



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA ESTOMATOLÓGICA**

**CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DE PACIENTES CON EPIDERMÓLISIS
BULLOSA Y SUS MANIFESTACIONES ORALES. REVISIÓN NARRATIVA.**

Molecular patterns of patients with epidermolysis bullosa and its oral manifestations.

Narrative review.

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca como parte de los requisitos científicos exigidos para la obtención del título de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTE: ROBERTO TORRES RETAMAL
PROFESOR GUÍA: DRA. JULIANA NUNES BOTELHO
PROFESOR INFORMANTE: DR. VIDAL PÉREZ VALDÉS**

TALCA - CHILE

2020

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

INFORMACIONES CIENTÍFICAS DE LA PROFESORA GUÍA

Nombre
Juliana Nunes Botelho
ORCID
https://orcid.org/0000-0002-1917-3812
Google Scholar
https://scholar.google.com.br/citations?user=iDxjf48AAAAJ&hl=pt-BR&oi=sra
Correo electrónico
jbotelho@utalca.cl

DEDICATORIA

A toda mi familia, que han sido la base de mi formación; por haberme brindado el apoyo y la capacidad por superarme y dar lo mejor de mí en cada paso por este camino de mucho esfuerzo y sacrificio. Gracias por todo su apoyo y aliento para continuar y culminar con mis estudios en la carrera de mis sueños.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto de memoria marca la culminación de un largo camino que comencé a hace varios años, el cual estuvo lleno de crecimiento personal y profesional, de éxitos y también de fracasos. Es por esto que quiero agradecer a las personas que estuvieron conmigo desde un comienzo y que fueron un apoyo muy importante en todo este proceso.

Primero, agradecer a mi tutora, Dra. Juliana Nunes Botelho, quien con sus conocimientos y apoyo me orientó a lo largo de este proyecto para alcanzar los resultados que buscaba.

También quiero agradecer a la Universidad de Talca por haberme brindado los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación.

Y por último, quiero agradecer a mi familia, por creer en mí, y por todo el sacrificio, esfuerzo y aliento que me brindaron para culminar con este camino; y también a mis amigos por todas las enseñanzas que me entregaron, y tenderme la mano en los momentos difíciles. Todos ustedes fueron un pilar fundamental, muchas gracias.

ÍNDICE

1	RESUMEN	1
1.1	Palabras clave	1
2	ABSTRACT.....	2
2.1	Keywords.....	2
3	INTRODUCCIÓN.....	3
4	EPIDERMÓLISIS BULLOSA SIMPLE (EBS).....	6
4.1	Características, clasificación y genotipo:	6
4.2	Fenotipo oral y relación con aspectos genéticos:	7
5	EPIDERMÓLISIS BULLOSA DISTRÓFICA (EBD).....	8
5.1	Características, clasificación y genotipo:	8
5.2	Fenotipo oral y relación con aspectos genéticos:	9
6	EPIDERMÓLISIS BULLOSA DE LA UNIÓN (EBU).....	12
6.1	Características, clasificación y genotipo:	12
6.2	Fenotipo oral y relación con aspectos genéticos:	13
7	SÍNDROME DE KINDLER (SK).....	15
7.1	Características, clasificación y genotipo:	15
7.2	Fenotipo oral y relación con aspectos genéticos:	15
8	CONSIDERACIONES FINALES.....	17
9	REFERENCIAS.....	19

1 RESUMEN

La epidermólisis bullosa (EB), también llamada “piel de cristal” o “piel de mariposa”, engloba a un conjunto de trastornos hereditarios poco frecuentes que se manifiestan en la piel y mucosas, caracterizados por la formación de ampollas y úlceras frente a traumatismos menores. La clasificación actual reconoce 4 tipos principales: EB simple (EBS), EB distrófica (EBD), EB de la unión (EBU), y síndrome de Kindler (SK). Cada una posee una heterogeneidad clínica y molecular particular que nos llevó a preguntarnos si existe una relación entre la mutación genética y el fenotipo oral que desarrollan estos pacientes. Aunque la morbilidad no está determinada por el genotipo totalmente, pudiendo contribuir a esto otros factores de riesgo; encontramos que existen patrones predecibles de afectación oral en función de los genes y proteínas alterados e implicados en cada tipo de EB, lo que producirá escisión en una determinada capa de la piel/mucosa y afectará a procesos específicos. Esto se evidencia principalmente en la EBD y EBU, quienes desarrollan particulares afecciones en sus tejidos blandos y duros orales, con desarrollo de anquiloglosia y/o microstomía para los pacientes con EBD, e hipoplasias (localizadas/generalizadas) para los pacientes con EBU. Aún no se ha logrado dilucidar con precisión la nosología entre los distintos tipos de EB existentes, no obstante, esperamos a través de este estudio presentar las correlaciones relatadas entre los genes y la morbilidad oral, para que las evaluaciones clínicas y los enfoques terapéuticos puedan adaptarse a las necesidades específicas de cada paciente.

1.1 Palabras clave

Epidermólisis Ampollosa, Boca, Manifestaciones bucales, Expresión génica, Fenotipo.

