



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

**EPIDERMÓLISE BOLHOSA HEREDITÁRIA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Vanessa Lys Simas Yamakawa Boeira

**Salvador – Bahia
Junho de 2012**

C871 Boeira, Vanessa Lys Simas Yamakawa
Epidermólise Bolhosa Hereditária:
Uma Revisão de Literatura. – Salvador, 2012.

45 f.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Ivonise Follador

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) –

Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da
Bahia, 2012.

1.Medicina. 2.Epidermólise bolhosa. 3. manifestações clínicas.
4.Alterações moleculares. 5.Alterações genéticas. 6 Tratamento.
I.Boeira, Vanessa Lys Simas Yamakawa. II. Universidade
Federal da Bahia. III. Título.

CDU:616-083:173.4



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



EPIDERMÓLISE BOLHOSA HEREDITÁRIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Vanessa Lys Simas Yamakawa Boeira

Professor- orientador: Profa. Dra. Ivonise Follador

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador – Bahia
Junho de 2012

Monografia: **Epidermólise Bolhosa Hereditária: Uma Revisão De Literatura**

Vanessa Lys Simas Yamakawa Boeira
Professora- orientadora: Ivonise Follador
Co-orientadora: Vitória Regina Pedreira de Almeida Rêgo

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Prof^a. Dr^a Ivonise Follador (Presidente), Coordenadora e Médica Preceptora do Programa de Residência Médica do Serviço de Dermatologia do Complexo HUPES/UFBa
- Prof^a. MSc. Vitória Regina Pedreira de Almeida Rêgo, Professora Assistente da UFBA e Chefe do Serviço de Dermatologia do Complexo HUPES/UFBa
- Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira, Médica Preceptora do Programa de Residência Médica do Serviço de Dermatologia do Complexo HUPES/UFBa

Salvador – Bahia
Junho de 2012

Ao meu pai pelo apoio e pelo exemplo
Á minha mãe pela dedicação incondicional
Á mãe Ina pelo carinho
Aos meus irmãos pelo companheirismo

“Se não houver frutos valeu a beleza das flores. Se não houver flores, valeu a sombra das folhas. Se não houver folhas valeu a intenção da semente.”

Henfil

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Ultraestrutura da zona de membrana basal e proteínas envolvidas na EB	Página 7
Figura 2	Histopatologia da EB Simples	Página 11
Figura 3	Histopatologia da EB Juncional	Página 12
Figura 4	Histopatologia da EB Distrófica	Página 12
Figura 5	Bolhas em mãos e plantas dos pés de paciente com EBS leve.	Página 14
Figura 6	Lesões no dorso da mão em paciente com EBS subtipo de Köebner.	Página 14
Figura 7	Hiperqueratose palmar em paciente com subtipo Dowling-Meara.	Página 14
Figura 8	Hiperqueratose gengival em paciente EBS Dowling-Meara.	Página 15
Figura 9	EB Juncional subtipo Herlitz	Página 16
Figura 10	EB Juncional subtipo não-letal	Página 16
Figura 11	EB Juncional forma atrófica benigna	Página 17
Figura 12	Milia em paciente com EB Distrófica	Página 18
Figura 13	EB Distrófica Dominante	Página 18
Figura 14	EB Distrófica forma recessiva severa	Página 19
Figura 15	Pseudosindactilia em paciente com EB Distrófica recessiva	Página 19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação da Epidermólise Bolhosa Hereditária	Página 8
Tabela 2	Nível de Clivagem dos subtipos de Epidermólise Bolhosa Hereditária	Página 10

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EB	Epidermólise Bolhosa
EBJ	Epidermólise Bolhosa Juncional
EBS	Epidermólise Bolhosa Simples
EBD	Epidermólise Bolhosa Distrófica
PubMed	<i>Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
Scielo	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
RIMA	Rede Informática de Medicina Avançada
EBS-DM	Epidermólise Bolhosa Simples subtipo Dowling-Meara
JEB-H	Epidermólise Bolhosa Juncional de Herlitz
JEB-nH	Epidermólise Bolhosa Juncional não- Herlitz
DDEB/EBDD	Epidermólise Bolhosa Distrófica Dominante
RDEB-HS/EBDR-HS	Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva descrita por Hallopeau-Siemens
SK	Síndrome de Kindler
ME	Microscopia Eletrônica
EBDD	Epidermólise Bolhosa Distrófica Dominante
EBDR	Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva
CEC	Carcinoma Espinocelular
CBC	Carcinoma Basocelular
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i> (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia)

LISTA DE SÍMBOLOS

α Alfa

β Beta

SUMÁRIO

1. Resumo.....	Página 2
2. Abstract.....	Página 3
3. Introdução.....	Página 4
4. Objetivo	Página 6
5. Materiais e Métodos.....	Página 7
6. Revisão de literatura	Página 8
6.1. Definição	Página 8
6.2. Classificação	Página 8
6.3. Epidemiologia	Página 11
6.4. Diagnóstico	Página 12
6.5. Epidermólise Bolhosa Simples	Página 13
6.6. Epidermólise Bolhosa Juncional	Página 14
6.7. Epidermólise Bolhosa Distrófica	Página 18
6.8. Manifestações Clínicas	Página 20
6.9. Qualidade de Vida	Página 24
6.10. Tratamento	Página 24
7. Conclusão	Página 26
8. Referências Bibliográficas	Página 27

1. Resumo

Boeira, VLSY. **Epidermólise Bolhosa Hereditária: Uma Revisão de Literatura**. Salvador; 2012. Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Epidermólise Bolhosa (EB) compreende um grupo heterogêneo de desordens hereditárias que têm em comum a fragilidade epitelial. A pele, e em alguns casos a mucosa, desenvolvem bolhas e/ou erosões após fricção ou trauma mínimo. Deve-se suspeitar de Epidermólise Bolhosa Hereditária em crianças que apresentam história de bolha e erosões recorrentes, ou neonatos que apresentam bolhas e erosões na ausência de outra explicação plausível. Este estudo tem por objetivo revisar os aspectos mais relevantes sobre a epidermólise bolhosa hereditária dos seus três principais tipos: EB simples, EB juncional e EB distrófica presentes na literatura, abordando as manifestações clínicas, alterações genéticas e moleculares, novas estratégias terapêuticas e as perspectivas futuras para o tratamento destes pacientes.

Palavras chave: Epidermólise Bolhosa Hereditária, Epidermólise Bolhosa Congênita, Epidermólise Bolhosa Simples, Epidermólise Bolhosa Juncional, Epidermólise Bolhosa Distrófica, Epidermólise Bolhosa e Complicações, Epidermólise Bolhosa e Tratamento.

2. Abstract

Boeira, VLSY. [**Inherited Epidermolysis Bullosa: A Review of the Literature**]. Salvador; 2012. Work for completion of course of medicine at the Faculdade de Medicina da Bahia of Universidade Federal da Bahia.

Epidermolysis Bullosa (EB) comprises a heterogeneous group of inherited disorders that have in common the epithelial fragility. Skin, and in some cases the mucosa, develops blisters and/or erosions after friction or trauma. Epidermolysis Bullosa Hereditaria should be suspected in children who have history of recurrent blistering or erosions, or neonates who have blisters and erosions in the absence of any other plausible explanation. This study aims to review the most important aspects about Epidermolysis Bullosa Hereditaria of its three main types: EB Simplex, Junctional EB, and Dystrophic EB present in literature, addressing the clinical manifestations, molecular and genetic changes, new therapeutic strategies and future prospects for the treatment of these patients.

Keywords: Inherited Epidermolysis Bullosa, Congenital Epidermolysis Bullosa, Epidermolysis Bullosa Simplex, Junctional Epidermolysis Bullosa, Dystrophic Epidermolysis Bullosa, Epidermolysis Bullosa and Complications, Epidermolysis Bullosa and Treatment.

