIÓN TERRITORIAL APMUR

**IMPORTANCIA DE LA LOCALIZACIÓN  
DE LAS PROTEINAS Y FILAMENTOS  
EN LA MEMBRANA BASAL  
EPIDÉRMICA EN EL DIAGNÓSTICO  
DE LA EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA**



LIV Reunión Territorial  
de la Región de Murcia  
18 de diciembre 2020



REUNIÓN ONLINE. PLATAFORMA CISCO WEBEX TEAMS

HORA DE INICIO: 10.00 HORAS

**R4 ALBERTO SÁNCHEZ ESPINOSA  
DAVID SÁNCHEZ GUTIÉRREZ, ELENA GUILLÉN SAORÍN, CLAUDIA  
ALEJANDRA CAPOZZI, ANA ORTIZ GONZÁLEZ.**

**SeAP-IAP**  
[Sociedad Española de Anatomía Patológica]  
[International Academy of Pathology]



**COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CARTAGENA**



**Neonata** a término de **39 semanas**, de 2700 gramos nacida en HULAMM, que presenta **dermatosis ampollosa**. Embarazo controlado, ecografías y analíticas normales. No antecedentes familiares de afectaciones cutáneas. Parto eutócico, inducido por oligoamnios y peso en p10. Al nacer lesiones cutáneas en ambas piernas.

En hospital de origen permanece respiratorio y **hemodinámicamente estable**, se administra profilaxis ocular y vitamina K. Se observa **aumento progresivo de lesiones ampollosas** en MMSS, zona glútea, cuero cabelludo y región peribucal. Se decide traslado a la UCI perinatal de HUSL.

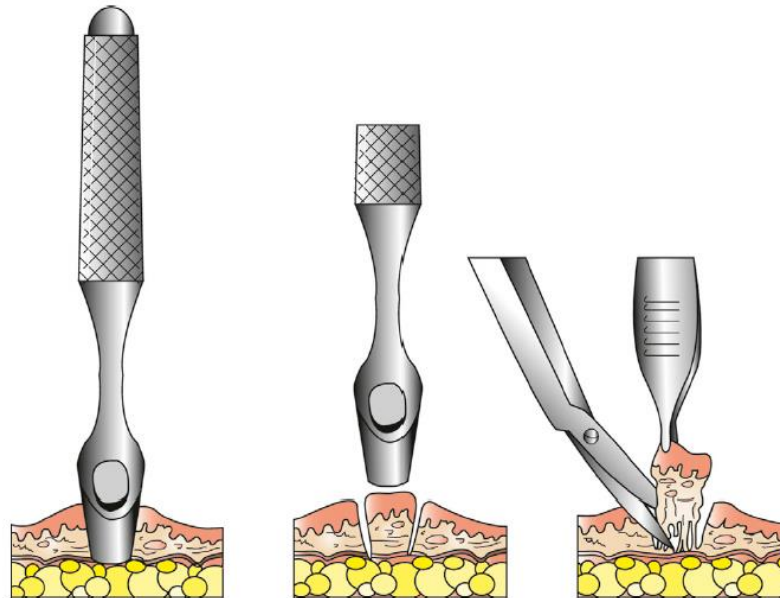
Se cubren las zonas afectadas (cuero cabelludo, manos-antebrazos, piel-piernas y región glútea) con Mepitel(®) y vendas cohesivas. No iniciada alimentación oral de momento. Mantenemos **antibioterapia empírica con ampicilina y gentamicina** iniciada en hospital de origen. Pautamos paracetamol intravenoso cada 6 horas.

CENSURADA PARA LA  
PUBLICACIÓN ONLINE

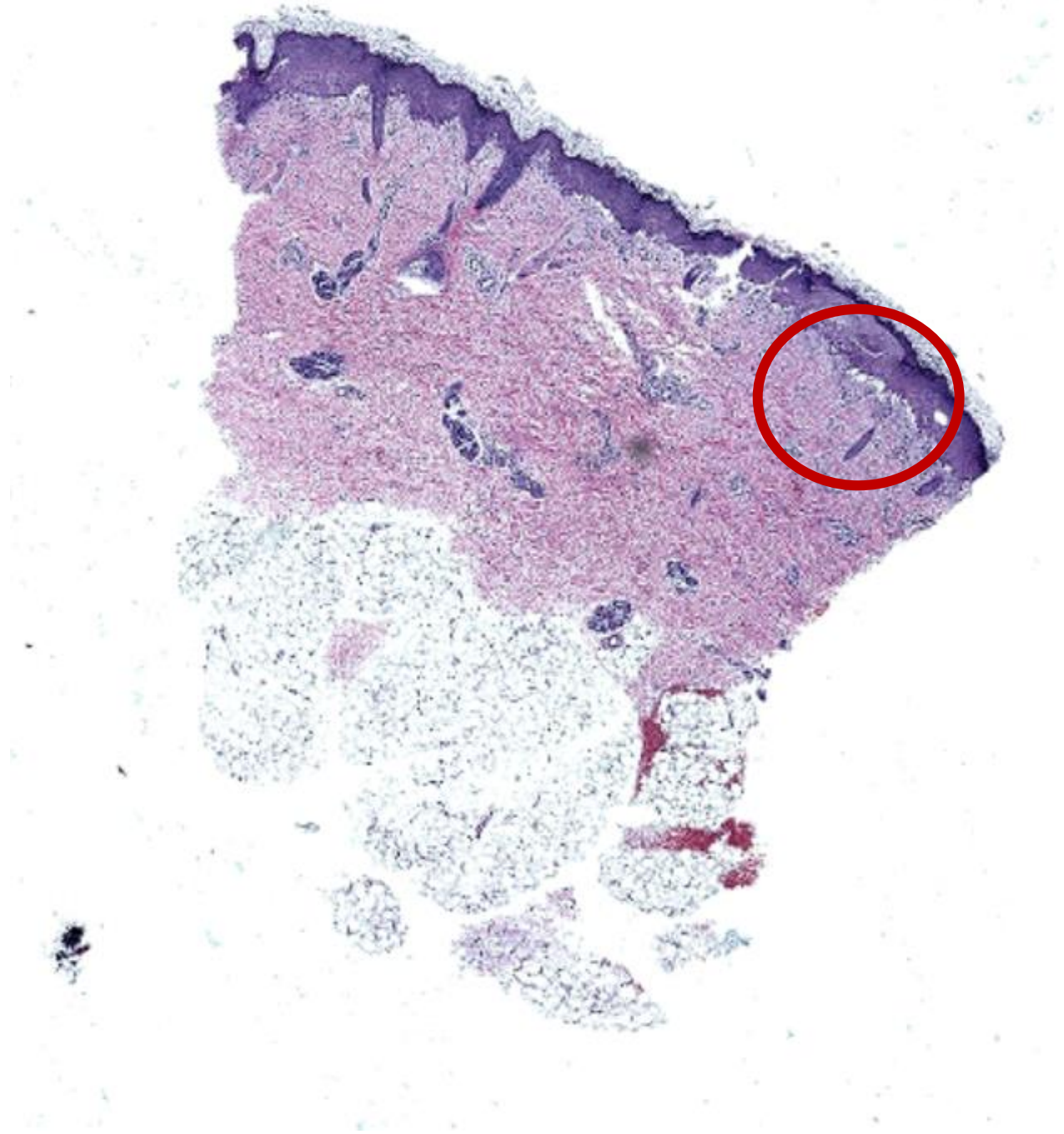
SE APRECIAN LESIONES  
ULCERACITVAS DE  
COLORACIÓN ROJIZA EN  
ZONAS FLEXORAS Y  
EXTENSORAS DE UN RECIEN  
NACIDO TANTO EN  
MIEMBROS INFERIORES  
COMO EN ABDOMEN Y  
ZONA PERIBUCAL

Se decide para la correcta filiación de la patología cutánea, se realizan dos **biopsias de sacabocados** de 0.3 cm de diámetro que se remiten en fresco y en formol para la realización de estudio histológico y de inmunofluorescencia.