2 ABSTRACT

Epidermolysis bullosa (EB), also called "crystal skin" or "butterfly skin", includes a set of rare hereditary disorders that manifest in the skin and mucosa, characterized by the formation of blisters and ulcers in the event of minor trauma. The current classification recognizes 4 main types: EB simplex (EBS), dystrophic EB (DEB), junctional EB (JEB), and Kindler syndrome (KS); each with a particular clinical and molecular heterogeneity that led us to wonder if there is a relationship between the genetic mutation and the oral phenotype that these patients develop. Although morbidity is not entirely determined by genotype, and other risk factors may also contribute to these conditions; we found there are predictable patterns of oral involvement depending on the genes and proteins altered and involved in each type of EB, which will produce excision in a certain layer of the skin / mucosa and affect specific processes. This is mostly evidenced in patients with DEB or JEB who develop particular affections in their hard and soft oral tissues with development of ankyloglossia and/or microstomy for those with DEB and hypoplasias (generalized/localized) for those with JEB. The nosology between the different types of EB has not yet been elucidated with precision, however, through this study we want to present the correlations reported between genes and oral morbidity, so that clinical evaluations and therapeutic approaches can be adapted to the specific needs of each patient.

2.1 Keywords

Epidermolysis Bullosa, Mouth, Oral manifestations, Gene expression, Phenotype.

3 INTRODUCCIÓN

La epidermólisis bullosa (EB), es un nombre que se aplica a un grupo heterogéneo de trastornos cutáneos, mayoritariamente hereditarios, en los que un traumatismo menor conduce a la formación de ampollas en la piel y membranas mucosas debido a defectos en la estructura y expresión de proteínas de la membrana basal de la piel, así como de proteínas intraepidérmicas, desmoplaquina y placofilina-1 (1). La EB presenta una considerable heterogeneidad clínica y molecular, presentándose en todos los grupos raciales y étnicos alrededor del mundo, y afectando a ambos sexos por igual. Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, desde ampollas localizadas en pies y manos, hasta ampollas generalizadas que comprometen la piel, cavidad oral e incluso órganos internos epitelizados; haciéndola una enfermedad multisistémica asociada con una morbilidad y mortalidad significativas (2).

La clasificación más reciente, según el último informe de consenso del año 2008 sobre diagnóstico y clasificación de EB, reconoce cuatro tipos principales de EB hereditarias y más de 30 subtipos; encontrándose entre los grupos principales la EB simple (EBS), EB distrófica (EBD), EB de la unión (EBU) y el síndrome de Kindler (SK); difiriendo no sólo genotípica y fenotípicamente, sino más importantemente por el sitio de ruptura o escisión ultraestructural en los tejidos (2).

La EBS es causada por mutaciones en los genes *PKP1*, *DSP*, *KRT5*, *KRT14*, *PLEC1* e *ITGA6* (3). Es la forma más común y leve de EB, que ocurre en aproximadamente el 70% de los casos con formación de ampollas a nivel intraepidérmico (4). Los individuos con EBS exhiben una mayor fragilidad de la mucosa oral desarrollando ampollas que sanan sin dejar cicatrices, no obstante, existen subtipos como el Dowling-Meara donde sí pueden verse gravemente afectados (3).

En segundo lugar, la EBD es causada por mutaciones en el gen del colágeno tipo VII (*COL7A1*), un componente de los filamentos de anclaje de los hemidesmosomas (2), afectando aproximadamente al 25% de los casos. Las ampollas que se forman y que dejan cicatrices posteriormente, se desarrollan dentro la sublámina densa de la membrana basal de la piel (4). Las manifestaciones de tejido blando de estos pacientes puede variar de leves a

extremadamente severas, llegando incluso a presentar obliteración del vestíbulo oral y anquilosis de lengua en subtipos más severos (3).

Por otro lado, encontramos la EBU, causada por mutaciones en los genes *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC3*, *COL17A1*, *ITG6A* e *ITGB4* (3). Es la forma más grave y representa aproximadamente el 5% de los casos, con ampollas que se forman dentro de la lámina lúcida de la membrana basal de la piel (4). Pese a la alta prevalencia de lesiones orales, la mayoría no desarrolla cicatrices significativas, no obstante, un hallazgo que sí es característico en todos estos pacientes son los defectos en el esmalte, ya que los genes implicados en este tipo son críticos para la formación del epitelio odontogénico, y por consiguiente de las células que producen el esmalte, los ameloblastos (3).

En cuarto lugar y en su forma menos común está el síndrome de Kindler, una genodermatosis causada por mutaciones en el gen *KIND1* que codifica un componente estructural del citoesqueleto de actina (kindlin-1) (5). Su prevalencia es desconocida, y las manifestaciones clínicas conocidas se basan en relatos de casos, destacando entre ellas las ampollas acrales, fotosensibilidad, poiquilodermia progresiva con atrofia cutánea extensa, mucosas frágiles, periodontitis, xerostomía, caries, y halitosis; convirtiendo su diagnóstico en un desafío al asemejarse a otras patologías (5).

Si bien la mayoría de las formas de EB son hereditarias, raras veces también puede surgir como una enfermedad ampollosa autoinmune adquirida conocida como epidermólisis bullosa adquirida. Ésta, por su parte, exhibe autoinmunidad al colágeno tipo VII, con aparición entre la cuarta y sexta década, y donde las ampollas desarrolladas ante traumas mecánicos afectan principalmente a manos y pies, observándose escasa afectación en la mucosa oral (6).