3. Introdução

Epidermólise bolhosa (EB) é um grupo de desordens da pele caracterizado pela formação de bolhas após trauma mínimo.¹ Existem três tipos principais de EB classificados de acordo com o nível histológico de formação da bolha: EB simples, EB juncional e EB distrófica, além da inclusão de um quarto grupo (Síndrome de Kindler) após o terceiro consenso de EB.² Estes três grupos principais são subdivididos de acordo com o padrão de herança, morfologia das lesões, distribuição do envolvimento, nível de clivagem e mutação envolvida.²

A epidermólise bolhosa congênita é uma doença rara, porém de grande impacto na vida do paciente e de sua família, seja devido a dor física, ao sofrimento emocional ou impacto econômico.³

Não há dados epidemiológicos sobre a frequência da doença no Brasil. Nos Estados Unidos, estima-se a ocorrência de 50 casos de epidermólise bolhosa por 1.000.000 nascidos vivos, sendo 92% deles da forma EB simples, 5% da forma EB distrófica, 1% da forma EB juncional e 2% não classificados.⁴

A apresentação da epidermólise bolhosa varia de acordo com o tipo da doença, devendo-se suspeitar clinicamente de EB em pacientes que apresentam desde a infância formação de bolhas após traumas mínimos. O diagnóstico de certeza, no entanto, só pode ser feito através de biópsia cutânea e exame de imunofluorescência ou microscopia eletrônica, sendo este último o padrão ouro no diagnóstico.⁵

Epidermólise bolhosa simples, na classificação mais recente, refere-se ao grupo de doenças hereditárias causadas pela formação de bolhas dentro da epiderme. Clinicamente se manifesta pela formação de bolhas usualmente após fricção mecânica e trauma. Distrofia ungueal, alopecia e envolvimento de mucosas podem ocorrer, principalmente, nas formas mais severas.⁶ A herança é autossômica dominante, contudo já foram documentados casos mais raros de herança autossômica recessiva.⁶ Na maioria dos pacientes pode-se observar a formação de proteínas de filamento intermediário anômalas, conseqüente a mutação de genes que as codificam.⁷

A epidermólise bolhosa juncional (EBJ) é uma desordem autossômica recessiva, caracterizada pela separação da lâmina lúcida, ao nível da junção dermo-epidérmica. Já foram documentadas mutações envolvendo a laminina 5 (LAM5), colágeno tipo VII e alterações na integrina $\alpha 6\beta 4$.⁷ Frequentemente ocorrem desordens relacionadas à mucosa

oral⁸, alopecia⁹ e anoníquia¹⁰. Ainda há relatos na literatura que relacionam a EBJ com atresia pilórica, uma combinação letal que leva à morte dentro de pouco tempo.¹¹ Outro agravo importante que pode acometer estes pacientes é o carcinoma escamocelular.¹²

A epidermólise bolhosa distrófica (EBD) pode associar-se a herança autossômica dominante ou recessiva, a depender do subtipo. Ela decorre da mutação no gene que codifica o colágeno tipo VII, ocasionando defeito na ancoragem de fibrilas e consequentemente separação da lâmina sub-basal.⁷ A EBD recessiva constitui o subtipo mais agressivo, a pele torna-se atrófica e as constantes agressões levam a deformidades de mãos e pés.¹³

O tratamento da epidermólise bolhosa geralmente é de suporte, a utilização de gazes esterilizadas, antibióticos, nutrição adequada e analgésicos têm sido os principais pilares da terapêutica.¹⁴ A descoberta das moléculas envolvidas em cada subtipo de epidermólise bolhosa possibilita que novas medidas terapêuticas sejam elaboradas, possibilitando tratamentos futuros para melhor qualidade de vida destes pacientes. As novas perspectivas terapêuticas incluem a engenharia genética aplicada a pele¹⁵, o uso de células-tronco.¹⁶

4. Objetivo

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre aspectos mais relevantes em epidermólise bolhosa congênita/ hereditária presentes na literatura, abordando: manifestações clínicas, alterações genéticas e moleculares dos seus três principais tipos: EB simples, EB juncional e EB distrófica; novas estratégias terapêuticas que estão sendo desenvolvidas e as perspectivas futuras para o tratamento dos pacientes.

5. Materiais e Métodos

A revisão literária incluiu apenas artigos originais, relatos de casos e revisões sistemáticas, publicados entre os anos de 1999 e 2012.

Foram considerados os periódicos indexados nas seguintes bases de dados: PubMed (*Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e RIMA (Rede Informática de Medicina Avançada).

Os descritores utilizados para a busca de artigos foram: “epidermólise bolhosa congênita”; “epidermólise bolhosa hereditária”; “epidermólise bolhosa simples”; “epidermólise bolhosa juncional”; “epidermólise bolhosa distrófica”; “epidermólise bolhosa complicações”; “epidermólise bolhosa tratamento”; “epidermolysis bullosa”; “congenital epidermolysis bullosa”; “inherited epidermolysis bullosa”; “simplex epidermolysis bullosa”; “junctional epidermolysis bullosa”; “dystrophic epidermolysis bullosa”; “epidermolysis bullosa pathohistology”; “epidermolysis bullosa clinical features”; “epidermolysis bullosa therapy”.

6. Revisão da Literatura

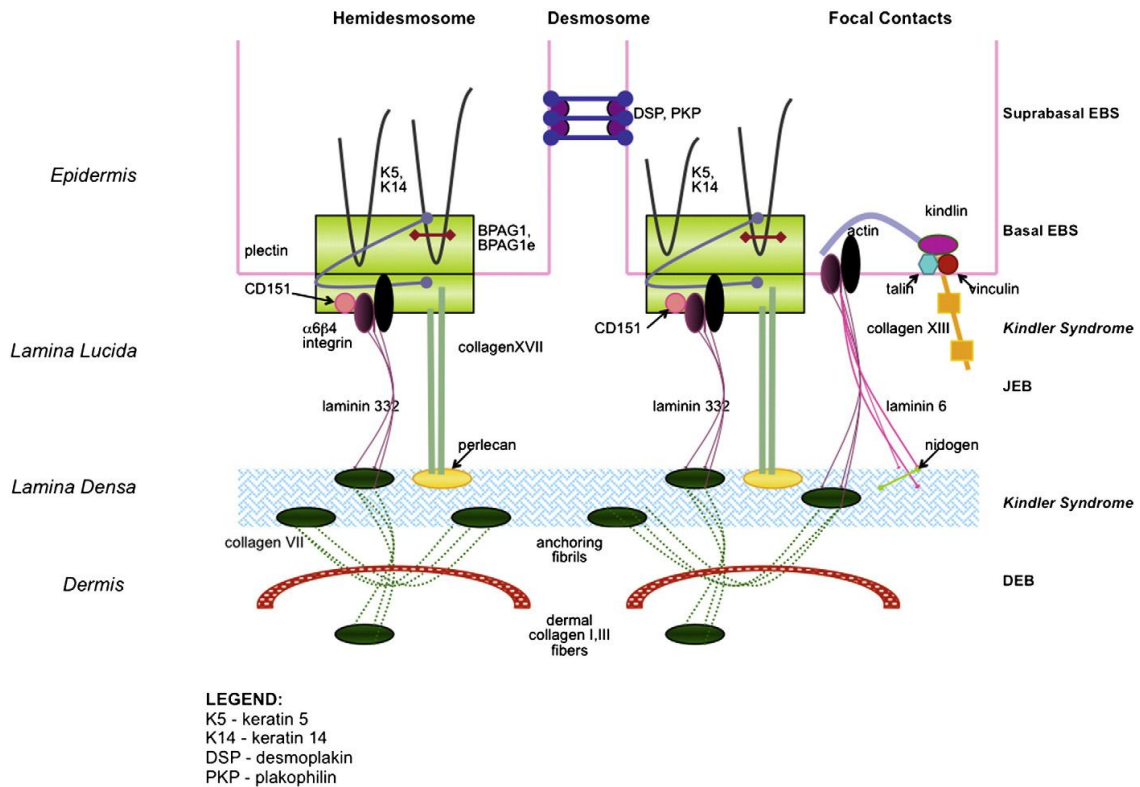
6.1. Definição

A epidermólise bolhosa congênita engloba mais de 30 doenças fenotípica e geneticamente diferentes, que têm em comum a presença de significativa fragilidade epitelial e de tecidos superficiais, mais notáveis na pele. O fator característico de todos os tipos de EB é a presença de bolhas ou erosões, resultado de qualquer trauma mínimo a esses tecidos.¹