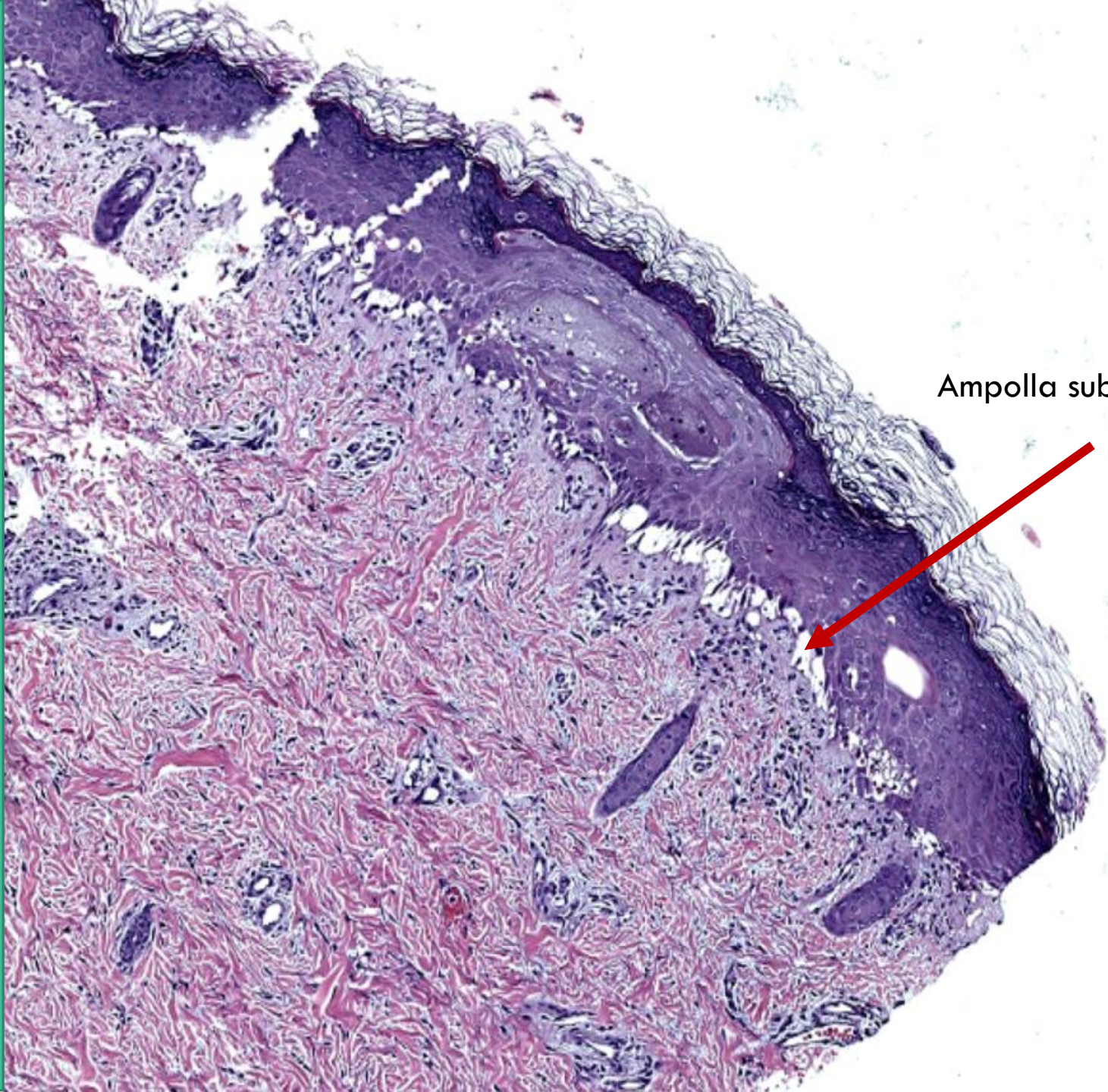
Posteriormente se realiza **estudio genético** complementario al estudio anatomopatológico.



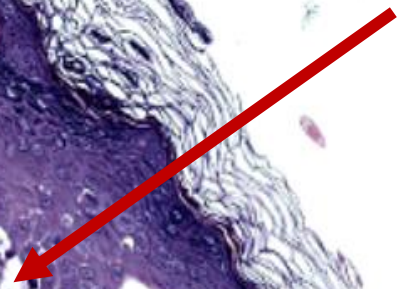
M  
I  
C  
R  
O  
S  
C  
O  
P  
I  
C  
O  
C  
C