Como hemos visto, todos estos grupos de EB comparten la fragilidad cutánea, así como una afectación oral mayor o menormente comprometida dependiendo del tipo de EB que se presente. Si bien esto último puede estar determinado por efectos secundarios de la enfermedad, creemos que la expresión de los genes alterados para cada grupo también lo definen. Es por esto que nuestro principal objetivo en esta revisión narrativa es describir las alteraciones genotípicas y fenotípicas orales/periorales de la EB, y a su vez revisar una posible asociación o correlación entre ambas. Esto nos va a permitir comprender mejor la enfermedad, evaluando el rol que juegan los genes detectando la morbilidad oral que habrá,

para así ofrecer evaluaciones clínicas y enfoques terapéuticos odontológicos más adecuados, de acuerdo con la determinada manifestación clínica oral que se presente.

4 EPIDERMÓLISIS BULLOSA SIMPLE (EBS)

4.1 Características, clasificación y genotipo:

La EBS es la forma más común y leve de los principales tipos de EB, y la que además deja menor tejido cicatricial después de la formación de ampollas en la piel. De acuerdo con la última clasificación, y dependiendo de si la citólisis que se produce es a nivel de los queratinocitos suprabasales o basales de la epidermis, podemos dividirla en dos variantes; basal y suprabasal, con distintos subtipos de EB contenidos en ellas.

En las EBS basales, los patrones de herencia pueden ser dominante o recesivo, no obstante, la formación de ampollas intraepidérmicas se observa en todos los casos, apareciendo con mayor frecuencia en la primera infancia. Las EBS dominantes son causadas por mutaciones en los genes que codifican la queratina 5 y 14 (*KRT5*, *KRT14*) en los queratinocitos de la capa basal (7). Dependiendo de la ubicación y la gravedad de la mutación, existe una inhibición parcial o completa de la formación o reticulación de los filamentos de queratina en los queratinocitos basales, lo que, por estrés mecánico, conduce a la desestabilización del citoesqueleto y la citólisis (5). Se observan diferentes fenotipos según el sitio en el que se produce la mutación, pudiéndose agrupar en: 1. EBS localizado; 2. EBS de Dowling-Meara (EBS-DM); y, 3. EBS no Dowling-Meara (EBS-nDM). El subtipo localizado es el más común, representa dos tercios de los casos y se caracteriza clínicamente por lesiones preferenciales en la palma de las manos y planta de los pies, aunque las lesiones pueden precipitarse por eventos traumáticos en otros sitios. El subtipo Dowling-Meara es el menos frecuente y más grave de los tres subtipos, y junto al subtipo no Dowling-Meara están asociados con lesiones generalizadas (7).

Por otra parte, las EBS recesivas, son causadas por mutaciones en el gen que codifica la plectina (*PLEK1*), una proteína que se encuentra en los hemidesmosomas y en el músculo esquelético. En consecuencia, esto puede ocasionar EBS con distrofia muscular o una variante letal (aunque algunos pacientes con casos más leves han sobrevivido hasta la infancia) asociada con atresia pilórica (7), la que además puede ser desencadenada en raras ocasiones por mutaciones en el gen de la proteína transmembrana integrina $\alpha 6\beta 4$ (*ITGA6*, *ITGB4*) (2).

Por último, las EBS suprabasales pese a ser muy raras y desconocidas, se conoce que son autosómicas recesivas, causadas por defectos de los componentes desmosómicos, contactos de adhesión o proteínas que regulan la diferenciación epidérmica terminal. Se sabe que dos subtipos suprabasales de EBS, por deficiencia de placofilina y EBS acantolítico letal, surgen como resultado de mutaciones en los genes de plakophilin-1 y desmoplakin, respectivamente (2). Casi nunca se observan ampollas intactas en estos pacientes, sino más bien erosiones o queratinización alterada con aumento de la descamación y similitudes clínicas con ictiosis y queratosis palmoplantar. Asociadas con una morbilidad relevante y, en ocasiones, con una mortalidad temprana, las manifestaciones extracutáneas son comunes en varios subtipos de la variante suprabasal de EBS (5).

4.2 Fenotipo oral y relación con aspectos genéticos:

Los individuos con EBS presentan una mucosa oral frágil, con un alto porcentaje de ampollas y ulceraciones, no obstante, la frecuencia y severidad suele ser menor al compararla con otros grupos de EB. Pese a que la prevalencia de ampollas orales varía entre las diferentes variantes de EBS, en la mayoría de los casos la afectación es localizada y ocurre principalmente como consecuencia de un traumatismo o manipulación de tejidos.

Aunque se sabe que muchos de los genes causantes de EBS se expresan en el epitelio odontogénico de los dientes en desarrollo, la dentición tiende a formarse normalmente, al igual que las glándulas salivales en donde también se ven expresados estos genes, pareciendo no alterar la función salival. La morbilidad limitada de los tejidos blandos intraorales y la formación normal de los dientes son probablemente las razones principales por las que estos individuos tienen una prevalencia de caries similar a la de las poblaciones no afectadas (3).

