

## Lesiones ampollares en miembros inferiores

### *Bullous lesions in lower limbs*

**Cristina Díaz-Jave,<sup>1</sup> Florencio Cortez-Franco,<sup>2</sup> Dina Carayhua-Pérez,<sup>3</sup> Alberto Jiménez-Tintaya,<sup>1</sup> Angélica Rivera-Sullca,<sup>1</sup> Johan Núñez-Torres<sup>1</sup>**

### RESUMEN DE HISTÓRIA CLÍNICA

Paciente varón de 73 años de edad, chofer, natural de La Libertad, procedente del Callao, con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) en tratamiento irregular. Niega alergia a medicamentos. Acude al servicio de dermatología con tiempo de enfermedad de un año, caracterizada por presentar lesiones ampollares y eritema a nivel de miembro inferior izquierdo. Dos meses después, comienza a presentar estas mismas lesiones en el miembro inferior derecho, motivo por el cual acude al servicio de endocrinología, donde diagnostican celulitis e indican medicación con ciprofloxacino por una semana, con lo que las lesiones remiten parcialmente. Posteriormente, se agrega prurito de moderada intensidad en ambas piernas y las lesiones ampollares se localizan en ambas piernas acompañadas de fragilidad cutánea ante un mínimo traumatismo.

Al examen clínico preferencial se encuentra una placa eritematosa hiperpigmentada de bordes irregulares y bien definidos, con zonas alopecicas, en cara anterior de ambas piernas, además de onicodistrofia (Figura 1).

Además, se evidencia ampollas de aproximadamente 2 cm con lesiones tipo milio, acompañadas por costras y huellas de rascado (Figura 2).

### Exámenes auxiliares

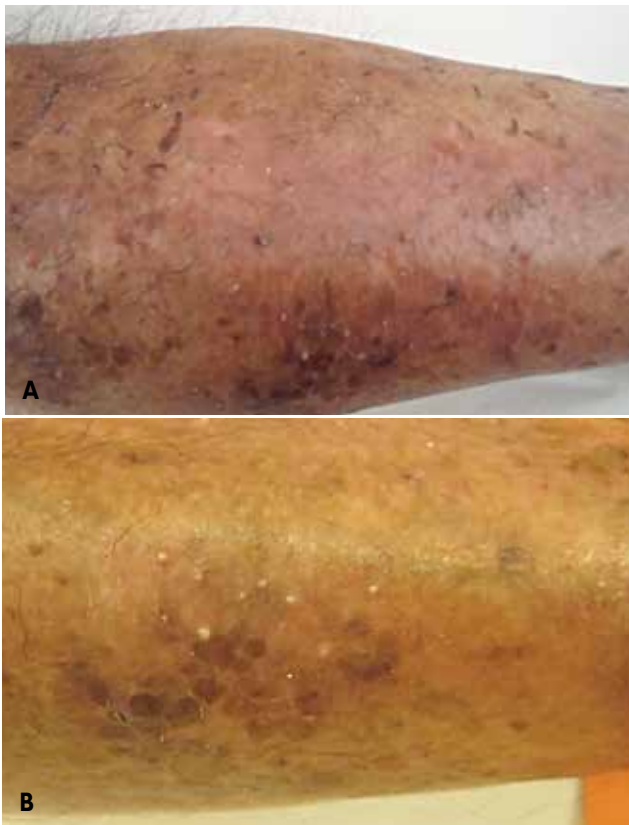
Hemograma: leucocitos, 9 900; abastoados, 1%; segmentados, 67%; eosinófilos, 1%; plaquetas, 180 000/mm<sup>3</sup>. Hemoglobina, 13 g/dL.

Glucosa, 130 mg/dL; urea, 30 mg/dL; creatinina, 1 mg/dL.



**Figura 1.** Placa eritematosa de bordes irregulares con zonas hiperpigmentadas, en cara anterior de ambas piernas.

1. Médico residente de Dermatología del Hospital Nacional Daniel A. Carrión, Callao, Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.  
2. Médico dermatólogo. Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Daniel A Carrión. Callao, Perú.  
3. Médico anatomopatólogo. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Callao, Perú.