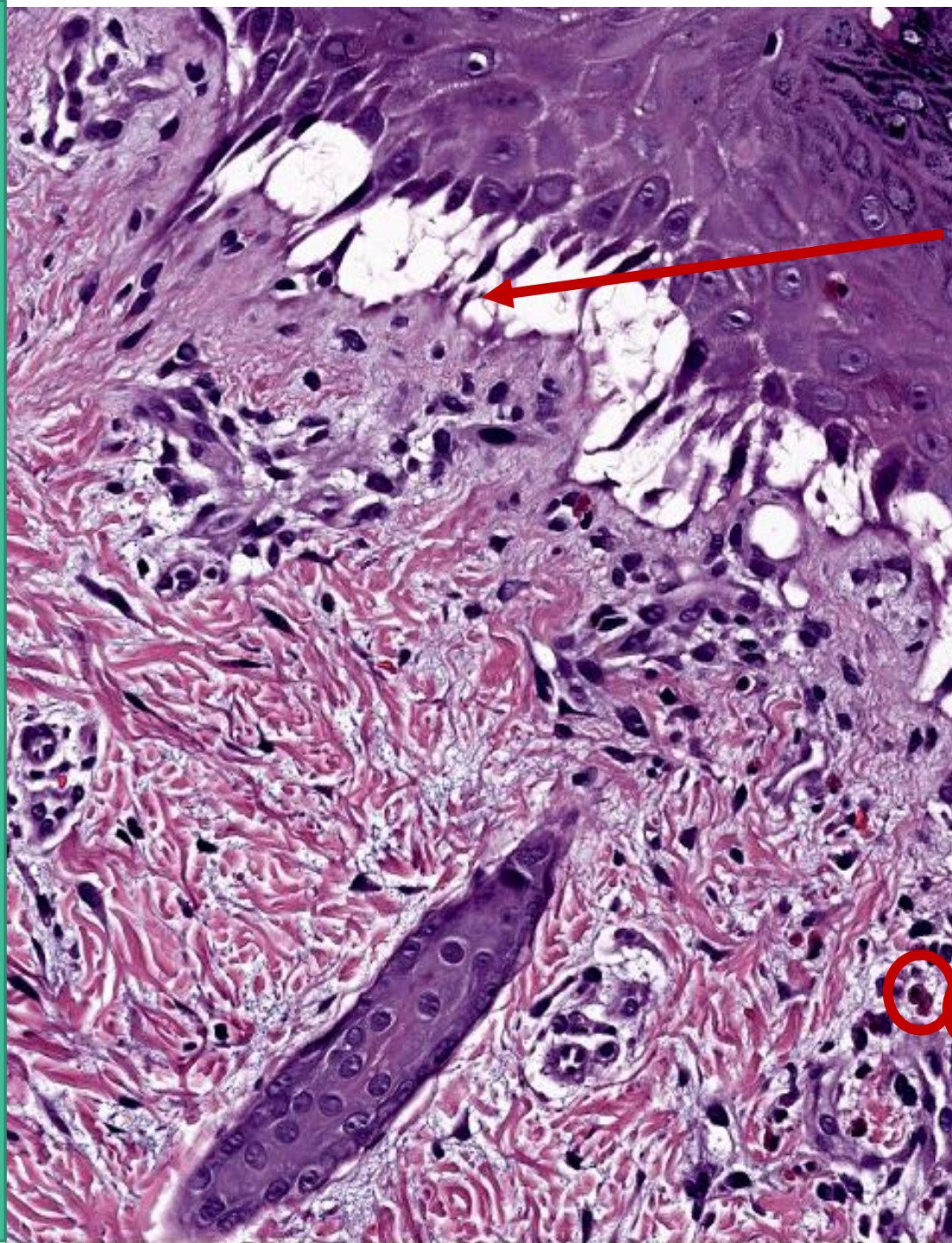


M  
I  
C  
R  
O  
S  
C  
O  
P  
I  
C



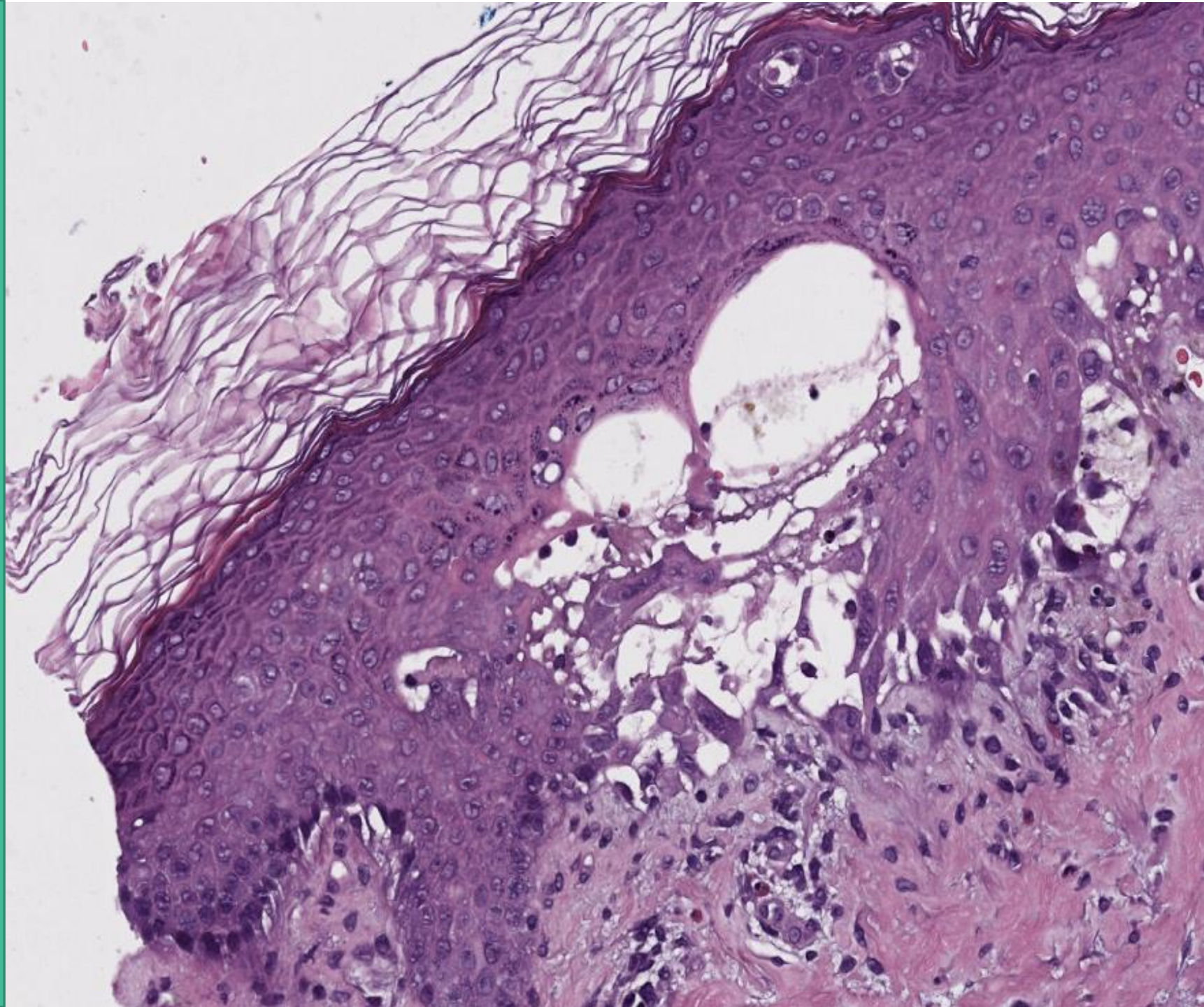
Ampolla subepidérmica





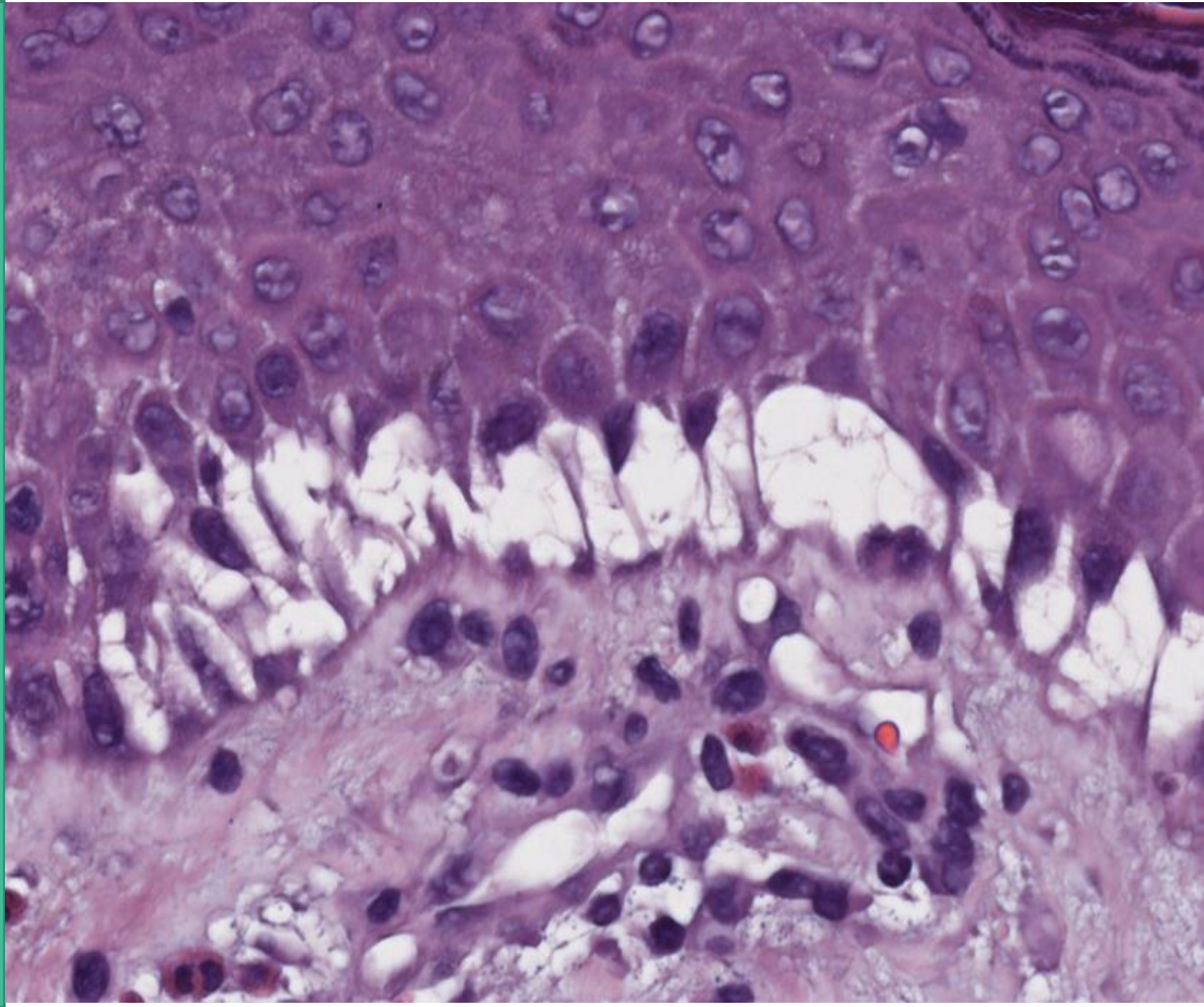
- Ampolla subepidérmica
- Los queratinocitos basales forman el techo de la ampolla "se despegan y se elevan". Se aprecian los hemidesmosomas separándose, aspecto fibrilar. Focal necrosis de queratinocitos.
- Contenido escaso alguna celularidad inflamatoria focal.
- Escaso infiltrado perivascular (presencia de eosinófilos).
- No necrosis vascular.