Un tercio de los pacientes con EBS localizada desarrollan una pequeña cantidad de ampollas localizadas y erosiones que son asintomáticas y generalmente tienen menos de 1 centímetro de diámetro. Las ampollas ocurren casi exclusivamente en la infancia después de que el paciente ha experimentado un traumatismo o tracción sustancial y no dan lugar a cicatrices o adherencias atróficas (7).

Por otro lado, si bien la morbilidad oral es limitada en la mayoría de las EBS, subtipos como la EBS-DM pueden experimentar ampollas y úlceras orales importantes, con grave afectación de la mucosa y formación de cicatrices orales (3), siendo la variante que se ve mayormente comprometida a nivel oral en comparación a las demás de tipo simple.

5 EPIDERMÓLISIS BULLOSA DISTRÓFICA (EBD)

5.1 Características, clasificación y genotipo:

La EBD se caracteriza por ampollas y úlceras que se producen a nivel de la sublámina densa, además de desarrollar anillos cicatriciales y quistes llenos de queratina debajo de la epidermis (miliás). La tendencia a la formación de cicatrices refleja el hecho de que la formación de ampollas se produce por debajo de la lámina densa de la membrana basal de la piel, provocando una respuesta mesenquimatosa de curación de heridas en la dermis (8).

Todos los tipos de EBD son el resultado de mutaciones en el gen del colágeno tipo VII (*COL7A1*), un componente de los filamentos de anclaje de los hemidesmosomas (2). A diferencia de la EBU, no hay puntos calientes de mutación (también llamados *Hot Spots*) dentro del gen *COL7A1*, por lo que casi todas las familias EBD tienen su propio sitio y / o tipo de mutación únicos (2). Basado en el modo de transmisión, la EBD se divide en dos tipos principales; autosómica dominante (EBDD) y autosómica recesiva (EBDR), las que a su vez agrupan otros subtipos basándose en el fenotipo clínico y gravedad de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de EBDD tienden a ser más leves que las de las formas recesivas (EBDR), no son fatales, y usualmente muestran ulceración leve y afectación oral limitada, con ampollas circunscritas mayormente en manos, pies, rodillas y codos (7). La mutación predominante en las EBDD corresponde a una sin sentido que da como resultado una sustitución de glicina dentro del dominio de triple hélice del colágeno tipo VII. La mayoría de estas mutaciones tienden a agruparse dentro de los exones 73 a 75, lo que sugiere que la ubicación de una glicina en una de cada tres posiciones de este segmento de colágeno tipo VII es fundamental para la estabilidad de la triple hélice (8). Otros subtipos de esta misma variante son la EBDD generalizada, siendo la más frecuente, y otras menos comunes como la EBDD acral, pretibial, pruriginosa, etc (2). Por convención, ahora todos los pacientes con EBDD generalizada se agrupan, aunque en el pasado hubo dos subtipos (Pasini y Cockayne-Touraine) que se consideraron enfermedades diferentes. Sin embargo, estudios más recientes no han podido confirmar la especificidad de las lesiones albopapuloides, ni las diferencias de genotipo entre estos dos subtipos de EBDD (2).

Por otro lado, están las EBDR, compuestas por tres subtipos principales: 1. Hallopeau-Siemens (EBDR-HS); 2. no Hallopeau-Siemens (EBDR-nHS); y, 3. EBDR

inversa (EBDR-I) (2). El subtipo EBDR-HS corresponde al más grave y casi no implica expresión de colágeno VII en la membrana basal. Pueden ser homocigotos para su mutación *COL7A1* o tener dos mutaciones diferentes (heterocigosidad compuesta), lo que da como resultado codones de terminación prematura (2). La formación de ampollas en ellos comienza desde el nacimiento o dentro de las 24 horas posteriores al parto, e involucra grandes áreas de la piel y mucosas anal, ocular, gastrointestinal y oral con disfagia secundaria (9), haciéndolos propensos a desarrollar carcinoma de células escamosas con un riesgo de más del 90 por ciento (7). Además, la progresiva formación de ampollas y cicatrices como consecuencia del proceso reparativo, hace que estos pacientes desarrollen frecuentemente deformidades en las áreas de flexión de sus extremidades y dedos, siendo a veces necesaria la cirugía plástica para corregirlo (9).

Por otra parte, en el subtipo EBDR-nHS, hay una expresión limitada del colágeno tipo VII, presentando mutaciones menos graves en el gen que lo codifica (2), y desarrollando por ende manifestaciones clínicas más leves, siendo la distribución de las lesiones similar a las que se presentan en pacientes con EBDD (7). La EBDR-I, por su parte, es una variante rara caracterizada por lesiones que involucran principalmente las áreas de flexión del cuerpo (10), sin embargo, también son particularmente propensos a desarrollar ampollas graves en la cavidad oral, el esófago y la porción más baja del tracto genitourinario (2). Aunque también pueden surgir carcinomas de células escamosas en estos pacientes, el riesgo (23% a los 45 años) es mucho menor que el que se observa en cualquiera de los otros dos subtipos de EBDR.