6.2. Classificação

A classificação da EB baseia-se no nível de clivagem onde as bolhas se desenvolvem, bem como da combinação de aspectos clínicos, forma de herança, fatores genéticos e proteínas envolvidas.² Estudos recentes buscam a identificação e completa caracterização dos genes de todas as proteínas estruturais contidas na epiderme e na membrana basal que resultam nos tipos e subtipos de EB (figura 1).

Figura 1. Ultraestrutura da zona de membrana basal e proteínas envolvidas na EB



Fonte: http://www.netzwerk-eb.de/e14/e193/e249/index_eng.html

O conhecimento destes eventos moleculares pode resultar em um tratamento definitivo para este grupo de doenças, baseando-se na substituição e regulação gênica. A tabela 2 mostra

a classificação de epidermólise bolhosa de acordo com o novo critério diagnóstico para EB hereditária, desenvolvido no terceiro consenso internacional de diagnóstico e classificação de EB, evidenciando seus tipos principais e subtipos considerando a herança genética.²

Tabela 1. Classificação de EB Hereditária, de acordo com o terceiro consenso internacional de EB.

Major EB type	Mode of inheritance	EB subtype	Target protein(s)
EBS			
Sub-basal	AR	Lethal acantholytic EB	Desmoplakin
Basal	AR	Plakophilin deficiency	Plakophilin-1
	AD	EBS superficialis (EBSS)	?
	AD	EBS-localized (EBS-loc) ^a	K5, K14
	AD	EBS-Dowling-Meara (EBS-DM)	K5, K14
	AD	EBS-other generalized (EBS, gen-nonDM; EBS, gen-nDM) ^b	K5, K14
	AD	EBS with mottled pigmentation (EBS-MP)	K5
	AD	EBS-Ogna (EBS-Og)	Plectin
	AD	EBS-migratory circinate (EBS-Migr)	K5
	AR	EBS with muscular dystrophy (EBS-MD)	Plectin
	AR	EBS with pyloric atresia (EBS-PA)	Plectin, $\alpha6\beta4$ integrin
	AR	EBS-autosomal recessive (EBS-AR)	K14
	AR	EBS-autosomal recessive (new subtype) ¹³	BPAG1-e
JEB-Herlitz (JEB-H)	AR	...	Laminin-332
JEB-other (JEB-O)	AR	JEB-non-Herlitz, generalized (JEB-nH gen)	Laminin-332, type XVII collagen
		JEB-non-Herlitz, localized (JEB-nH loc)	Type XVII collagen
		JEB with pyloric atresia (JEB-PA)	$\alpha6\beta4$ integrin
		JEB-inversa (JEB-I)	Laminin-332
		JEB-late onset (JEB-Lo)	?
		LOC syndrome	Laminin-332, $\alpha3$ chain
DEB			
DDEB	AD	DDEB-generalized (DDEB-gen)	
RDEB	AR	DDEB-acral (DDEB-ac)	Type VII collagen
		DDEB-pretibial (DDEB-Pt)	
		DDEB-puriginosa (DDEB-Pr)	
		DDEB-nails only (DDEB-na)	
		DDEB-bullous dermolysis of the newborn (DDEB-BDN)	
		RDEB-generalized severe (RDEB-GS) ^c	Type VII collagen
		RDEB-generalized other (RDEB-O)	
		RDEB-inversa (RDEB-I)	
		RDEB-pretibial (RDEB-Pt)	
		RDEB-pruniginosa (RDEB-Pr)	
		RDEB-centripetalis (RDEB-Ce)	
		RDEB-bullous dermolysis of the newborn (RDEB-BDN)	
Kindler syndrome	AR	...	Kindlin-1

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; DEB, dystrophic epidermolysis bullosa; DDEB, dominant dystrophic epidermolysis bullosa; RDEB, recessive dystrophic epidermolysis bullosa; JEB, junctional epidermolysis bullosa.

Adapted from Fine et al.¹

^a Previously EBS, Weber-Cockayne.

^b Includes those previously classified as EBS-Koebner.

^c Previously RDEB-Hallopeau Siemens; also referred to as RDEB-sev gen.

Fonte: 8.Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA. 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; 58:931-50

O terceiro consenso de diagnóstico e classificação da EB congênita acrescentou ao seu antecessor duas alterações importantes: a subdivisão dos pacientes de EBS em subtipos basal e suprabasal, e a adição de um quarto tipo principal de EB, a Síndrome de Kindler, antes considerada uma poiquilodermia fotossensível.¹⁷

A Síndrome de Kindler (SK) é uma genodermatose autossômica recessiva que clinicamente pode simular todos os três tipos principais de EB congênita.¹⁸ É uma dermatose rara, caracterizada pela formação de bolhas acrais, fusão de quirodáctilos e pododáctilos, além de poiquilodermia generalizada e progressiva. Achados clínicos incluem bolhas induzidas por trauma, pele seca e atrófica, liquenificação e fotossensibilidade de superfícies proximais. Na Síndrome de Kindler, o colágeno tipo VII encontra-se em locais anormais no tecido conectivo baixo da bolha inflamada e também de áreas sem bolhas ou tecido inflamatório. De modo geral, a SK está associada com a desorganização da membrana basal e deposição anormal de colágeno tipo VII. O exame imuno-histoquímico demonstra que a formação de bolha ocorre ao nível da lâmina lúcida.¹⁸ Recentemente foi provado que essa entidade resulta da mutação na codificação do gene da Kindlin-1, um componente focal do contato entre os queratinócitos basais. No terceiro consenso de diagnóstico e classificação da EB, optou-se por separar a Síndrome de Kindler dos três principais tipos de EB, pois, em oposição as outras doenças mecanobolhosas, existem múltiplos planos de clivagem (intradérmico, juncional ou sub-lâmina densa) e outros achados dermatológicos como poiquilodermia e fotossensibilidade, também distinguem a SK de todas as outras formas de EB congênita.¹

As formas Simples de EB são aquelas em que o plano de clivagem da bolha é intra-epidérmico, ao nível dos queratinócitos da camada basal e acima da membrana basal. Nas formas Juncionais, a bolha desenvolve-se na membrana basal. A EB Distrófica agrupa as doenças em que a bolha ocorre abaixo da membrana basal.¹⁷ O nível de clivagem, os genes e proteínas envolvidos em cada tipo principal de EB são mostrados na tabela 2.

Tabela 2. Nível de clivagem, tipos, subtipos, genes e proteínas envolvidos.