M  
-  
C  
R  
O  
S  
S  
-  
P  
O  
S  
I  
T  
I  
O  
N

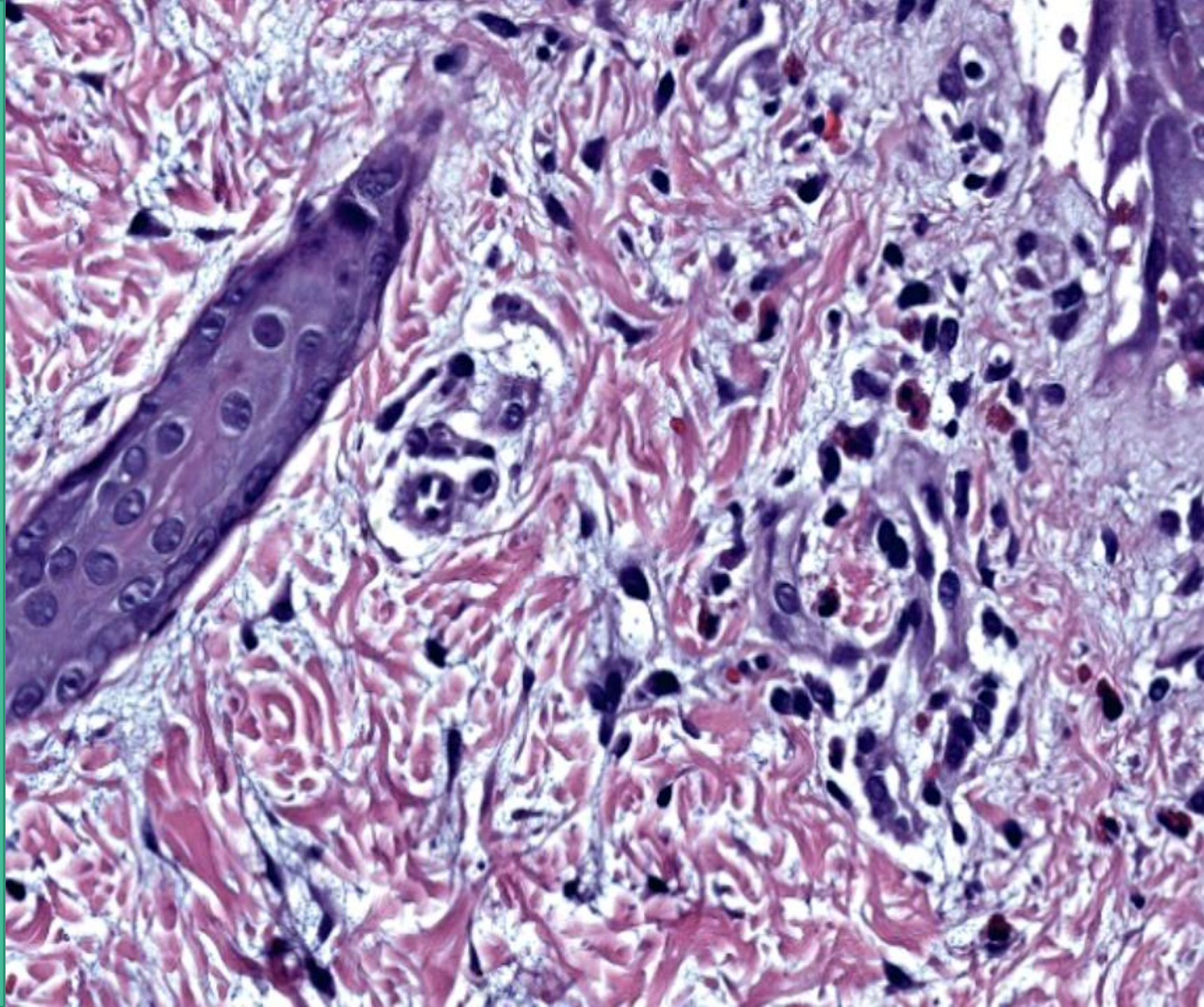


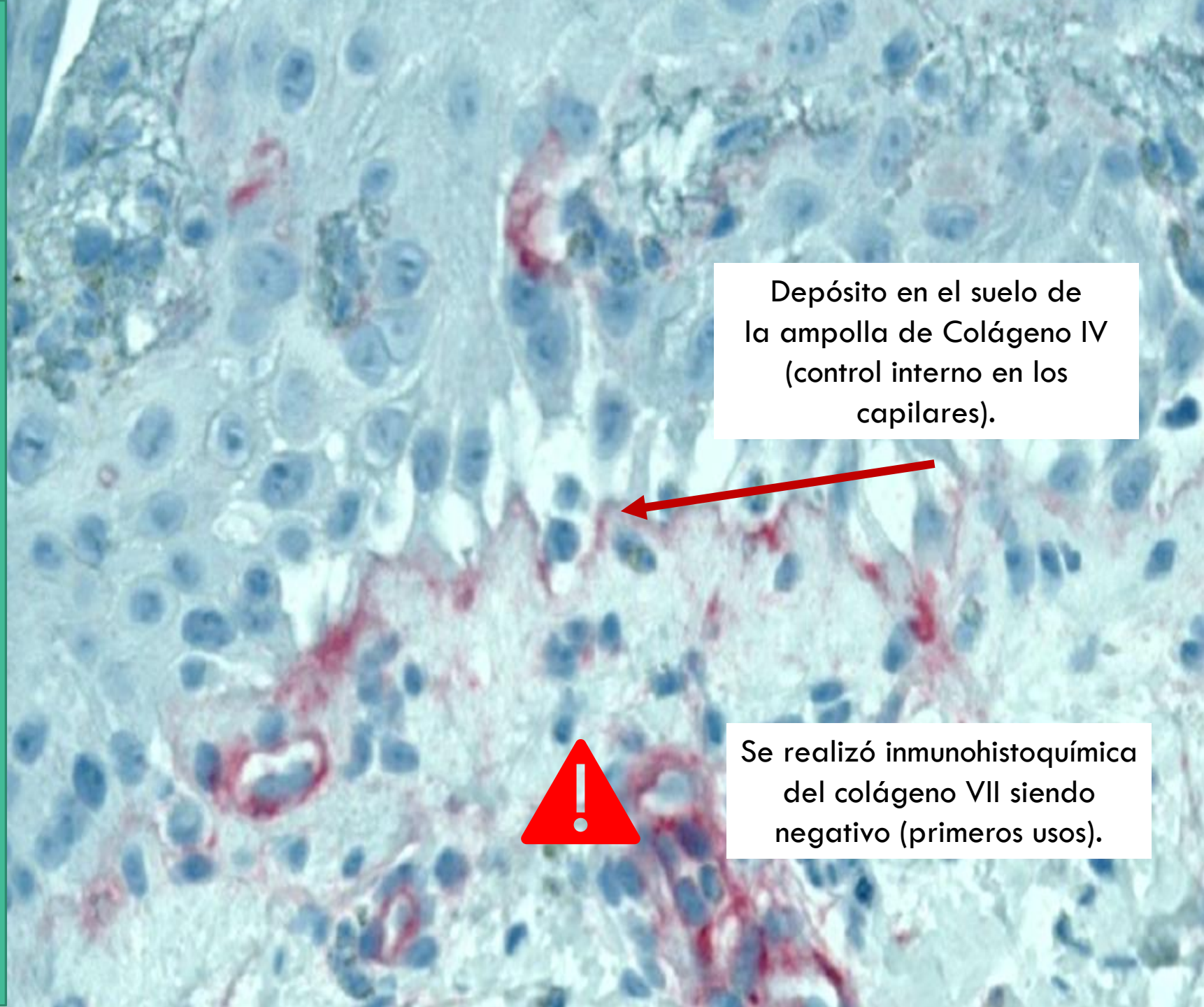


M  
I  
C  
R  
O  
S  
C  
O  
P  
I  
C



M  
I  
C  
R  
O  
S  
C  
O  
P  
I  
C  
O  
N  
C  
E  
P  
T  
S



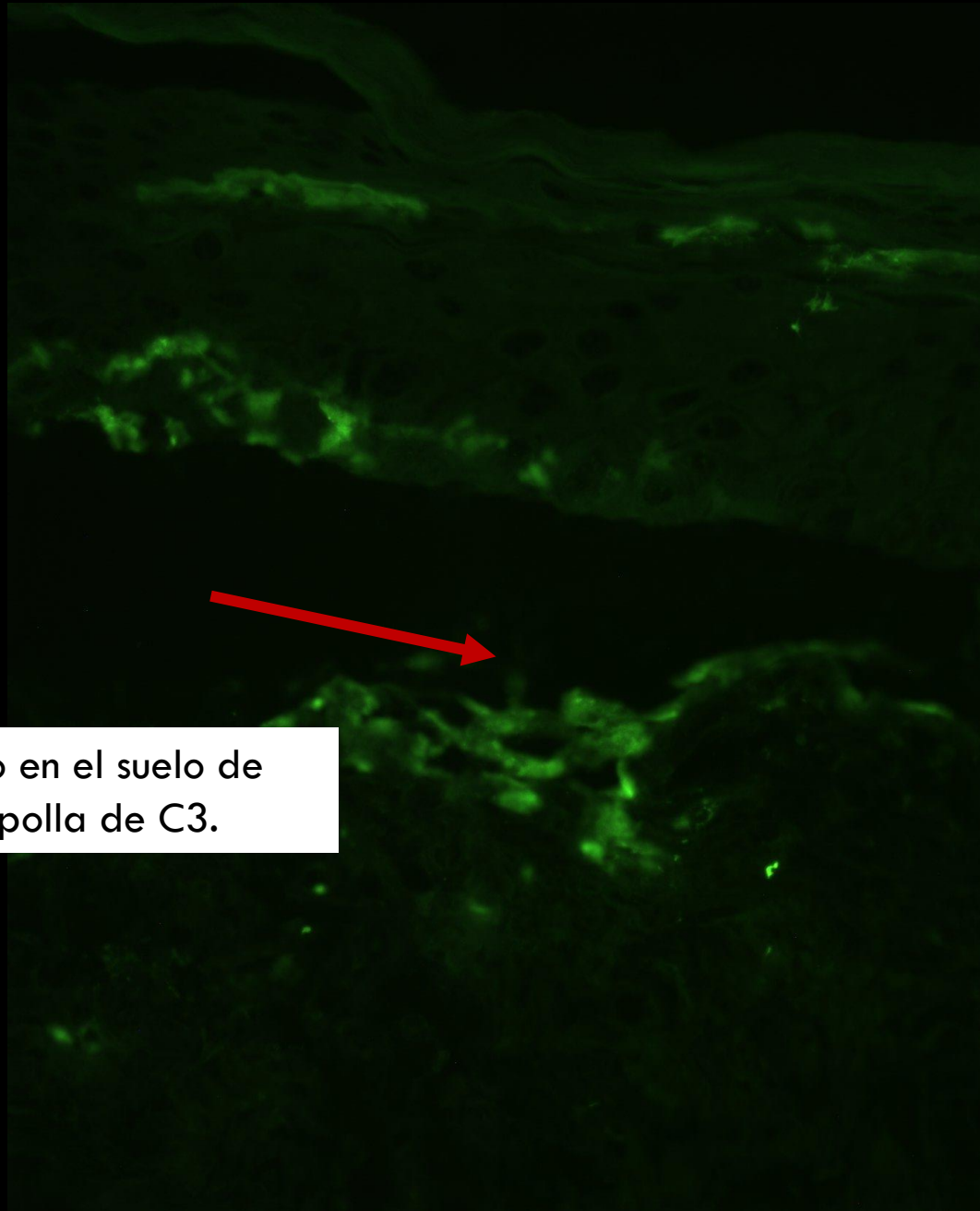


Depósito en el suelo de la ampolla de Colágeno IV (control interno en los capilares).

Se realizó inmunohistoquímica del colágeno VII siendo negativo (primeros usos).