5.2 Fenotipo oral y relación con aspectos genéticos:

Si distinguimos entre EBD dominantes y recesivas, notaremos que el carácter y gravedad de las manifestaciones orales/periorales que se presentan entre ambos varía. Por un lado, los pacientes con EBDD forman ampollas orales con relativa poca frecuencia; ocurriendo después de un traumatismo leve y curando mediante atrofia de la mucosa. Solo la mitad de estos pacientes presenta microstomía, anquiloglosia y obliteración del fondo de vestíbulo (7) .

Por otra parte, casi todos los pacientes con EBDR tienen ampollas grandes que pueden aparecer espontáneamente. El sitio más comúnmente afectado es la mucosa lingual, y el menos comúnmente afectado es la mucosa bucal. El proceso constante de formación y curación de ampollas, con posterior formación de cicatrices, conduce a cambios marcados en

la arquitectura del epitelio oral de estos pacientes (7), presentando un alto riesgo de desarrollar cáncer de células escamosas, así como de presentar lesiones de caries (7).

Respecto a esto último, se ha especulado que el alto índice cariogénico de estos individuos se pueda deber a anomalías estructurales en sus dientes y no solo a la deducible dificultad que presentan para higienizarse por dolor y acceso. Esto lo refleja un estudio en ratones donde se ha sugerido que las fibrillas de anclaje que consisten en colágeno tipo VII, están involucradas a través de la interacción con la laminina-332, en la regulación de la proliferación y diferenciación de las células formadoras de dientes, incluidos los ameloblastos (11). No obstante, esta suposición ha sido desechada después de demostrarse que la composición química del esmalte es normal y que los pacientes tienen frecuencia y distribución de defectos del esmalte similares a pacientes sanos (12). El colágeno de tipo VII no es expresado por los ameloblastos y el esmalte parece formarse normalmente en individuos con las formas distróficas de EB (3).

Se ha indicado que el flujo salival de los pacientes con EBDR es normal, no obstante, los niveles de IgA encontrados fueron significativamente elevados. Una posible explicación sería que la frecuencia de la formación de ampollas orales produce un aumento de la inducción de la inmunidad de las mucosas. Sin embargo, se cree que más probablemente el aumento de IgA observado en la saliva de los pacientes EBDR no es del aumento de su producción y secreción sino que se deriva de la pérdida de suero a través de las ampollas orales (13).

Gran parte de las lesiones orales/periorales que desarrollan los pacientes con EBDR, se ven mayormente reflejadas en el subtipo EBDR-HS, siendo quienes presentan el fenotipo oral más grave, con una afectación marcada que se caracteriza por la distorsión y anomalía de sus tejidos; pudiendo resultar en anquiloglosia, obliteración vestibular, microstomía, apiñamiento de los dientes, disminución del crecimiento maxilar, formación de milias, y desaparición de papilas palatinas, rugosas y/o linguales (9).

La anquiloglosia y obliteración vestibular que desarrollan estos pacientes se asocia con la lesión traumática que genera la ingestión de alimentos y el habla, mientras que la microstomía es el resultado de un proceso constante de formación y curación de ampollas intraorales y/o periorales (9). A su vez, los maxilares más pequeños y la consiguiente malposición dentaria podrían resultar de una inflamación crónica y desnutrición secundaria

a la disfagia que suele afectar a estos pacientes (9). Mientras que las características milias intraorales, pequeños quistes epidérmicos que se presentan como pápulas blancas, se cree que resultan del atrapamiento de células epiteliales durante el proceso de formación y curación de ampollas (14).

Por otra parte, la EBDR-I es una forma poco común que afecta principalmente a zonas de flexión. No obstante, también son proclives a desarrollar ampollas en las mucosas (especialmente sublinguales), anquiloglosia, ausencia de papilas linguales y pliegues palatinos, obliteración parcial del vestíbulo, microstomía, y milias en la mucosa (15). Los hallazgos orales encontrados son similares pero generalmente más leves que los observados en la EBDR-HS (10).

6 EPIDERMÓLISIS BULLOSA DE LA UNIÓN (EBU)

6.1 Características, clasificación y genotipo:

La EBU suele seguir un patrón autosómico recesivo y se caracteriza por la formación de ampollas en la lámina lúcida de la membrana basal epitelial, las que aparecen al nacer o durante el período neonatal. Es el resultado de mutaciones en el colágeno tipo XVII (*COL17A1*) o cualquiera de los genes que codifican las tres subunidades de laminina-332 (anteriormente llamada laminina 5), una macromolécula heterotrimérica compuesta de laminina α 3 (*LAMA3*), laminina β 3 (*LAMB3*), y laminina γ 2 (*LAMC2*) (1). Además, también se han descrito mutaciones en los genes *ITGA2* e *ITGB4* para una variante de EBU con atresia pilórica (16).

Si bien la nueva clasificación establece que todas las formas de EBU se heredan por transmisión autosómica recesiva, hay el relato de un caso de EBU con ampollas en la piel y dentición anormal que se ha heredado de forma autosómica dominante (16). En este caso, el colágeno mutado de tipo XVII y el alelo de tipo silvestre de la paciente pareció ser suficiente para alterar la unión dermoepidérmica en su piel, pese a que la madre presentaba la misma mutación de *COL17A1* y nunca desarrolló ampollas (16).