**Figura 2.** A) Placa eritematosa y lesiones costrosas en cara anterior de pierna izquierda. B) Lesiones ampollares y pápulas blanquecinas puntiformes (milio) en cara anterior de pierna derecha.

Perfil hepático: aspartato aminotransferasa (AST), 35; alanina aminotransferasa (AST) 33; bilirrubina total, 0,9 mg/dL; bilirrubina directa, 0,6 mg/dL; bilirrubina indirecta, 0,3 mg/dL; fosfatasa alcalina, 180 mg/dL; proteínas totales, 7,5 g/dL; albúmina, 3,5 g/dL; globulina, 3 g/dL.

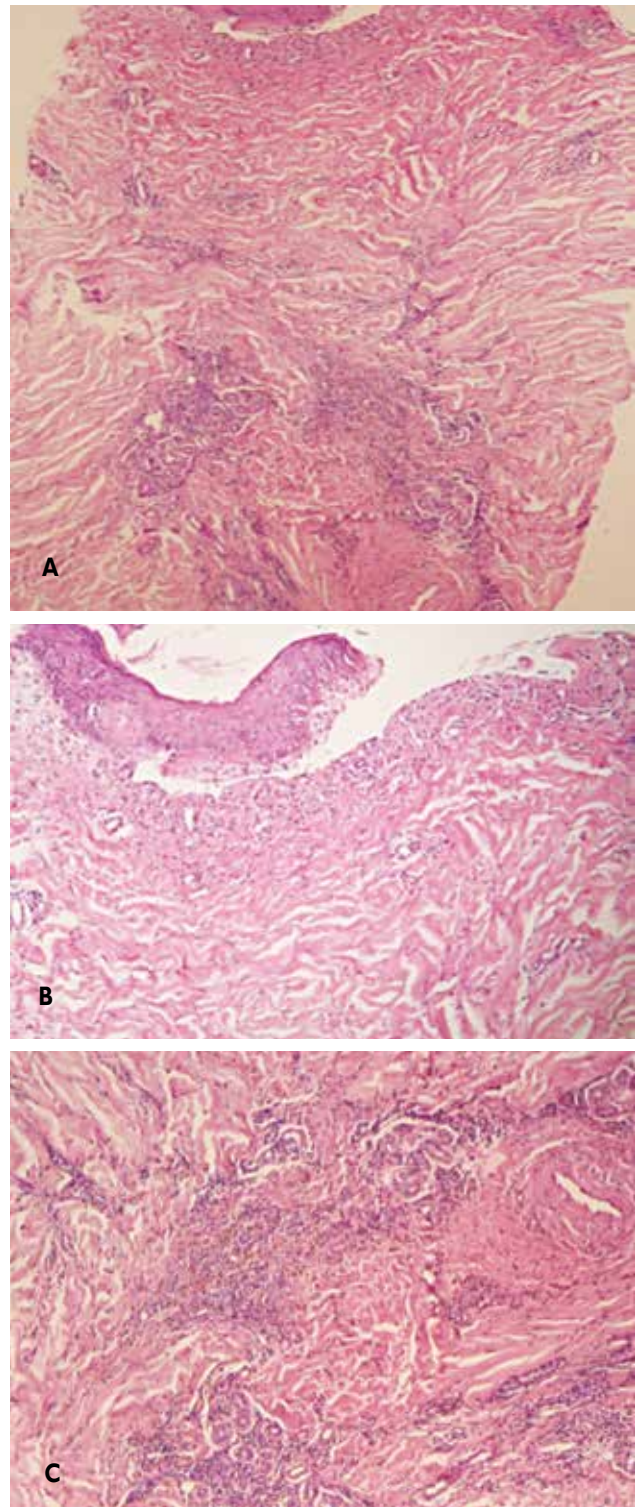
Tiempo de protrombina, 12,5 s; índice internacional normalizado (INR), 1.

Velocidad de sedimentación globular (VSG), 15 mm/h; proteína C reactiva (PCR), 0,5 mg/dL.