Level of skin cleavage	Major EB type	Major EB subtypes	Target genes	Target proteins
Intraepidermal (epidermolytic)	EBS	Suprabasal	<i>PKP1</i> <i>DSP</i>	Plakophilin-1 Desmoplakin Others?
		Basal	<i>KRT5</i> <i>KRT14</i> <i>PLEC1</i> <i>ITGA6, ITGB4</i> <i>DST</i>	Keratin-5 (K5) Keratin-14 (K14) Plectin $\alpha6\beta4$ integrin Dystonin; epithelial isoform of bullous pemphigoid antigen 1 (BPAG1-e) ¹³
Intralamina lucida (lamina lucidolytic)	JEB	JEB-H	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i>	Laminin-332
		JEB-other	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i> <i>COL17A1</i> <i>ITGA6, ITGB4</i>	Laminin-332 Type XVII collagen $\alpha6\beta4$ integrin
Sublamina densa (dermolytic)	DEB	Dominant DEB	<i>COL7A1</i>	Type VII collagen
		Recessive DEB	<i>COL7A1</i>	Type VII collagen
Mixed	Kindler syndrome	...	<i>FERMT1 (KIND1)</i>	Fermitin family homologue 1 (kindlin-1)

DEB, dystrophic epidermolysis bullosa; EB, epidermolysis bullosa; EBS, epidermolysis bullosa simplex; JEB, junctional epidermolysis bullosa; JEB-H, junctional epidermolysis bullosa type Herlitz.
Adapted with permission from Fine et al.¹

Fonte: Fine JD, Eady RAJ, Bauer JA *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.

6.3. Epidemiologia

As estimativas de incidência e prevalência de EB foram feitas com diferentes técnicas em várias populações do mundo, sendo que os estudos mais rigorosos são derivados do Registro Nacional de EB nos Estados Unidos.⁴ Em 16 anos de estudo (1986-2002), foram identificados aproximadamente 3.300 pacientes com EB. A prevalência estimada foi de 8 a cada um milhão de habitantes no ano de 1990, e a incidência de 19 a cada um milhão de nascidos vivos entre os anos de 1986 e 1990.¹⁹ Neste mesmo estudo foi visto que a maioria dos pacientes apresentam EB simples, com o subtipo localizado representando o mais comum. Entre os pacientes com a forma junctional, a maioria apresentou o subtipo menos severo (não-Herlitz). Os pacientes com a forma distrófica recessiva, em sua maioria também apresentaram o subtipo menos severo (não-Hallopeau-Siemens). Estima-se que estes valores de incidência e prevalência sejam semelhantes em outras áreas do mundo, já que estudos em outros países não mostraram grandes variações nestes valores, sugerindo não haver interferência geográfica ou racial sobre a doença.¹⁹

6.4. Diagnóstico

O diagnóstico de EB é baseado em achados clínicos e laboratoriais. É importante colher a história familiar e consanguinidade entre os pais deve ser levada em consideração. A diferenciação genética não está disponível na maioria das cidades do Brasil. Assim, os subtipos só podem ser diferenciados por análise imunológica e ultra-estrutural.²⁰ A subclassificação é importante na determinação do risco de envolvimento da mucosa, o desenvolvimento de neoplasias e morte prematura, além de fornecer subsídios para o aconselhamento genético.²⁰

A microscopia eletrônica (ME) ainda é padrão-ouro no diagnóstico na EB, no entanto ela apresenta algumas limitações.⁵ O manejo inadequado da amostra de tecido cutâneo ou problemas com a fixação podem resultar em erro diagnóstico. Essas limitações podem ser superadas com o uso concomitante de imunofluorescência para mapear a membrana basal em secções congeladas, com uma variedade de anticorpos incluindo laminina 1 e 5; colágeno V, VII e XVII, antígeno do penfigóide bolhoso, $\alpha 6\beta 4$ integrina e plectina.⁵ O exame com ME é relativamente caro e ainda não é realizado como método diagnóstico de rotina. A análise imuno-histoquímica utiliza um número limitado de anticorpos e pode ser uma alternativa útil.⁵ As figuras 2, 3 e 4 mostram o aspecto dos principais tipos de EB em imagens de ME e imuno-histoquímica. O diagnóstico é confirmado pela imunofluorescência, mapeamento antigênico, antígenos monoclonais específicos para estudo de EB e microscopia eletrônica.^{5; 20}

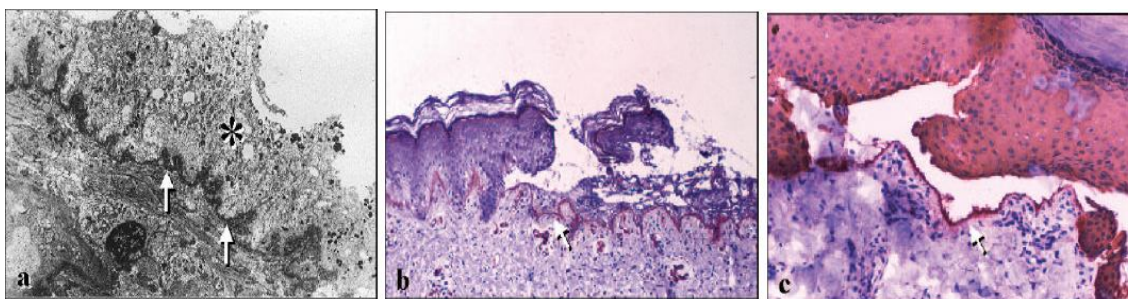


Figura 2. Histopatologia da EB Simples: (a) Microscopia eletrônica mostrando a lamina basal e a base dérmica com anexos citoplasmáticos remanescentes dos queratinócitos basais (asterisco); (b) Imunohistoquímica que evidencia o colágeno IV na base dérmica (seta); (c) Imunomarcção para evidenciar a queratina, mostrando a presença de queratina tanto no teto epidérmico quanto em uma formação da banda ao longo da base dérmica (seta). A banda é equivalente a queratina dos restos citoplasmáticos em (a). (**Fonte:** Petronius D, Bergman R, Izhak OB *et al.* A Comparative Study of Immunohistochemistry and Electron Microscopy Used in the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa. *Am J Dermatopathol*, 2003,25(3):198-203).

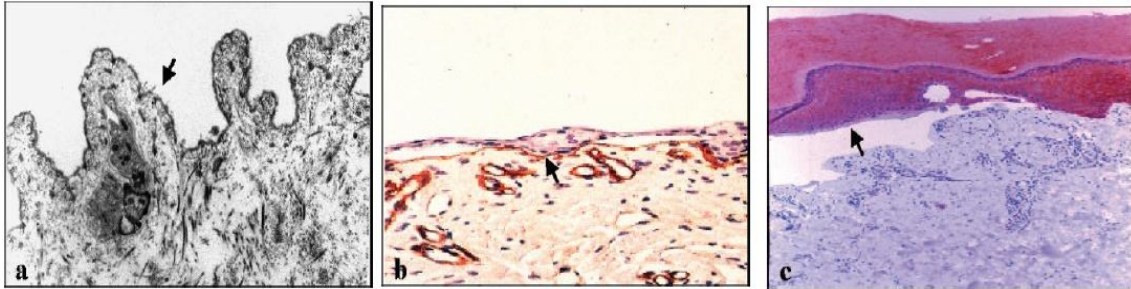


Figura 3. Histopatologia da EB Juncional: (a) Microscopia eletrônica mostrando a lâmina basal na base dérmica acima da bolha (seta), sem nenhum remanescente de queratinócitos; (b) Imunomarcção para laminina (seta) evidenciando-a continuamente à base dérmica; (c) Imunomarcção mostrando queratinócitos mostrando queratina no teto epidérmico (seta). (Fonte: Petronius D, Bergman R, Izhak OB *et al.* A Comparative Study of Immunohistochemistry and Electron Microscopy Used in the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa. *Am J Dermatopathol*, 2003,25(3):198-203).