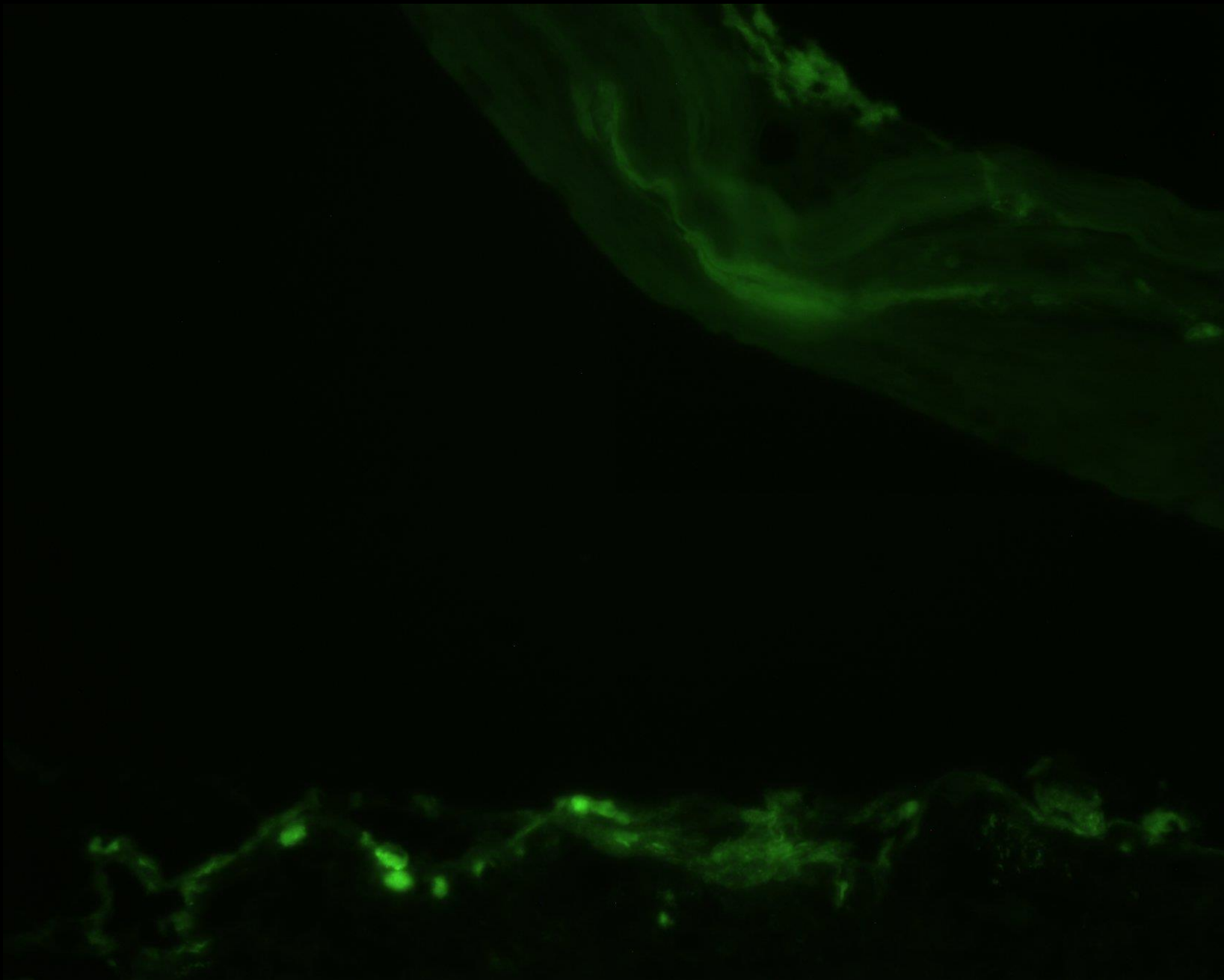


Depósito en el suelo de la ampolla de C3.



Depósito en el suelo de la ampolla de C3.

I  
N  
M  
U  
N  
O  
F  
L  
U  
O  
R  
E  
S  
C  
E  
N  
C  
I  
A



Piel con ortoqueratosis y presencia de ampollas subepiteliales vacías de contenido o parcialmente ocupadas por leucocitos polimorfonucleares eosinófilos. El suelo de la ampolla está constituido por la dermis papilar, en la que se observa una respuesta inflamatoria crónica de leve-moderada intensidad, constituida por linfocitos y en menor cuantía por leucocitos polimorfonucleares eosinófilos, que se disponen alrededor de las estructuras vasculares.

Con **técnicas inmunohistoquímicas**, se observa colágeno IV en el suelo de la ampolla. Los estudios de laminina fueron no concluyentes.

- **Inmunofluorescencia directa positiva para:** C3, en el suelo de la ampolla.
- **Inmunofluorescencia directa negativa para:** Ig G, Ig A e Ig M.

Dermatitis ampollosa subepitelial con eosinófilos, cuya morfología es compatible con el diagnóstico clínico de epidermólisis ampollosa.

**Nota previa a técnicas especiales:** Aunque la presencia de colágeno IV en la base de la ampolla, sugiere una epidermólisis ampollosa simple o de la unión, para descartar la variante distrófica, es necesaria la realización de estudios inmunohistoquímicos con colágeno VII (**aunque para el ddx con la simple nos vale con dónde queda el colágeno IV si en el techo o suelo de la ampolla**) o estudio genético.



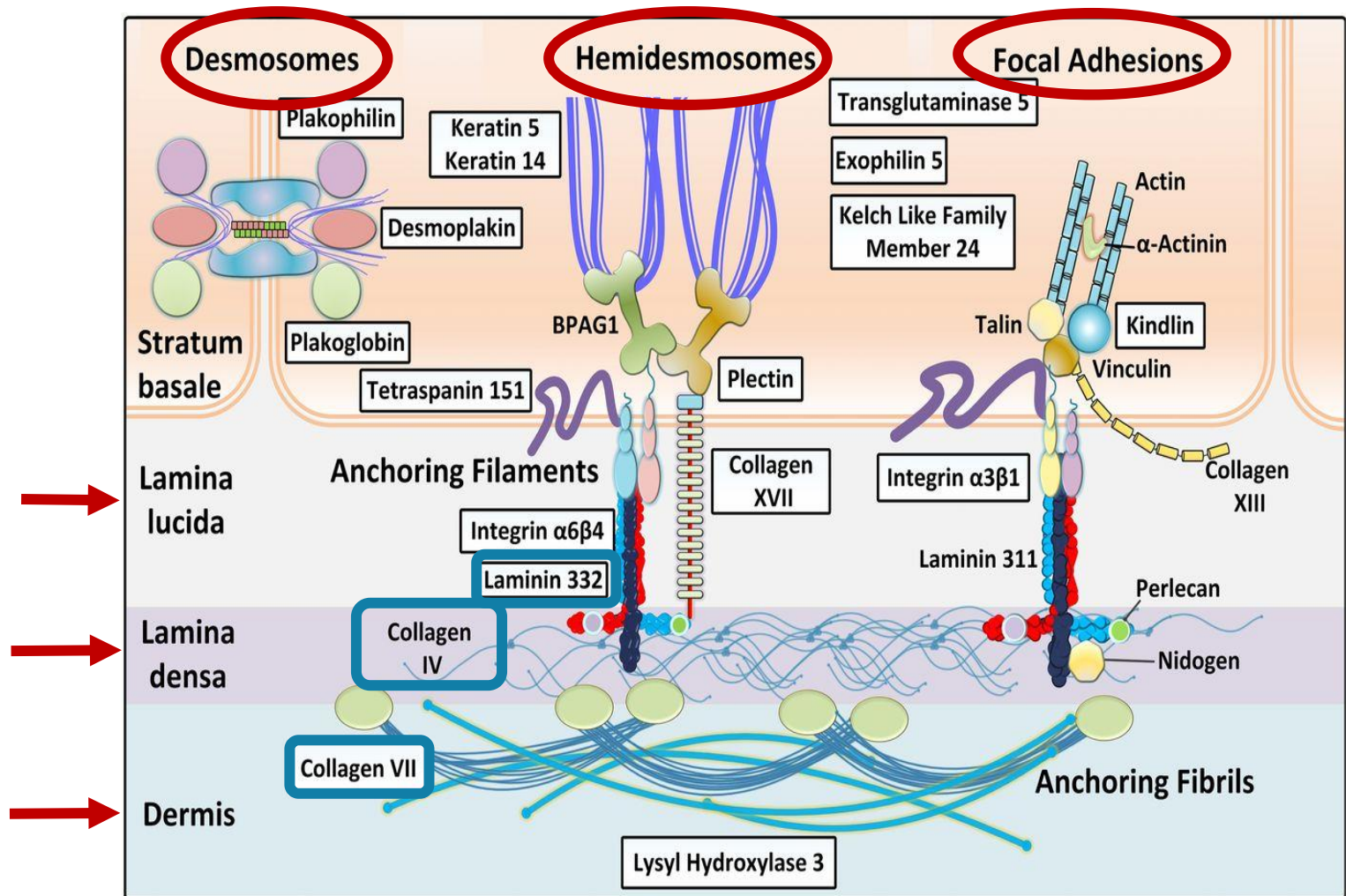
Las epidermólisis ampollosas son un grupo heterogéneos de enfermedades con herencia autosómica dominantes o recesivas, **NO** inflamatorias que se caracterizan por presentar erosiones o ampollas ante el mínimo trauma.

Algunas son indolentes, otras en cambio, puede poner en riesgo la vida (distróficas y las de afectación mucosa). Dependiendo de su clasificación (y obviando el síndrome de Kindler no considerado por todos los autores como un subtipo) existen tres tipos:

- Con afectación intraepidérmica/epidermolítica (**Epidermólisis bullosa simple**). Se divide en dos: suprabasal y basal.
- Con afectación de la lámina lúcida (**Epidermólisis bullosa de la unión**).
- Con afectación de la lámina densa (**Epidermólisis bullosa distrófica/dermolítica**).