Examen de orina completa: leucocitos 0-2 /campo, no hematíes, no gérmenes.

Examen directo y cultivo de hongos (uña de los pies): *Trichophyton rubrum*.

Estudio anatomopatológico. Se evidencia separación de la unión dermoepidérmica (ampolla subepidérmica) con escaso infiltrado linfocitario en la dermis superior. En la dermis profunda se observa un infiltrado linfocitario perivascular y perianexial con aumento del tejido fibroso y depósito de pigmento melánico (Figura 3).



**Figura 3.** A) Vista panorámica: separación de la unión dermoepidérmica, con escaso infiltrado linfocitario por debajo de esta. En la dermis profunda, mayor infiltrado linfocitario (hematoxilina-eosina). B) Ampolla subepidérmica con escaso infiltrado linfocitario, a nivel de dermis superficial (hematoxilina-eosina). C) En la dermis profunda, se evidencia un mayor infiltrado linfocitario, de localización predominantemente perivascular y perianexial, y aumento del tracto fibroso y depósito de melanina (hematoxilina-eosina).

## DISCUSIÓN CLINICOHISTOPATOLÓGICA

Por la presencia de una placa eritematosa de bordes definidos, lesiones ampollares, pápulas pequeñas blanquecinas tipo milio en ambos miembros inferiores, asociado a prurito intenso y con el antecedente de DM-2, en tratamiento irregular, se plantearon los siguientes diagnósticos: necrobiosis lipoídica, epidermólisis bulosa distrófica pruriginosa pretibial, porfiria cutánea tarda, liquen plano penfigoide y liquen plano ampollar.

### Necrobiosis lipoídica

Se trata de una dermatitis crónica de causa desconocida y multifactorial, en donde aproximadamente el 65% de los pacientes que la padecen tienen DM, y se presenta con mayor frecuencia en pacientes con DM-1.<sup>1,2</sup>

Del total de los pacientes con necrobiosis lipoídica, de 7% a 30% tienen DM-2.<sup>3</sup> Sin embargo, solo de 0,3 a 0,7% de los pacientes con DM la desarrollan.<sup>4</sup> La edad promedio de presentación es de 30 años en pacientes con DM y de 41 en no diabéticos.<sup>3</sup> Las piernas, particularmente la zona pretibial, es el lugar más comúnmente afectado,<sup>3</sup> aunque las lesiones pueden aparecer en otras partes del cuerpo. Las lesiones en su mayoría suelen ser múltiples,<sup>1,4</sup> y clínicamente son pápulas eritematosas y/o placas amarillo-café bien circunscritas, con un centro atrófico. Los bordes son elevados, bien limitados. En la histopatología, se evidencia afección de todo el espesor de la dermis, que frecuentemente puede llegar hasta el tejido celular subcutáneo; se observa un infiltrado inflamatorio celular mixto perivascular e intersticial en la dermis; el sello distintivo es la presencia del granuloma necrobiótico en empalizada, presente en la dermis profunda.<sup>1,3</sup>

Por lo anteriormente descrito, según las características clínicas e histopatológicas que no concuerdan con el cuadro clínico presentado, se descarta esta patología.

### Porfiria cutánea tarda

Es la más frecuente de todas las porfirias<sup>5</sup> y se produce por deficiencia de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa que conlleva a una acumulación de uroporfirinógeno I y III,<sup>5,6</sup> causantes de la fotosensibilidad cutánea que desencadena el cuadro ampollar característico, y en otros órganos, especialmente el hígado,<sup>6</sup> conduce a variadas manifestaciones. Entre los factores desencadenantes de la porfiria cutánea tarda, se encuentran en mayor frecuencia el alcoholismo crónico, los estrógenos, los hidrocarburos halogenados, el hierro, la diabetes mellitus, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C<sup>5</sup>. Es frecuente en la edad media de la vida.