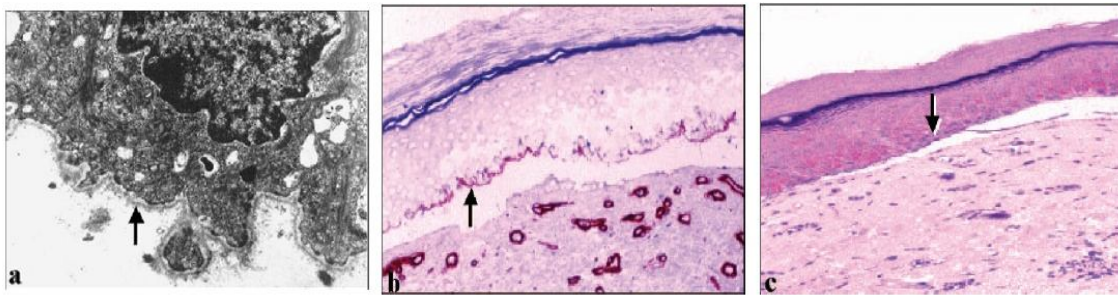


Figura 4. Histopatologia da EB Distrófica: (a) Micrografia eletrônica mostrando a lâmina basal no teto dérmico e bolhas com fibrilas de ancoragem (seta); (b) Imunohistoquímica mostrando colágeno IV (seta) de forma descontínua ao longo do telhado epidérmico da bolha; (c) Imunomarcção mostrando queratina no telhado epidérmico (seta). (Fonte: Petronius D, Bergman R, Izhak OB *et al.* A Comparative Study of Immunohistochemistry and Electron Microscopy Used in the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa. *Am J Dermatopathol*, 2003,25(3):198-203).

6.5. Epidermólise Bolhosa Simples

Epidermólise bolhosa simples (EBS) é caracterizada por desordem dos queratinócitos, formação de bolha intraepidérmica e com pouco envolvimento de outros órgãos.⁶ As lesões tipicamente desaparecem sem escarificar. Mais comumente, essa doença é uma herança autossômica dominante, mas alguns casos de herança recessiva já foram documentados. Todas as variantes de EBS são causadas por defeitos em proteínas intracelulares, cujas funções são promover suporte estrutural aos queratinócitos da epiderme e tecidos adjacentes. Os subtipos mais severos incluem as formas de Köebner e Dowling-Meara.⁶

A maioria dos casos de EBS resulta de mutações no gene K14 e K5, que contribuem para produção de queratina, proteínas de filamentos intermediários tipo I e tipo II anômalas, os quais são expressos por queratinócitos da camada basal da epiderme e complexos epiteliais relacionados, resultando em clivagem intraepidérmica.⁷

Pode ser dividida em: EBS leve, severa, com distrofia muscular e com atresia pilórica.^{6; 21}

Epidermólise Bolhosa Simples Leve. O subtipo mais comum é Weber-Cockayne. As bolhas geralmente são precipitadas por um evento traumático identificável. Elas podem ser de leves a severas e mais frequentemente ocorrem nas palmas e nas plantas (figura 5). O indivíduo pode apresentar hiper-hidroze concomitantemente.⁶

Epidermólise Bolhosa Simples Severa. As bolhas geralmente ocorrem logo após o nascimento. Mãos, pés, e extremidades são as áreas mais comuns de envolvimento. Hiperqueratose palmoplantar e erosões são comuns, principalmente no subtipo de Köebner (figura 6). O subtipo Dowling-Meara (EBS-DM) envolve a mucosa oral e se manifesta com bolhas herpetiformes agrupadas (figuras 7 e 8).⁶

Epidermólise Bolhosa com Distrofia Muscular. Essa condição caracteriza-se inicialmente por formação variável de bolhas, seguido de distrofia muscular na vida adulta. O grau de atividade da bolha não se correlaciona necessariamente com o grau de distrofia muscular. Alguns pacientes podem apresentar anormalidades dentárias.²¹

Epidermólise bolhosa com atresia pilórica. Essa condição se associa a atresia pilórica ao nascimento e usualmente acompanhada de bolhas graves e generalizadas. Na maioria dos pacientes, o prognóstico é desfavorável, mesmo com a correção da atresia, pois o envolvimento interno é extenso. Embora seja tipicamente fatal durante a infância, alguns pacientes com formas mais brandas da doença podem sobreviver durante a infância. EBJ com atresia pilórica se apresenta com bolhas generalizadas ao nascimento e atresia congênita do piloro e mais raramente de outras porções do trato gastrointestinal. Esta desordem está associada a risco significativo de anomalias congênicas do trato genito-urinário e morte infantil ou neonatal. Alguns pacientes com fenótipos idênticos têm mostrado maior frequência de bolha intradérmica que bolha intra-lâmina lúcida, justificando sua inclusão entre os subtipos de EBS.^{6; 21}



Figura 5. Bolhas em mãos e plantas dos pés de paciente com EBS leve. (*Fonte:* Qayoom S, Masood Q, Sultan J et al. Epidermolysis bullosa: a series of 12 patients in kashmir valley. *Indian J Dermatol.* 2010 Jul-Sep;55(3):229-32.)



Figura 6. Lesões no dorso da mão em paciente com EBS subtipo de Köebner. (*Fonte:* Sprecher E. Epidermolysis Bullosa Simplex. *Dermatol Clin.* 2010; 28:23-32.)



Figura 7. Hiperqueratose palmar em paciente com subtipo Dowling-Meara. (*Fonte:* Sprecher E. Epidermolysis Bullosa Simplex. *Dermatol Clin.* 2010; 28:23-32.)

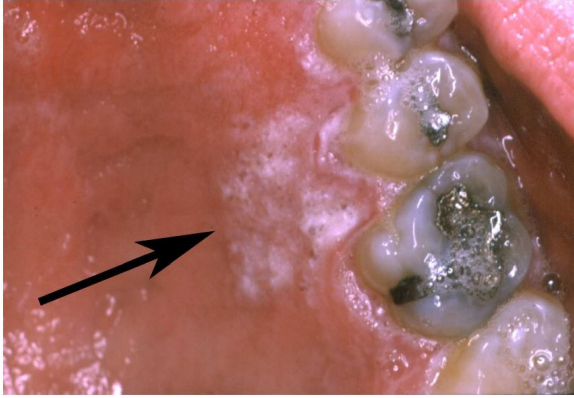


Figura 8. Hiperqueratose gengival em paciente EBS Dowling Meara: arquitetura e tecidos palatinos normais com área localizada de Hiperqueratose gengival (seta). (**Fonte:** Wright JT. Oral manifestations in the epidermolysis bullosa spectrum. *Dermatol Clin.* 2010 Jan;28(1):159-64.)

6.6. Epidermólise Bolhosa Juncional

Epidermólise Bolhosa Juncional (EBJ) caracteriza-se por bolhas onde a clivagem ocorre intra-lâmina lúcida, conseqüente, a mutações que ocorrem no gene LAMB3, que codifica a laminina 5 (LAM5), ocorrendo em mais da metade dos pacientes com EBJ, sendo observadas também mutações em genes que codificam o colágeno XVII e $\alpha 6\beta 4$ integrina.⁷ Os subtipos primários incluem um subtipo letal denominado Herlitz ou EBJ letal, um subtipo não-letal EBJ *mitis*, e um subtipo benigno denominado EB generalizada atrófica benigna.²¹

Epidermólise Bolhosa Letal. A forma de Herlitz ou letal da EB é caracterizada por formação de bolhas generalizadas ao nascimento e ocorre devido a ausência ou deficiência severa da expressão de laminina 5, um filamento de glicoproteína de ancoragem. Os pacientes com a forma letal de EBJ apresentam características erosões ao redor dos lábios, olhos, narinas, frequentemente acompanhados por significativa hipertrofia de tecido de granulação (figura 9). Ocorre envolvimento multissistêmico das mucosas córnea, conjuntiva, traqueobrônquica, oral, faríngea, esofágica, retal e gênito-urinária. Complicações internas incluem rouquidão, tosse e outras dificuldades respiratórias. Pacientes com EBJ de Herlitz possuem elevado risco de morte por sepse ou outras complicações secundárias a desadesão profunda do epitélio, geralmente não sobrevivendo após a infância.²¹

Epidermólise Bolhosa Juncional não-letal. Pacientes com EBJ manifestam bolhas generalizadas, os que sobrevivem na infância podem apresentar melhora clínica com a idade e apresentar EBJ *mitis*. Geralmente esses pacientes não apresentam rouquidão ou outros sintomas respiratórios de maneira tão importante quanto os pacientes com a forma Herlitz.