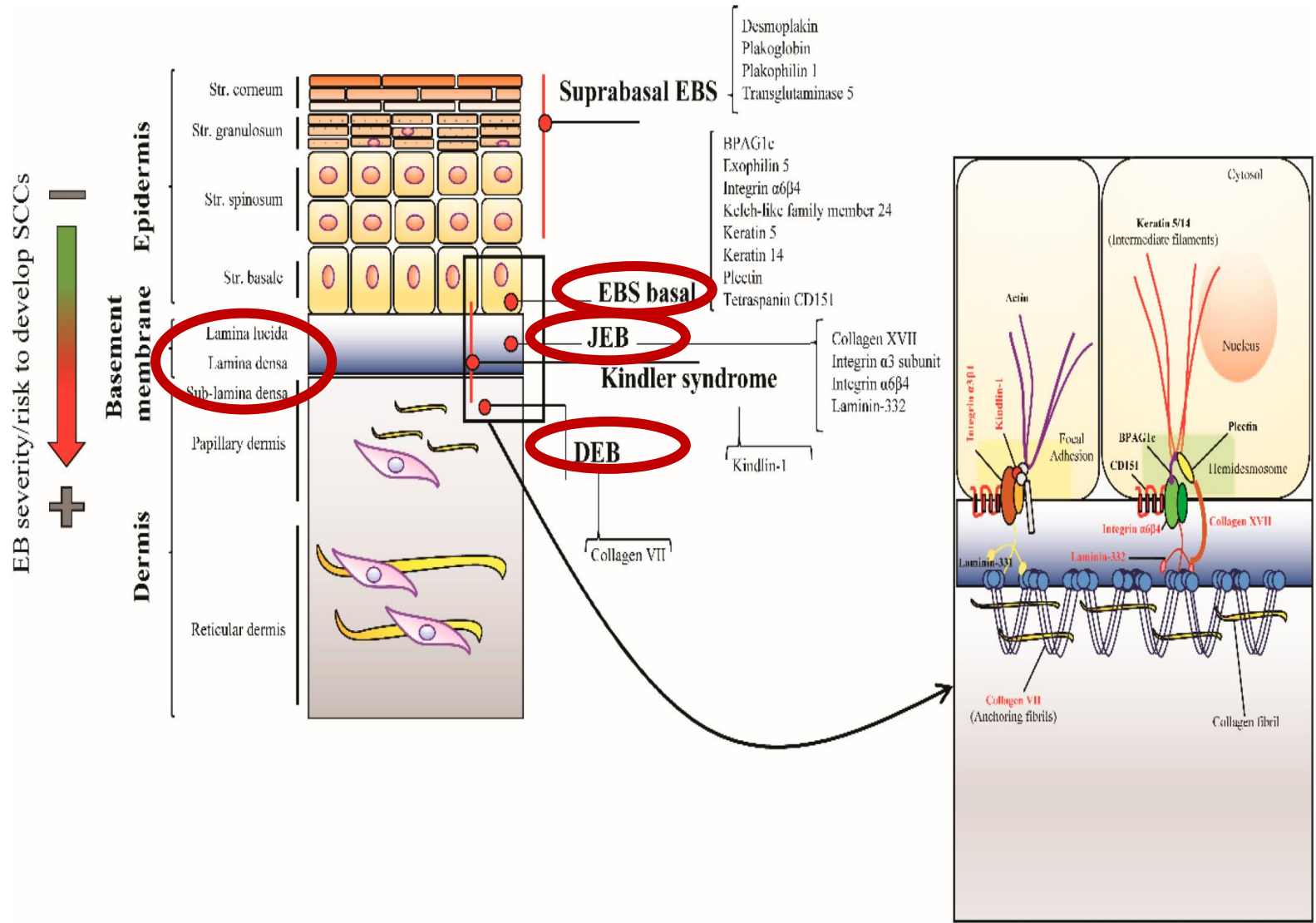
**Vayamos al mundo microscópico (al molecular)....**





- **Lámina Lúcida o Rara:** ubicada en contacto con la cara basal del epitelio. Contiene perlecano (proteoglicano), **Colágeno IV**, **laminina** y heparán Sulfato.
- **Lámina Densa:** Contiene Fibronectina, Colágeno IV, V y **VII** y heparán sulfato.

Pero seguro que esto no se puede complicar más.... ¿seguro?



**Repaso de la histología:** Separación (ampolla) por debajo de la epidermis con nula o mínima celularidad inflamatoria crónica (incluida escasos eosinófilos).

Generalmente leves, las ampollas cicatrizan sin dejar cicatrices. Las formas recesivas tienden a ser más graves.

- **Tipo generalizado (Wegner-Coackyne)**

**Ampollas al nacer** o en la primera infancia. Principalmente en manos y pies, pero puede estar en cualquier lugar.

- **Tipo localizado (Dowling-Meara)**

Inicio generalmente dentro de los primeros 2 años de vida  
Ampollas limitadas a manos y pies.

- **EB herpetiforme**

Inicio en los primeros meses de vida. Las ampollas pueden ser hemorrágicas. Disposición herpética en cara, tronco, extremidades. Puede tener afectación de la mucosa y las uñas.

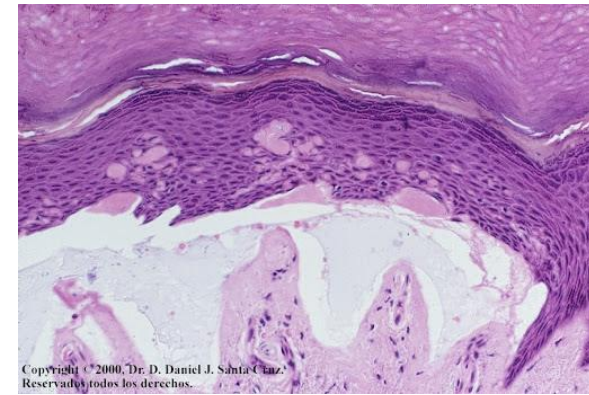
- **EB simple con distrofia muscular**

Defecto en plectina. También puede tener caries, estenosis uretral, complicaciones respiratorias, alopecia. **La distrofia muscular** puede ser de aparición tardía. El grado de formación de ampollas no se correlaciona con el grado de distrofia muscular.

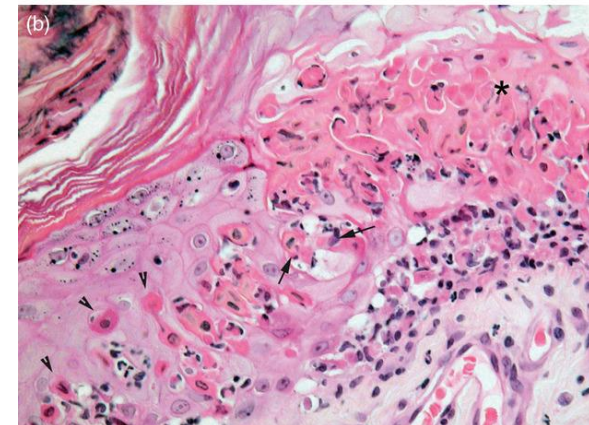
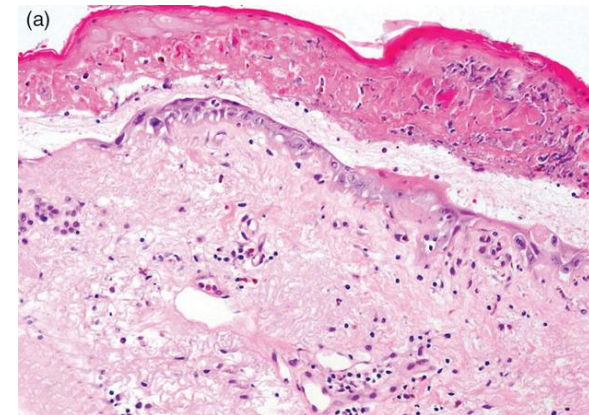
**DDx clínico** con la Epidermólisis ampollosa distrófica:

Intensa afectación tanto dérmica como de mucosas, con lesiones que al curar pueden ser intensamente deformantes y discapacitantes.

- **Porfiria cutánea Tarda**
  - Ampollas en las zonas fotoexpuestas, especialmente en manos.
  - Ampollas subepidérmica con conservación de la "ondulación" de la papila dérmica.
- **Pénfigo bulloso**
  - Infiltrado dérmico prominente (contenido inflamatorio en la ampolla).
- **Necrólisis epidérmica toxica**
  - Marcada necrosis del epitelio con exudado polimorfonuclear. Asociado a eritema multiforme.
- **Quemaduras o reacción a medicamentos/drogas**
  - Clínica concordante.
  - Infiltrado inflamatorio de intensidad variable.
- **Otras**
  - Sífilis/herpes simplex o varicela zoster, mastocitosis ampollosa....