**Tabla 1.** Clasificación de las epidermólisis ampollas (EA).

- ▲ EA simple (EAS)
  - Superficiales
    - EAS acantolítica letal
    - Síndrome de displasia ectodérmica-fragilidad cutánea
    - EAS superficial
  - Basales
    - EAS localizada
    - EAS Downing-Meara o herpetiforme
    - EAS generalizada (otras no Dowling-Meara)
    - EAS con pigmentación moteada
    - EAS con distrofia muscular
    - EAS con atresia pilórica
    - EAS autosómica recesiva
    - EAS de Onga
    - EAS circinada migratoria
- ▲ EA junturales (EAJ)
  - Tipo Herlitz
  - Tipo no-Herlitz
    - EAJ tipo no Herlitz localizada
    - EAJ con atresia pilórica
    - EAJ inversa
    - EAJ de aparición tardía
    - Síndrome laringo-óculo-cutáneo
- ▲ EA distróficas (EAD)
  - Recesivas (EADR)
    - EADR generalizada grave
    - EADR generalizada (otras no grave)
    - EADR inversa
    - EADR pretibial
    - EADR pruriginosa
    - EADR centripeta
    - EADR tipo dermólisis del recién nacido
  - Dominantes (EADD)
    - EADD generalizada
    - EADD acral
    - EADD pretibial
    - EADD pruriginosa
    - EADD con distrofia ungueal solo
    - EADD tipo dermólisis del recién nacido
- ▲ EA mixtas
  - Síndrome de Kindler



La lesión característica de la porfiria cutánea tarda en la piel es la aparición de ampollas en las áreas expuestas al sol, que se rompen fácilmente y dejan costras, que curan lentamente y pueden infectarse, atrofia y cicatrices.<sup>6,7</sup> Son también características la hiperpigmentación cutánea y la hipertrichosis periorbitaria. Es típica la fragilidad de la piel y a veces de las uñas. La porfiria cutánea tarda se asocia siempre con una alteración hepática, traducida en una elevación de las enzimas hepáticas (ALT, AST y gamma-glutamil transpeptidasa o GGT)<sup>7</sup>. En cuanto a la histopatología se evidencia una ampolla subepidérmica en donde las papilas dérmicas adyacentes tiene una apariencia en festoneado.

De acuerdo con lo descrito anteriormente, se descartaría esta enfermedad en el paciente, ya que, si bien es cierto algunas de las características clínicas eran similares, no existía alteración en la bioquímica hepática y, además, la histopatología no concordaba del todo con el caso clínico presentado.

### Liquen plano penfigoide y liquen plano ampollar

La presencia de ampollas en el liquen plano (LP) es rara. Se han descrito dos tipos clinicohistológicos: LP penfigoide y LP ampollar.

En el LP penfigoide se pueden ver simultáneamente lesiones liquenoides típicas y ampollas tensas en piel sana y sobre lesiones de LP clásico, semejantes a las del penfigoide ampollar<sup>8</sup>. Epidemiológicamente se observa una mayor frecuencia en el sexo masculino y se localiza preferentemente en la zona distal de las extremidades. La histopatología muestra separación de la unión dermoepidérmica y por inmunofluorescencia directa se detectan depósitos de IgG y C3 localizados en la lámina lúcida.<sup>8-10</sup>

En cambio, en el LP ampollar la formación de ampollas se produce solo sobre lesiones de liquen plano con intensa inflamación, debido a una degeneración vacuolar de la membrana basal.<sup>10</sup> Pueden surgir de forma repentina en una erupción aguda de LP y por lo general se asocia a prurito intenso. Si se afecta la boca y los labios pueden producir úlceras crónicas muy dolorosas.<sup>8,10</sup> Desde el punto de vista histopatológico, se observan cambios típicos de LP junto a separación de la unión dermoepidérmica.<sup>8,10</sup> Los estudios de inmunofluorescencia son negativos. La duración de esta variante clínica no difiere de la del LP clásico.

Entonces, por lo dicho anteriormente, se descartan ambas patologías, ya que clínicamente el paciente no presentaba ampollas tensas en piel sana ni lesiones tipo liquen plano, ni hallazgos compatibles en la histopatología.