La clasificación más reciente divide a la EBU en tres grupos principales: 1. EBU Herlitz (EBU-H), EBU no Herlitz (EBU-nH), y EBU asociada con atresia pilórica; pudiendo el grupo no Herlitz subdividirse en variantes generalizadas y localizadas (16).

La EBU-H corresponde al subtipo más severo, asociado comúnmente con la muerte durante la infancia o la niñez temprana. Es causado por mutaciones en uno de los tres genes que codifican la laminina-332, detectándose en la mayoría de los casos mutaciones inactivantes en ambos alelos del gen, lo que se conoce como heterocigosidad compuesta (1).

La EBU-nH es generalmente menos grave y se asocia con un mejor pronóstico, teniendo mutaciones menos graves dentro de los mismos genes diana, aunque una minoría también tiene mutaciones en el gen que codifica el colágeno tipo XVII (2). Aunque muchos de estos pacientes sobreviven hasta la edad adulta, la muerte por la enfermedad no es infrecuente, especialmente en recién nacidos (7). Cuando la EBU-nH comprende mutaciones en alguno de los tres genes de laminina-332, éstas suelen ser menos disruptivas y está presente alguna proteína funcional laminina-332, aunque a niveles reducidos. No obstante,

también puede surgir de mutaciones de pérdida de función en ambos alelos del gen *COL17A1*, con una expresión de colágeno tipo XVII en la unión dermoepidérmica marcadamente reducida o ausente (16).

Por su parte, la EBU con atresia pilórica es causada por mutaciones en *ITGA6* o *ITGB4*, genes que codifican la integrina $\alpha 6$ o la integrina $\beta 4$, y que forman un complejo de glicoproteína $\alpha 6\beta 4$ que se encuentra en los hemidesmosomas. Se caracteriza por ampollas con poco o ningún traumatismo, anomalías ureterales y renales y atresia pilórica congénita. El curso suele ser severo y a menudo letal en el período neonatal. Los supervivientes pueden experimentar ampollas con formación de tejido de granulación, pero algunos pacientes experimentan poca o ninguna ampolla más adelante en la vida (7).

6.2 Fenotipo oral y relación con aspectos genéticos:

La mayoría de los pacientes con EBU tienen ampollas intraorales graves (mayores de 1 cm), sin localización específica, que pueden dejar cicatrices. Como resultado, la microstomía y la anquiloglosia son comunes, aunque las dificultades para abrir la boca no ocurren o no llegan a ser tan significativas como los que se observan en la EBDR-HS. Se han descrito casos de transformación maligna de lesiones de EBU en carcinoma de células escamosas, las que además pueden obstruir temporalmente las glándulas salivales, resolviéndose espontáneamente sin necesidad de un tratamiento específico (7).

Sólo hay un hallazgo clínico que es característico de todos los subtipos de EBU, la presencia de hipoplasia del esmalte, que se manifiesta en algunas o todas las superficies de los dientes, debido a que los genes mutados en la EBU codifican proteínas que participan en la adhesión celular en el epitelio odontogénico, lo que da lugar posteriormente a los ameloblastos (7,12). Los ameloblastos secretan una matriz extracelular y mantienen el contacto y la adhesión con los ameloblastos adyacentes, por lo tanto, controlan el microambiente que es crítico para permitir la mineralización normal del esmalte. Cuando se pierde la adhesión celular entre los ameloblastos, se crean defectos en el esmalte, lo que puede surgir por una fuga de fluidos séricos hacia el esmalte en desarrollo, resultando en una retención de albúmina y una disminución de la mineralización (3)

La laminina-332 es una proteína de anclaje principal que participa activamente en la etapa secretora de los ameloblastos, una etapa temprana de diferenciación (17). Mientras que

el colágeno tipo XVII juega un papel crucial en regular la diferenciación de ameloblastos y es esencial para la formación normal de los procesos de Tomes (involucrados en la secreción de la matriz del esmalte), por lo que la deficiencia de ésta interrumpe las interacciones epitelio-mesenquimatosas, lo que conduce tanto a una diferenciación defectuosa de los ameloblastos como a una malformación del esmalte (18).

Tanto la dentición temporal como la permanente se ven afectadas en la EBU, habiendo un esmalte más delgado, hipoplásico y con un 20% menos de contenido mineral que el esmalte sano, es decir, hipomineralizado (17). Por tanto, es un hallazgo clínico de gran utilidad, aunque no puede utilizarse como herramienta diagnóstica hasta después de la erupción de los dientes primarios. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar caries como resultado de los defectos presentes en el esmalte, lo que dificulta la buena higienización, promoviendo el acúmulo microbiano y la formación del biofilm dental (7).

Los pacientes con EBU-H, por su parte, tienden a tener un esmalte fino y sin prismas, mientras que los pacientes con EBS-nH presentan un esmalte bastante más grueso pero poroso (15). La EBU-H se asocia clásicamente con erosiones periorales crónicas graves y tejido de granulación, siendo un posible factor etiológico para la microstomía que pueden desarrollar estos subtipos (14).