Porfiria cutánea tarda



Necrólisis epidérmica toxica

# Advancement in management of epidermolysis bullosa

Heather I Cohn<sup>1</sup>, Joyce M C Teng

System	Therapy options	Complications
Skin	Prevention management, nonadhesive dressings use, over the counter supplements, emollients, avoidance of friction, anti-inflammatories, vitamin supplementation and antibiotics, skin grafts (Dermagraft, Apligraf), cell therapy, revertant mosaic keratinocytes, induced pluripotent stem cells, treatment of infections; regular clinical assessments for bacterial overgrowth, serial photography with skin biopsies as indicated	Blistering, acute bacterial resistance, malignancy
Cardiac	Iron (oral, IM, or IV) and synthetic erythropoietin for anemia	Dilated cardiomyopathy, fatigue
Renal	Peritoneal and hemodialysis	Renal disease, kidney failure
Dental	Preventive care, extractions, oral hygiene; avoidance of sucrose heavy foods and analgesic lollies	Mucosal erosions, oral scarring, rampant cavities, hypodontia, anodonha, ankyloglossia, microstomia, enamel hypoplasia
Eye	Ocular lubricants, antibiotic topicals	Corneal abrasions and scarring; symblepharons; blepharitis; ectropions; impaired vision; blindness
Gastroenterology	Esophageal balloon dilation and gastrostomy, laxatives	Oral and anal scarring, constipation, gastroesophageal reflux disease, strictures
Nutrition	Increased oral nutrition intake 150–200%, gastrostomy supplementation	Protein-energy malnutrition, osteoporosis, chewing and swallowing problems, constipation, anemia, vitamin/mineral deficiencies
Sensation	Allantoin (Sciaderm), neurokinin 1 inhibitor (aprepitant), general analgesia, cannabinoids	Pruritus, pain including neuropathic pain, psychological methods
Emotional	Psychological specialist, social workers, skills-based interventions, peer support, community support	Depression, social avoidance, strained family and/or community relationships
Mobility	Physical therapy, occupational therapy, distal extremity splinting, structured nonfrictional foot wear, functional therapy: sports, plastic surgery, laser intervention, statins	Pain and scarring with hindrance on activities of daily living

**Table 2.** Registered clinical trials in epidermolysis bullosa

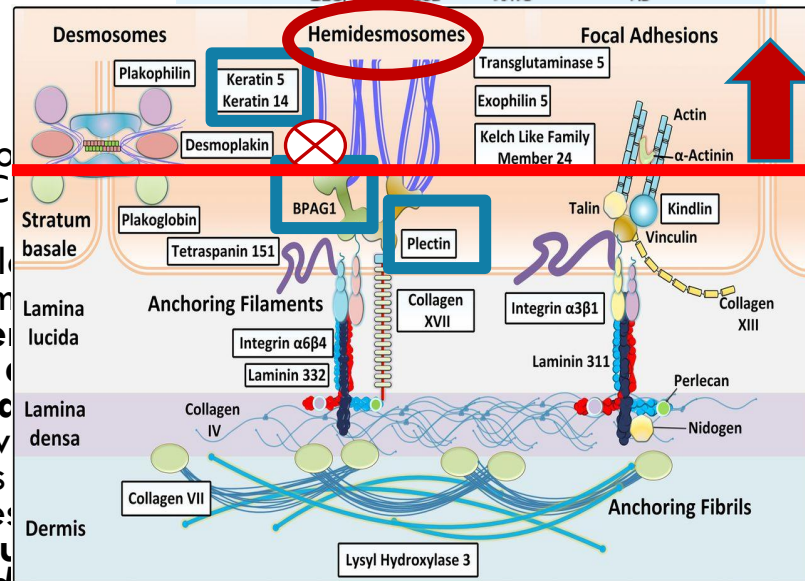
Date started	Title (ClinicalTrials.gov identifier: sponsor/collaborator)	Phase/status
Cell-based therapy		
2016	Study of cellulome system for treatment of individual lesions in EB patients (NCT02670837: Masonic Cancer Center, University of Minnesota)	Pre-recruiting
2015	Safety study of gene-modified autologous fibroblasts in RDEB (NCT02493816: King's College London; University College, London)	Phase 1/pre-recruiting
2014	A comparative study of the healing of chronic ulcers of REB: dressing vs amniotic membrane (NCT02286427: Assistance Publique – Hôpitaux de Paris)	Phase 3/Recruiting
2013	Autologous transplantation of cultured fibroblast on amniotic membrane in patients with EB (NCT01908088: Royan Institute; Hazrat Fatemeh Hospital)	Phase 1/Completed
2012	A observational study to evaluate Apligraf <sup>®</sup> in nonhealing wounds of subjects with EB (NCT01619670: University Hospital, Basel, Switzerland; Organogenesis)	Phase 4/Terminated
2010	Gene transfer for RDEB (NCT01263379: Stanford University; NIAMS)	Phase 1/Recruiting
2009	Trial to assess efficacy of a chimeric skin in patients with EB (NCT00987142: Cellerix)	Phase 2/Completed
2007	Safety and efficacy of Apligraf in nonhealing wounds of subjects with JEB or DEB (NCT00587223: Organogenesis)	Phase 3/Terminated
Transplantation		
2015	Allogeneic hematopoietic stem cell transplant for EB (NCT00478244: Masonic Cancer Center, University of Minnesota)	Phase 2/Recruiting
2015	Study to evaluate the safety of ALLO-ASC-DFU in the subjects with DEB (NCT02579369: Anterogen Co., Ltd.)	Phase 1/Recruiting
2014	Mesenchymal stromal cells in adults with RDEB (NCT02323789: King's College London)	Phase 1 and 2/Recruiting
2009	Stem cell transplant for EB (NCT01033552: Masonic Cancer Center, University of Minnesota)	Phase 2/Recruiting
2009	Allogeneic stem cell transplantation (ALLOSCT) in RDEB (NCT00881556: Columbia University)	Phase 0/Active <sup>a</sup>
2007	MT2015-20: biochemical correction of severe EB by allo HSCT and serial donor MSCs (NCT02582775: Masonic Cancer Center, University of Minnesota)	Terminated

Se ha detectado **anomalía en el gen KRT5**. El gen **KRT5** codifica una proteína miembro de la familia de genes de la queratina que se expresa durante la diferenciación de tejidos epiteliales simples y estratificados. Esta citoqueratina de tipo II se expresa específicamente en la capa basal de la epidermis con el miembro de la familia KRT14. Las variantes patogénicas en estos genes se han asociado con un complejo de enfermedades englobadas como epidermólisis ampollosa, la mayoría de ellas autosómicas dominantes:

**Table 6.3 Revised classification of inherited epidermolysis bullosa (EB)**

Major EB type	Subtype	Gene defect	Target protein
<b>Simplex (EBS)</b>			
Suprabasal	Lethal acantholytic	DSP	Desmoplakin
	Plakophilin deficiency	PKP1	Plakophilin-1
	Superficialis	?	?
Basal	Localized (Weber-Cockayne)	KRT5, 14	K5, 14
	Dowling-Meara	KRT5, 14	K5, 14
	Other generalized (includes Koebner)	KRT5, 14	K5, 14
	EBS, with mottled	KRT5	K5

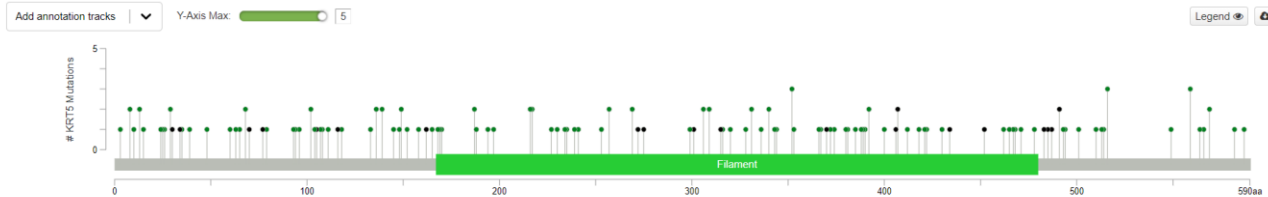
En el gen **KRT5** se ha detectado un cambio en heterocigosis que consiste en un transversión de una A por una C (c.527A>C) que a nivel de la proteína produce, presumiblemente, el cambio de la asparagina de la posición 176 por una treonina (p.N176T). Este cambio ha sido descrito previamente en la literatura ni en los bases de datos consultadas, incluidas las bases de datos poblacionales; sin embargo, si hay reportes de cambios patogénicos en la misma posición, a nivel de la proteína (p.N176S, p.N176K), uno de los cuales ha sido identificado, en heterocigosis, en dos pacientes afectados de Epidermólisis ampollosa simple, en el que estudios de segregación demostraron que eran de origen



**La queratina 5 se une en el hemidesmosoma a la plectina y el BPAG1 se asocian con las proteínas transmembrana, la integrina  $\alpha6\beta4$ , un tipo de molécula de adhesión celular, y el BP180 / colágeno XVII, que unen los filamentos K5 / K14 de las células basales con la lámina basal.**

Dominant (DDEB)	DDEB, generalized	COL7A1	Type VII collagen
	DDEB, acral	COL7A1	Type VII collagen
	DDEB, pretibial	COL7A1	Type VII collagen
	DDEB, pruriginosa	COL7A1	Type VII collagen
	DDEB, nails only	COL7A1	Type VII collagen
	DDEB, bullous dermolysis of newborn	COL7A1	Type VII collagen
Recessive (RDEB)	RDEB, severe generalized	COL7A1	Type VII collagen
	RDEB, generalized other	COL7A1	Type VII collagen
	RDEB, inversa	COL7A1	Type VII collagen
	RDEB, pretibial	COL7A1	Type VII collagen
	RDEB, pruriginosa	COL7A1	Type VII collagen
	RDEB, centripetalis	COL7A1	Type VII collagen
	RDEB, bullous dermolysis of newborn	COL7A1	Type VII collagen
Kindler's syndrome	Kindler's syndrome	KND1	Kindlin 1

KRT5



KRT5

NM\_000424

RefSeq: NM\_000424  
Ensembl: ENST00000252242  
CCDS: CCDS8830  
UniProt: K2C5\_HUMAN