### Epidermolísis bulosa distrófica pruriginosa pretibial

Las epidermolísis bulosas constituyen un grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por una fragilidad excesiva de la piel a las fuerzas de fricción, que resultan en la formación de ampollas al mínimo traumatismo o roce.<sup>11,12</sup> Se clasifican en hereditarias y adquiridas. Dentro del grupo de las hereditarias, según la localización de la ampolla en la biopsia de piel, se clasifican en simples (epidermolíticas), junturales (de la unión) y distróficas (dermolíticas).<sup>12</sup> Tabla 1.

Las epidermolísis bulosas distróficas (EBD) se clasifican en dominantes y recesivas. Las recesivas son las más graves, ya que se presentan desde el nacimiento o inmediatamente posterior a este, con lesiones ampollares acompañadas de áreas extensas de piel desnuda.<sup>13,14</sup> A su vez, la EBD presenta diferentes variantes, como la tipo pruriginosa y la pretibial (Tabla 1), aunque la mayoría de los autores las consideran parte de la misma entidad,<sup>12-14</sup> debido a que la variante pruriginosa se caracteriza por el prurito intenso en la zona afectada y su localización principal es la región pretibial.<sup>12</sup>

En cuanto a la etiología de la EBD, se debe a mutaciones en el gen COL7A1,<sup>15,16</sup> situado en el cromosoma 3p21, responsable de la formación del colágeno tipo VII, que dan como resultado una alteración en la formación y/o función de las fibrillas de anclaje<sup>16-18</sup> (cuyo componente principal es el colágeno tipo VII), con lo que da lugar a la formación de una ampolla subepidérmica, característica de las EBD.

Entonces, la EBD pruriginosa pretibial es una enfermedad genética mecanoampollosa, variante rara de las EBD, caracterizada por prurito intenso, asociado a lesiones nodulares, liquenificadas, algunas similares al prurigo, con vesículas, ocasionadas por traumatismos locales, que al desaparecer dejan lesiones cicatriciales, milio y excoriaciones.<sup>19,20</sup> Algunas veces se pueden ver afectadas las mucosas, y las uñas son a menudo distróficas.

Pueden aparecer en la niñez o posterior a esta, la edad más frecuente es entre los 3 y 24 años de edad.<sup>13,14</sup>

En la histopatología, se observa una ampolla subepidérmica, con escaso infiltrado inflamatorio en la dermis superficial, y se puede encontrar quistes de milio.<sup>13,19</sup> Sin embargo, para confirmar el diagnóstico, se requiere de técnicas de microscopía electrónica que evidencien exactamente el nivel de la separación dermoepidérmica.<sup>13,19,20</sup>

## DIAGNÓSTICO

Por todo lo anterior, si se tiene en cuenta las características clínicas, exámenes auxiliares y la histopatología, se concluye que el caso clínico correspondía a una EBD pruriginosa pretibial.

## COMENTARIO

La EBD pruriginosa pretibial, en Perú, es una enfermedad poco frecuente o subdiagnosticada, ya que plantea dificultades diagnósticas con otras enfermedades ampollares con clínica e histopatología similar. Además, es más infrecuente encontrar esta enfermedad en un paciente adulto mayor, como en el presente caso. Para el diagnóstico de esta patología, es necesario el uso de técnicas de inmunofluorescencia especiales, que no se realizan actualmente en el país, y la microscopía electrónica.

En cuanto a la terapéutica, no existe hasta el momento ningún tratamiento del todo efectivo, aun solo se ha conseguido aliviar parcialmente el prurito, se trata de ofrecer a los pacientes una mejor calidad de vida, aunque los nuevos tratamientos genéticos se muestran alentadores.

Finalmente, es importante recalcar la obligación de los dermatólogos de conocer las características clínicas e histopatológicas distintivas de las enfermedades ampollares, para el diagnóstico y el tratamiento oportunos de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stride A, Lambert P, Burden AC, Mansell P, Page S, Hattersley AT. Necrobiosis lipoidica is a clinical feature of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*. 2002; 25(7):1249-1250.
2. Rodríguez ED, García L, Saeb M, Orozco R. Prevalencia de la necrobiosis lipoidica en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. *Dermatología Rev Mex*. 2011;55(4):195-199.
3. Martínez Estrada V, Villanueva Otamendi A, González González M, Maya Aranda SE, Yoseff Ríos H. Necrobiosis lipoidica: Comunicación de dos casos. *Revista Cent Dermatol Pascua*. 2011;20(3):113-117.