No entanto, anormalidades no couro cabeludo, unhas e dentes tornam-se mais aparentes (figura 10). Erosões periorificiais e hipertrofia do tecido de granulação podem estar presentes. A membrana mucosa é usualmente afetada por erosões, resultando em estenoses. Alguns pacientes com EBJ mitis podem apresentar bolhas em regiões intertriginosas.²²

Epidermólise Bolhosa atrófica generalizada benigna. Este é um subtipo relativamente leve caracterizado por bolhas cutâneas presentes ao nascimento. A atividade das bolhas é agravada pelo aumento da temperatura, curando-se com uma aparência atrófica distinta. O envolvimento extracutâneo é raro, com exceção dos dentes (figura 11). Hipoplasia do esmalte dentário resulta em significativa formação de cáries dentárias. Atrofia das unhas e alopecia são outras manifestações clínicas comuns. Indivíduos com EBJ atrófica benigna tem potencial para ter filhos e uma expectativa de vida típica.²¹



Figura 9. EB Juncional subtipo Herlitz: exuberante tecido de granulação peri-oral . (Fonte: Wright JT. Oral manifestations in the epidermolysis bullosa spectrum. Dermatol Clin. 2010 Jan;28(1):159-64.)

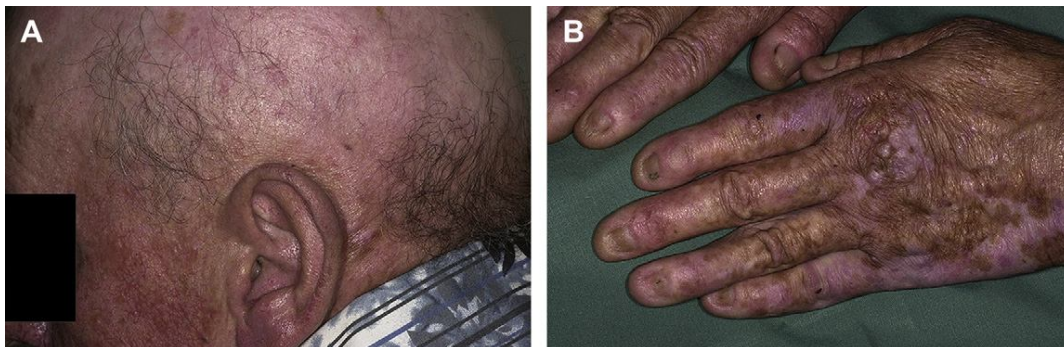


Figura 10. EB Juncional subtipo não-letal: paciente de 65 anos com alopecia (A) e onicodistrofia em quirodáctilos (B). (Fonte: Yancey KB, Hintner H. Non-herlitz junctional epidermolysis bullosa. Dermatol Clin. 2010 Jan;28(1):67-77)

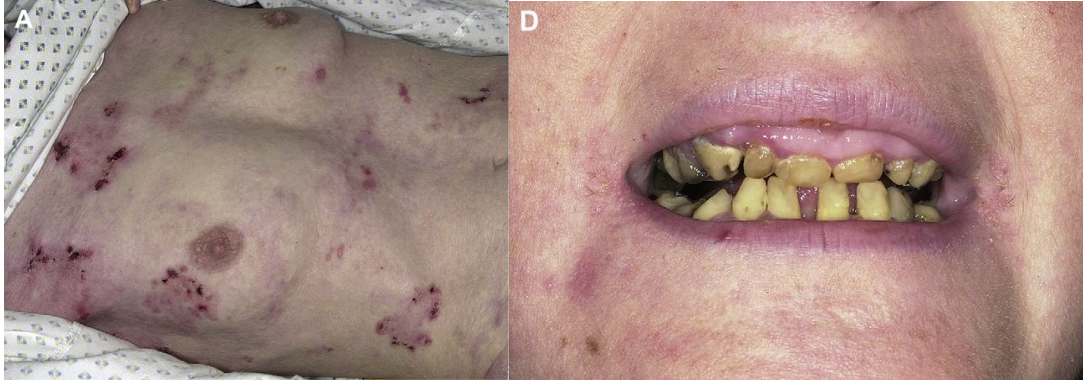


Figura 11. EB Juncional forma atrófica benigna: Paciente de 43 anos exibindo bolhas generalizadas (A), hipoplasia do esmalte dentário e presença de cáries (D). (Fonte: Yancey KB, Hintner H. Non-herlitz junctional epidermolysis bullosa. Dermatol Clin. 2010 Jan;28(1):67-77)

6.7. Epidermólise Bolhosa Distrófica

É um grupo de doenças causadas por defeitos nas fibrilas de ancoragem, devido a mutação do gene COL7A1, que codifica colágeno tipo VII.⁷ Quando cicatrizadas, as bolhas são seguidas por lesões distróficas. Formação de milia (pápulas esbranquiçadas de 1-4mm) ocorrem por danificação dos folículos pilosos (figura 12).²³

Epidermólise Bolhosa Distrófica de herança dominante (EBDD). O começo dessa doença geralmente se dá ao nascimento ou durante a infância, com bolhas generalizadas. É a forma de apresentação mais comum do grupo de EB distrófica. Com o aumento da idade, ocorre evolução para bolhas localizadas como forma de apresentação.¹³ Uma variável comum descrita como Cockayne-Touraine possui distribuição acral e envolvimento oral e dentário mínimos (figura 13). Outra variante descrita por *Pasini* apresenta bolhas mais extensas, cicatriciais, semelhantes a pápulas no tronco (lesões albopapulóides), e envolvimento da mucosa oral e dos dentes. Distrofia ou ausência de unhas são comuns nas duas formas da EBD dominantes.²³

Epidermólise Bolhosa Distrófica de herança recessiva (EBDR). Esse grupo de doenças pode ter apresentação clínica leve à severa. A forma localizada é denominada EB hereditária recessiva *mitis*, usualmente com envolvimento acral e ungueal, mas pouco envolvimento de mucosas. Este subtipo geralmente demonstra manifestações clínicas semelhantes às formas hereditárias distróficas de EB.¹³

A forma severa e recessiva de EB, como descrita por Hallopeau-Siemens (EBDR-HS), geralmente apresenta bolhas generalizadas, predominantemente em superfície acral (figura 14).²³ Pode produzir pseudosindactilia (deformidade da mão em luva de box) de mãos e pés

(figura 15). Contraturas flexoras das extremidades são comuns e aumentam conforme a idade.²³ Unhas e dentes usualmente são afetados. O envolvimento da mucosa interna pode resultar em restrições no esôfago, estenose anal e uretral, fimose e escaras na córnea. Má absorção comumente resulta em anemia devido a falta de absorção de ferro, e a desnutrição global pode resultar em déficit de desenvolvimento. Pacientes com epidermólise bolhosa recessiva severa que sobrevivem á infância possuem risco significativo de desenvolver carcinoma escamocelular agressivos em áreas de lesões crônicas.¹³



Figura 12. Milia em paciente com EB Distrófica. (Fonte: Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. Dermatol Clin. 2010 Jan;28(1):107-14.)



Figura 13. EB Distrófica Dominante: Paciente de 25 anos de idade exibindo cicatrizes moderadas em mãos e ausência completa de unhas das mãos(A) e dos pés (B). (Fonte: Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. Dermatol Clin. 2010 Jan;28(1):107-14.)