7 SÍNDROME DE KINDLER (SK)

7.1 Características, clasificación y genotipo:

El síndrome de Kindler (SK), es una genodermatosis que sigue un patrón autosómico recesivo, causado por mutaciones en el gen *KIND1* o *FERMT1*, que codifica kindlin-1, un componente estructural del citoesqueleto de actina. La proteína defectuosa compromete los contactos de adhesión en los queratinocitos basales, tejido periodontal y colon, alterando el anclaje del citoesqueleto de actina con la matriz extracelular, así como la transducción de señales mesenquimales epiteliales. El SK se caracteriza inicialmente por ampollas acrales, que ocurren predominantemente en la infancia. Posteriormente, la fotosensibilidad y la poiquilodermia progresiva con atrofia cutánea extensa y énfasis en áreas expuestas a los rayos UV pasan a primer plano. La gingivitis y la periodontitis son frecuentes; las estenosis esofágicas y urogenitales, así como los síntomas gastrointestinales también son posibles (5). Las manifestaciones clínicas en pacientes con SK muestran una variación interindividual significativa, incluso con el mismo tipo de mutaciones y dentro de miembros de la misma familia (19).

Se desconoce la prevalencia del SK y las características conocidas de la afección se basan en informes de casos, compartiendo características de ampollas y ulceraciones con otras formas de EB. Tanto el SK como la forma EBDR-HS tienen un mayor riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas. Esta susceptibilidad se explica por una mayor expresión de *KIND1 RNAm* en aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de pulmón y colon; además, *KIND1* se considera un gen inducible del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF beta 1), asociado a una mayor pérdida de adhesión celular, etapa fundamental en la carcinogénesis (20).

7.2 Fenotipo oral y relación con aspectos genéticos:

El SK se ha agregado recientemente como parte de la clasificación de EB y pocos informes de casos describen sus características orales. La evidencia sugiere que los pacientes pueden presentar mucosa frágil, obliteración parcial del vestíbulo, y microstomía, aunque esta última no se ha identificado en todos ellos. La comparación de una serie de 18 pacientes versus controles sanos, reveló que los pacientes con SK tienen una mayor prevalencia (72% vs 46%), inicio más temprano y progresión más rápida de periodontitis (15).

Se sabe que la proteína kindlin-1 se expresa en el epitelio oral, incluida la superficie de la lengua. No se sabe si se expresa o no por el epitelio odontogénico, sin embargo, la dentición de las personas afectadas parece normal. De manera similar, la función salival y el riesgo de caries se desconocen en este síndrome poco común (3).

Las manifestaciones orales más comúnmente reportadas se manifiestan como áreas erosivas en la encía, mucosa bucal y labial, periodontitis con sangrado espontáneo, queilitis angular, gingivitis descamativa, pérdida prematura de dientes, leucoqueratosis de labios, xerostomía, caries y halitosis (20). Esto hay que asociarlo a otros factores que pueden afectar negativamente el alcance y la gravedad de la enfermedad bucal que incluyen pobreza, desnutrición, hacinamiento, mala higiene bucal y falta de atención dental regular. Estos modificadores pueden regular las manifestaciones clínicas del SK, como ocurrió en el caso de una niña que presentó queilitis glandular en su labio inferior tras la exposición al sol, hallazgo que no había sido informado ni asociado a SK previamente (19).

8 CONSIDERACIONES FINALES

Nuestros hallazgos respecto al vínculo entre la lesión genética y la expresión fenotípica oral en pacientes con EB nos indican que, existen patrones predecibles de afectación oral que pueden ser deducidos mediante el conocimiento de los genes mutados implicados, y por tanto de las proteínas alteradas o ausentes en la unión dermoepidérmica. En la mayoría de los casos se puede esperar que la gravedad de las manifestaciones orales empeore a medida que aumenta la profundidad de las ampollas en el tejido afectado, como suele suceder en los casos de EBD, quienes se ven mayormente comprometidos a nivel oral/perioral, luego siguiéndole la EBU, y por último los pacientes con EBS y SK, donde la morbilidad oral acostumbra a ser más limitada.

Los pacientes con EBD desarrollan mayor cantidad de cicatrices tras la formación de ampollas, pudiendo presentar microstomía, anquiloglosia y obliteración del vestíbulo oral (sobre todo para EBDR), con el consiguiente aumento del riesgo cariogénico por dolor, acceso oral reducido, y dificultad para sostener el cepillo dental a causa de la fibrosis en la piel de sus manos. La predisposición al desarrollo de caries también existe para la EBU, con la diferencia que el compromiso de la arquitectura oral tras la formación de ampollas no suele ser significativo. Aquí, lo distintivo y patognomónico, es la formación de hipoplasias e hipomineralizaciones (localizadas o generalizadas) como resultado de la alteración molecular en cualquiera de los genes implicados, favoreciendo la acumulación de biofilm y predisponiendo el desarrollo de lesiones de caries. Por su parte, las manifestaciones clínicas orales de los subtipos EBS y SK no han sido tan documentadas, no obstante, su afectación oral suele ser más leve y la particular predisposición a desarrollar periodontitis que se ha documentado en pacientes con SK.