Somatic Mutation Frequency 1.3%

122 Missense 28 Truncating  
0 Other 0 Fusion

View 3D Structure

Genome Data Viewer

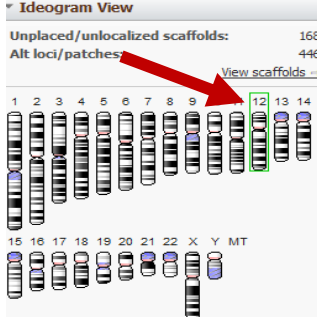
Homo sapiens (human)

Assembly: GRCh38.p13 (GCF\_000001405.39) Chr 12 (NC\_000012.12)

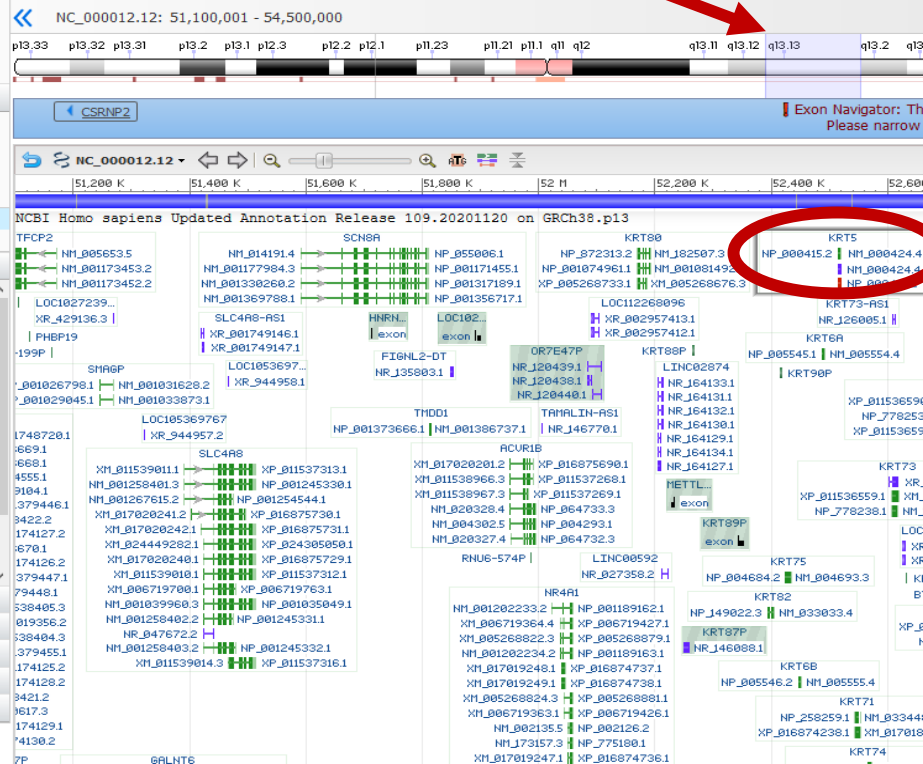
Search assembly  
Location, gene or phenotype

Pick Assembly  
Assembly: GCF\_000001405.39 (GRCh38.p13)

Locations for Gene KRT5  
Sequence Location  
NC\_000012.12 52,514,575 - 52,520,394



User Data and Track Hubs  
BLAST  
Add Tracks  
Assembly Region Details  
History



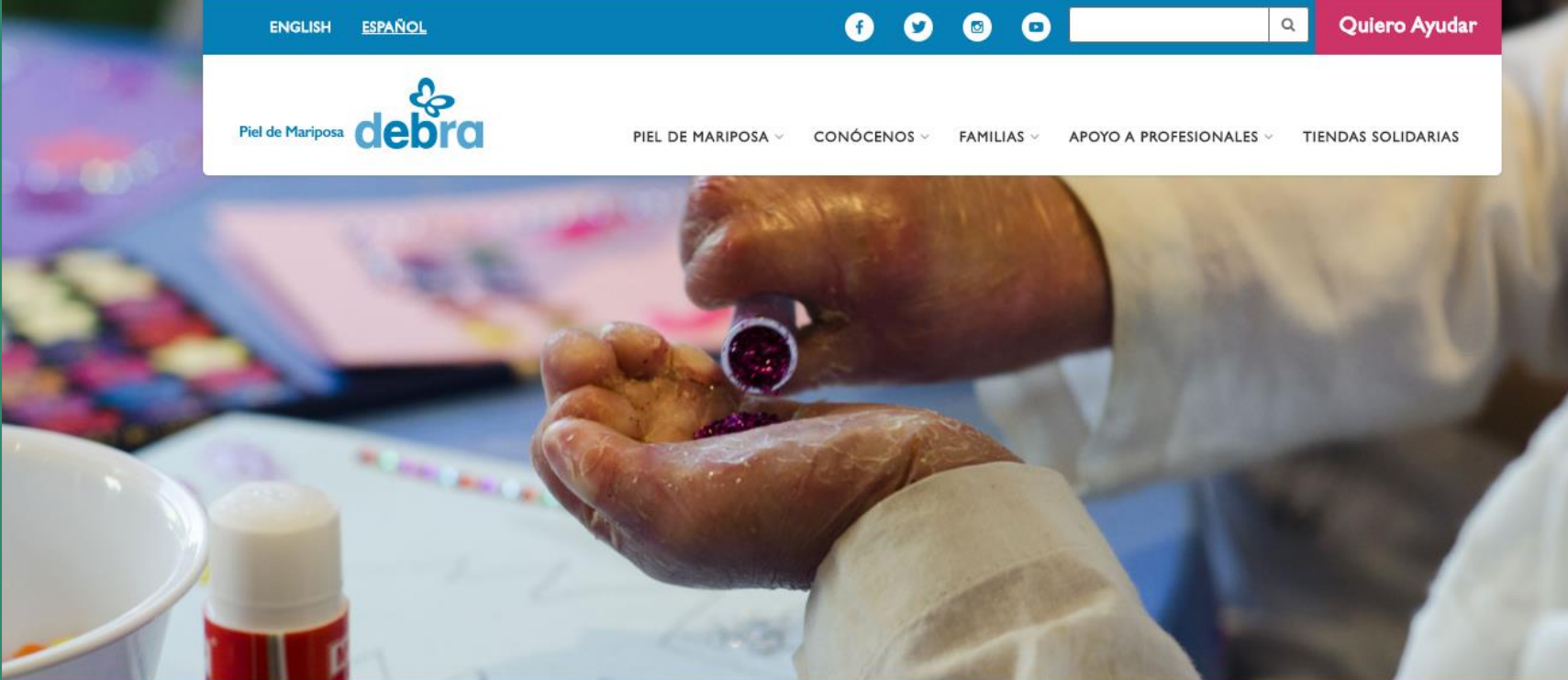
Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patients

M C Bolling<sup>1</sup>, H H Lemmink, G H L Jansen, M F Jonkman  
Affiliations + expand  
PMID: 21375516 DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10146.x

Mutation analysis of the entire keratin 5 and 14 genes in patients with epidermolysis bullosa simplex and identification of novel mutations

Petra H L Schullenga-Hut<sup>1</sup>, Pieter v d Vlies, Marcel F Jonkman, Esmé Waanders, Charles H C M Buys, Hans Scheffer  
Affiliations + expand  
PMID: 12655565 DOI: 10.1002/humu.9124





TIPOS DE  
PIEL DE  
MARIPOSA



NUESTRA  
IMPLICACIÓN  
CON LA INVESTIGACIÓN



RESPUESTAS  
A PREGUNTAS  
FRECUENTES



- Ronald B. Johnston, 6 - Vesiculobullous Reaction Pattern, Editor(s): Ronald B. Johnston, Weedon's Skin Pathology Essentials (Second Edition), Elsevier, 2017, Pages 88-133, ISBN 9780702068300, <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6830-0.50006-2>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702068300500062>)
- Hiremagalore R et al: Immunofluorescence mapping in inherited epidermolysis bullosa: a study of 86 cases from India. *Br J Dermatol.* 172(2):384-91, 2015
- Hon KL et al: Age and etiology of childhood epidermolysis bullosa mortality. *J Dermatolog Treat.* 26(2):178-82, 2015
- Schwieger-Briel A et al: Instrument for scoring clinical outcome of research for epidermolysis bullosa: a consensus-generated clinical research tool. *Pediatr Dermatol.* 32(1):41-52, 2015
- Mellerio, J. (2019), Potential therapeutic targeting of inflammation in epidermolysis bullosa simplex. *Br J Dermatol*, 180: 258-260. <https://doi.org/10.1111/bjd.17106>
- Toward treatment and cure of epidermolysis bullosa. Jouni Uitto. *Proceedings of the National Academy of Sciences Dec 2019*, 116 (52) 26147-26149; DOI: 10.1073/pnas.1919347117
- Bolling MC, Lemmink HH, Jansen GH, Jonkman MF. Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patients. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):637-644. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10146.x
- Schuilenga-Hut PH, Vlies Pv, Jonkman MF, Waanders E, Buys CH, Scheffer H. Mutation analysis of the entire keratin 5 and 14 genes in patients with epidermolysis bullosa simplex and identification of novel mutations. *Hum Mutat.* 2003 Apr;21(4):447. doi: 10.1002/humu.9124. PMID: 12655565.