Figura 14. EB Distrófica forma recessiva severa. (Fonte: <http://www.atlasdermatologico.com.br/>, acessado em 20 de maio de 2012.)



Figura 15. Pseudosindactilia em uma garota de 12 anos com forma generalizada severa de EBD. (Fonte: Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin.* 2010 Jan;28(1):107-14.)

6.8. Manifestações Clínicas

A epidermólise bolhosa hereditária além de fragilidade mecânica da pele induzindo formação de bolhas e erosões incluem: milia (pequenas pápulas firmes e brancas, císticas, conseqüente a um distúrbio de queratinização durante a resolução das lesões mais profundas), distrofia ou ausência ungueal. Adicionalmente alguns achados podem estar presentes como exuberante tecido de granulação periorifical, em região axilar, em nuca, em região lombossacral, periungueal, ou nas pontas dos dedos; ceratodermia localizada ou conflúente em palmas e plantas. Outros achados menos frequentes e inespecíficos incluem: diminuição

ou ausência de cabelos, lesões albobapulóides (pápulas acasatanhadas ou hipopigmentadas, recorrentes na parte inferior do tronco), hipo ou hiperhidrose.²⁴

Alopécia. Mesmo pacientes com a forma recessiva de EBS, causada por mutações na queratina não possuem alopecia específica. Caso tornem-se anêmicos, devido à formação de bolhas ou devido à sepse, esses pacientes podem desenvolver um eflúvio telógeno, que pode ser reversível. A completa ausência de cabelos, cílios e sobrancelhas é um achado distinto que ocorre na EB acantolítica letal.⁹

Alopecia difusa ou localizada pode ser observada na EBJ Herlitz, além da documentação de casos com ausência parcial de cílios, sobrancelhas, pelos axilares e pubianos. Em alguns pacientes, a alopecia apresenta típico padrão androgênico. O grau de envolvimento capilar pode variar consideravelmente entre pacientes com deficiência de colágeno do tipo XVII. Devido ao desgaste da pele e a perda de folículos pilosos, este tipo de alopecia tem sido referida como atrófica.⁹

Ocorre alopecia gradual em áreas de trauma por fricção e formação de bolhas em pacientes com EBD. A Síndrome de Kindler não se associa com alopecia.⁹

Envolvimento extra-cutâneo.

Olhos. Podem ser acometidos por erosões ou bolhas de forma recorrente, ocorrendo com maior frequência em pacientes com EBJ e EBDR. Em ambos pode acontecer na infância, podendo ocasionar cicatrizes e progressiva perda visual, se não tratados.²⁴⁻²⁶

Trato Gastrointestinal. Virtualmente, qualquer porção do trato gastrointestinal, exceto vesícula biliar, pâncreas e fígado, pode sofrer injúrias em pacientes com EB, essas lesões ocorrem de maneira mais significativa em pacientes com EBDR. A complicação mais severa é a estenose de esôfago que pode comprometer a ingestão de nutrientes. Má absorção de moderada a severa pode ocorrer devido ao desnudamento do intestino delgado, o que pode contribuir para profundo déficit de crescimento. Pacientes com EBJ podem apresentar atresia pilórica ao nascimento.^{25; 27}

Trato Geniturinário. A formação de vesículas recorrentes ao longo da uretra, na junção uretrovesical e nos ureteres que pode culminar em hidronefrose. Pode haver falência renal crônica, resultante da hidronefrose, glomerulonefrite estreptocócica, doença do IgA mesangial ou amiloidose. Ocorre com mais frequência em pacientes com EBDR, levando à morte aproximadamente 12% dos pacientes.^{25; 27}

Ouvidos, nariz e garganta. A complicação otorrinolaringológica mais importante é a oclusão parcial ou completa da via aérea, geralmente resultante da estenose ao nível ou

próximo às cordas vocais. A progressão deste acometimento pode rapidamente ou se não tratada levar à morte. É uma complicação vista quase exclusivamente em alguns subtipos da EBJ e pode ocorrer no primeiro ano de vida.²⁵

Sistema músculo-esquelético. O acometimento músculo-esquelético mais importante é o progressivo aparecimento e contratura das mãos e dos pés (“*mitten deformities*”). Pode se desenvolver logo no primeiro ano de vida, é vista primariamente no subtipo Hallopeau-Siemenes de EBD de herança recessiva. A intervenção cirúrgica pode melhorar a função da mão, no entanto, são necessários procedimentos repetidos para manter a funcionalidade. Osteopenia e osteoporose são comuns em EBDR. Distrofia muscular de início variável, é a marca de um subtipo incomum a EB com distrofia muscular.²⁹

Cardiomiopatia. Cardiomiopatia dilatada é uma complicação incomum em pacientes com EBDR-HS, podendo eventualmente ser fatal, especialmente em pacientes com falência renal associada. A causa pode ser multifatorial, incluindo a deficiência de micronutrientes (selênio e carnitina), perda de ferro associada a transfusão e miocardite viral.²⁵

Manifestações dentárias. Tecidos da mucosa oral podem ser afetados nas formas de EBDR e EBJ. Hipoplasia do esmalte, permitindo excesso de cáries e perda dentária é uma característica patognomônica de todos os tipos de EBJ, enquanto microstomia (redução da dimensão do orifício bucal) e anquiloglossia (fusão da língua com o pavimento da boca) são características da EBDR. A intervenção dentária agressiva pode aumentar a funcionalidade e contribuir para o aumento da captação de nutrientes.³⁰

Anemia. Pacientes com EB podem apresentar anemia severa de causa multifatorial em crianças e adultos, principalmente os que possuem a forma generalizada de EBDR e EBJ. A anemia pode ser parcialmente melhorada com transfusões sanguíneas e suplementação com ferro.^{24; 25}

Atraso na puberdade. Atraso na puberdade é comum em pacientes acometidos pelas formas severas de EB, afetando a autoestima das crianças negativamente, pode estar associada a osteopenia e osteoporose.²⁵

Cicatrização de feridas. Este processo está comprometido por múltiplos fatores incluindo corpos estranhos, bactérias, deficiência de fatores nutricionais, anóxia dos tecidos e envelhecimento. Agentes exógenos contribuem para o comprometimento da cicatrização como glicocorticoides e penicilamina. A otimização da cicatrização em pacientes com EB envolve o controle desses fatores. Pacientes com EBJ Herlitz cicatrizam lentamente,

provavelmente devido a deficiência de laminina 5 (proteína envolvida intimamente na adesão e migração do queratinócitos).²⁵

Infecções. Áreas extensas de pele desnuda representam perda de barreira do estrato córneo e penetração microbiana. O acúmulo de linfa e umidade na superfície aumentam o crescimento bacteriano. Pacientes com EB dos subtipos severos podem apresentar anomalias imunológicas, que incluem a queda na produção de linfócitos e ao pobre status nutricional que diminui a resistência a infecções. *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* geralmente são os agentes causadores, mas infecções por bactérias gram-negativas, também podem ocorrer. Pacientes geralmente apresentam grande susceptibilidade em desenvolver sepse, com grande risco de morte na primeira infância.²⁵

Prevenção de infecções é a estratégia preferida. Com áreas extensas de crostas ou desnudas, um estrito cuidado deve ser tomado com as feridas. Este regime inclui terapia regular com hidromassagem e aplicação de antibióticos tópicos. Gaze auto-aderente e fita são boas escolhas para manter as áreas cobertas.³¹

Tumores cutâneos. Carcinoma escamocelular (CEC) usualmente ocorre em áreas de lesões crônicas em pacientes com EB. CEC geralmente ocorre em múltiplos sítios primários, o que ocorre principalmente em pacientes com EBD, sobretudo nos EBDR/EBDR-HS. Em casos de EB distrófica, afeta todos os tipos de pele, não mostra predileção por áreas fotoexpostas e o pico de incidência aumenta dramaticamente na segunda e terceira décadas de vida. Estas lesões podem frequentemente recidivar mesmo com excisão cirúrgica agressiva. Estudos recentes sobre a patogenia do CEC em pacientes com EBDR sugerem que o câncer surge devido a expressão retida do colágeno tipo VII no domínio NC1. O colágeno tipo VII é requerido para o drive Ras na tumorigênese epidérmica.³²