Además de la hipoplasia en la EBU, no existen otros signos patognomónicos orales en las distintas variantes de EB. Es preciso mencionar que el fenotipo oral en estos individuos muchas veces es influenciado por factores ambientales o secundarios, y no sólo por el genotipo, del que además solo se ha dilucidado una parte. El hallazgo de la correlación exacta entre genotipo-fenotipo oral sigue siendo una tarea compleja, más se han logrado esclarecer algunas asociaciones. La ejecución de nuevos estudios que evalúen estas relaciones ayudaría a avanzar no solo en la comprensión de la EB, sino que también en el papel de estos genes

con respecto a la morbilidad oral, y a determinar la nosología preferida de las condiciones de esta enfermedad que sigue siendo un tema de debate. Además, médicos y odontólogos debemos ser conscientes de las diferencias fenotípicas orales entre los subtipos para que las evaluaciones clínicas y los enfoques terapéuticos se adapten a las necesidades de esta población única y sean asertivos y resolutivos.

9 REFERENCIAS

1. Bubier JA, Sproule TJ, Alley LM, Webb CM, Fine JD, Roopenian DC, et al. A mouse model of generalized non-herlitz junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2010;130(7):1819–28. doi: 10.1038/jid.2010.46.
2. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:12. doi: 10.1007/s11825-019-00266-3.
3. Wright JT. Oral Manifestations in the Epidermolysis Bullosa Spectrum. *Dermatol Clin.* 2010;28(1):159–64. doi: 10.1016/j.det.2009.10.022.
4. Watkins J. Diagnosis, treatment and management of epidermolysis bullosa. *Br J Nurs.* 2016;25(8):428–31. doi: 10.12968/bjon.2016.25.8.428.
5. Laimer M, Prodingler C, Bauer JW. Hereditary epidermolysis bullosa. *J Ger Soc Dermatology.* 2015;13(11):1125–33. doi: 10.1111/ddg.12774.
6. Weinberg MA, Insler MS, Campen RB. Mucocutaneous features of autoimmune blistering diseases. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1997;84(5):517–34. doi: 10.1016/S1079-2104(97)90269-9.
7. Feijoo JF, Bugallo J, Limeres J, Peñarrocha D, Peñarrocha M, Diz P. Inherited epidermolysis bullosa An update and suggested dental care considerations. *G Ital di Dermatologia e Venereol.* 2011;142(9):1017–25. doi: 10.14219/jada.archive.2011.0321.
8. Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfenninger E. Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J Med Genet.* 2007;44(3):181–92. doi: 10.1136/jmg.2006.045302.
9. De Benedittis M, Petruzzi M, Favia G, Serpico R. Oro-dental manifestations in Hallopeau-Siemens-type recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(2):128–32. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01485.x.
10. Wright JT, Fine JD, Johnson LB, Steinmetz TT. Oral involvement of recessive dystrophic epidermolysis bullosa inversa. *Am J Med Genet.* 1993;47(8):1184–8. doi:

10.1002/ajmg.1320470811.

11. Umemoto H, Akiyama M, Domon T, Nomura T, Shinkuma S, Ito K, et al. Type VII collagen deficiency causes defective tooth enamel formation due to poor differentiation of ameloblasts. *Am J Pathol.* 2012;181(5):1659–71. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.07.018.
12. Wright JT, Hall KI, Deaton TG, Fine JD. Structural and compositional alteration of tooth enamel in hereditary epidermolysis bullosa. *Connect Tissue Res.* 1996;34(4):271–9. doi: 10.3109/03008209609005271.
13. Wright JT, Childens NK, Evans KL, Johnson LB, Fine JD. Salivary function of persons with hereditary epidermolysis bullosa. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(5):553–9. doi: 10.1016/0030-4220(91)90361-F.
14. Wright JT, Fine JD, Johnson LB. Oral soft tissues in hereditary epidermolysis bullosa. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(4):440–6. doi: 10.1016/0030-4220(91)90426-D.
15. Krämer SM, Serrano MC, Zillmann G, Gálvez P, Araya I, Yanine N, et al. Oral Health Care for Patients with Epidermolysis Bullosa - Best Clinical Practice Guidelines. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22:1–35. doi: 10.1111/j.1365-263X.2012.01247.x.
16. Almaani N, Liu L, Dopping-Hepenstal PJC, Lovell PA, Lai-Cheong JE, Graham RM, et al. Autosomal dominant junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):1094–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08977.x.
17. Gostyńska KB, Yuen WY, Pasmooij AMG, Stellingsma C, Pas HH, Lemmink H, et al. Carriers with functional null mutations in LAMA3 have localized enamel abnormalities due to haploinsufficiency. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(1):94–9. doi: 10.1038/ejhg.2016.136.
18. Asaka T, Akiyama M, Domon T, Nishie W, Natsuga K, Fujita Y, et al. Type XVII collagen is a key player in tooth enamel formation. *Am J Pathol.* 2009;174(1):91–100. doi: 10.2353/ajpath.2009.080573.
19. Krishna C V., Parmar N V., Has C. Kindler syndrome with severe mucosal

involvement in childhood. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(3):340–3. doi: 10.1111/ced.12293.

20. Barbosa NM, Visioli F, Martins MD, Martins MAT, Munerato MC. Oral manifestations in Kindler syndrome: case report and discussion of literature findings. *Spec Care Dent.* 2016;36(4):223–30. doi: 10.1111/scd.12165.