4. Kukreja T, Petersen J. Thalidomide for the treatment of refractory necrobiosis lipoidica. *Arch Dermatol*. 2006;142:21-22.
5. Vieira FMJ, Martins JEC. Porfiria cutanea tardia. *An Bras Dermatol*. 2006; 81(6):569-580.
6. Chan C-C, Lin S-J. Porphyria cutanea tarda. *N Engl J Med*. 2011;365:1128.
7. Iribas JL, Weidmann J, Reyes MA, Korol V, Coronica M, Sixto M, Albertengo A. Porfiria cutánea tardía, reporte de 5 casos. *Rev Argent Dermatol*. 2008;89: 45-52.
8. Campos-Domínguez M, Silvente C, de la Cueva P, González-Carrascosa M, Lecona M, Suárez S, Lázaro P. Liquen plano penfigoide eritrodérmico. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97(9):583-586.
9. Sánchez-Saldaña L, Cabanillas-Becerra JJ, Ponce-Rodríguez MS, Salluca A. Liquen plano. *Dermatol Peru*. 2011;21:27-44.
10. Shiohara T, Kono Y. Liquen plano y dermatosis liquenoide. En: *Bologna, Jorizzo, Rapini. Dermatología*. Madrid: Elsevier; 2004. p. 175-198.
11. Silva de Souza MJ, Avelar Pires CA, de Sousa Vieira KK, de Miranda MFR, Aben-Athar Unger D. Epidermolise bolhosa distrofica pruriginosa. Relato de caso. *An Bras Dermatol*. 2005;80(Supl 3):S370-S372.
12. Hernández-Martín A, Torreló A. Epidermolisis ampollas hereditarias: del diagnóstico a la realidad. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:495-505.
13. Pereda O, Leyva M, De La Cruz S, Ramos C, Rodríguez S, Quijano E. Epidermolisis bulosa pruriginosa: comunicación de una serie de casos. *Folia Dermatol Perú*. 2009;20:71-75.
14. Das JK, Sengupta S, Gangopadhyay AK. Epidermolysis bullosa pruriginosa-report of three cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(2):109-111.
15. Almaani N, Liu L, Harrison N, Tanaka A, Laicheong J, Mellerio JE, et al. New glycine substitution mutations in type VII collagen underlying epidermolysis bullosa pruriginosa but the phenotype is not explained by a common polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 gene promoter. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):6-11.
16. Broekaert SM, Knauss-Scherwitz E, Biederman T, Metzler G, Has C, Kohlhaase J, et al. Epidermolysis bullosa pruriginosa due to a glycine substitution mutation in the COL7A1-gene. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:556-557.
17. Rizzo C, Anandasabapathy N, Walters R, Rosenman K, Kamino H, Prystowsky S, et al. Pretibial epidermolysis bullosa. *Dermatol Online J*. 2008;14(10):26.
18. Lee HS, Park K, Son SJ, Song KY, Kim SE. Pretibial epidermolysis bullosa: is this case a new subtype with loss of types IV and VII collagen? *Int J Dermatol*. 2009;48:879-881.
19. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, 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.
20. Burgeson RE. Type VII collagen, anchoring fibrils, and epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 1993;101:252-255.

Correspondencia: Cristina Díaz Jave  
crismia17@hotmail.com

Fecha de recepción: 6 de febrero de 2013.  
Fecha de aceptación: 13 de febrero de 2013.

# RESPUESTAS

## TEST DE AUTOEVALUACIÓN 29 *Dermatol Peru* 2012;22(2)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
c	a	e	d	d	d	a	c	b	e	b	e	d	e	b	e	d	c	b	a	b	d	b	b	d
26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
a	c	a	a	b	d	e	b	d	e	b	e	c	a	d	e	c	b	a	a	c	d	d	a	c