Carcinoma escamocelular pode acometer cerca de 80 a 90% dos pacientes com EBDR-HS entre 45 e 55 anos.¹² Esse grande risco, sugere que a detecção precoce e o tratamento do CEC tem grande importância clínica para os cuidados de adultos com EBDR, considerando a apresentação de feridas severas e recorrentes ou erosões e ulcerações cutâneas crônicas nestes pacientes. No entanto, a presença de tecido cicatricial crônico em pacientes com EB não pode por si só explicar este fenômeno, pois os carcinomas epidermóides que acometem tecidos cicatriciais não são tão agressivos quanto os que acometem pacientes com EBDR, sugerindo a presença de outros fatores que contribuam para o seu aparecimento.¹²

Pacientes com EBS-DM, o subtipo mais severo e generalizado de EBS, possuem risco substancial de desenvolver carcinoma basocelular (CBC). Possivelmente a injúria repetida aos

queratinócitos promove tumorigênese. O risco de CBC é baixo nos outros subtipos de EBS. O risco de melanoma e CEC nos demais subtipos é comparável ao da população de maneira geral.^{24; 32}

6.9. Qualidade de Vida

O DLQI (Dermatology Life Quality Index), é um dos índices de qualidade de vida mais utilizados na rotina dermatológica. Cinquenta e cinco por cento dos pacientes com EB hereditária são marcados por grandes efeitos da doença em suas vidas.^{3;33} Ocorre também uma correlação próxima entre escala de gravidade clínica e intensidade dos distúrbios psicológicos destes pacientes. Sintomas psiquiátricos apareceram de maneira uniformemente distribuída, independente do tipo de EB. A família apresenta uma grande e positiva influência e, independente da condição financeira, dificuldades, fatores emocionais ou tempo, o carinho e o afeto foram avaliados como importantes recursos na qualidade de vida destes pacientes.³⁴

A coexistência de sintomas fisiológicos, em particular depressão, ansiedade e distúrbios de comportamento devem ser levados em consideração, e podem comprometer as estratégias de tratamento, piorando o quadro clínico, acelerando e agravando o desenvolvimento da doença. Não é infrequente que os profissionais de saúde não levem essas condições em consideração, o que pode piorar a condição de saúde tanto do paciente quanto da sua família. Por isso ações biopsicossociais devem ser promovidas.³

Complicações psicológicas e psiquiátricas. Depressão é uma alteração da percepção da imagem corporal comum em crianças e adultos com EB, e pode levar a ideação ou tentativa de suicídio. Separação entre pais de crianças com EB é comum, contribuindo para complicações financeiras à família.^{3; 34}

6.10. Tratamento

Até o presente momento não há terapia específica para nenhuma forma de EB congênita. O cuidado do paciente inclui o tratamento das feridas, incluindo a punção das bolhas afim de evitar sua propagação e uso de curativos estéreis. O suporte nutricional desempenha um papel crítico na prevenção de cicatrizes. Antibióticos tópicos ou sistêmicos podem ser utilizados por curtos períodos, devido a problemas de resistência bacteriana e sensibilização. Novas estratégias terapêuticas locais incluem o uso de curativos biológicos ou

equivalentes a pele.^{14; 35} Como o calor e a sudorese são fatores agravantes da EBS, tentativas tópicas com o uso de cloreto de alumínio para prevenir sudorese e propiciar melhoria ou evitar agravamento das lesões, foram tentadas, porém ainda sem significância clínica evidente, assim como o uso de toxina botulínica na prevenção de bolhas plantares.^{36; 37}

O princípio básico subjacente no cuidado de pacientes com EB é evitar a formação de bolhas com proteção meticulosa da pele e prevenção de infecções através de cuidados com a ferida, facilitado com o uso de curativo hidro-colóide sintético não-adesivo.^{14; 31} Pacientes com subtipos de EB conhecidos e com risco de complicações extra-cutânea precisam de vigilância cuidadosa para a sua ocorrência e implementação de intervenção adequada (médica, cirúrgica, odontológica, nutricional ou psicológica) antes que os tecidos envolvidos fiquem gravemente danificados. O início de sinais e sintomas de atividade da doença da córnea necessita rápida avaliação por oftalmologista, a fim de evitar cicatrizes permanentes e deficiência visual. Pacientes com estenose de esôfago, devem ser submetidos a sua dilatação, a fim de manter a ingesta adequada de nutrientes por via oral. Crianças incapazes de ingerir alimentos por via oral devem receber suplementação através de gastrostomia.²⁷

As deformidades nas mãos devem ser prevenidas com curativos apropriados envolvendo todos os dedos à noite. As “mãos em luva de boxe” podem ser temporariamente melhoradas por procedimentos cirúrgicos.²⁹ O carcinoma de células escamosas, que podem surgir precocemente nesses pacientes, devem ser tratados por excisão com margem ampla, além de manter o acompanhamento do paciente para evitar recidivas.³⁸

Os doentes com formas generalizadas de EBJ e EBDR devem ser monitorados para prevenção e/ou detecção precoce de osteoporose e osteopenia. Outros exames laboratoriais também devem fazer parte da rotina destes pacientes como testes hematológicos, renais e cardiológicos.^{24; 25}

Novas estratégias terapêuticas têm sido desenvolvidas, como terapia gênica, transplante de células tronco da medula óssea e infusão de proteína recombinante na EBDR. Exemplo de novas estratégias com terapia genética foi evidenciado em estudo realizado na Itália com um paciente de 36 anos portador de EBJ, o qual após integração por retrovírus do gene LAMB3, que codifica LAM5- β 3 (deficiente em pacientes portadores de EBJ) ao DNA de células tronco epidérmicas deste paciente, mostrou efeito reparador na cicatrização das lesões.¹⁵ Estudo realizado em camundongos com EBDR, submetidos à infusão de colágeno tipo VII humano recombinante, demonstrou melhoria clínica nestes animais afetados, sugerindo possibilidades de tentativas benéficas em humanos.³⁹ Recente estudo com

transplante de medula óssea em seis crianças com EBDR, as quais foram submetidas a agressiva quimioterapia pré e pós transplante de medula óssea por doadores saudáveis, evidenciando produção de colágeno VII através de imunofluorescência, na lâmina densa, em sítio de junção dermo-epidérmica, com benefício clínico observado na cicatrização mais precoce das lesões, porém ainda sem evidências do quanto de colágeno VII é necessário para as propriedades adesivas da pele a fim de reparar os danos e até mesmo evitá-los. Além disso, a técnica provê riscos de vida devido imunossupressão agressiva, sendo então uma alternativa porém que será pensada de maneira menos agressiva como injeções diretas de proteínas envolvidas na mutação.⁴⁰

Na EBDD muitos estudos estão sendo realizados focados em meios que regulem negativamente o gene dominante negativo, ou que, alternativamente, compensem a sua presença com “*up regulation*” de outros genes cujos produtos possam oferecer, ainda que parcialmente, melhor estabilidade estrutural para a pele, substituindo o efeito da mutação subjacente.⁴¹

Pacientes com EB geralmente são incapazes de se submeter a cirurgias de enxerto devido à sua idade e às características da doença. Recentemente, o desenvolvimento de pele fabricada com engenharia genética tem efeito positivo sobre a cicatrização de feridas em pacientes com EB. Estudos realizados com enxertia de queratinócitos alogênicos, produziram melhora nas feridas não cicatrizadas em pacientes com EB, reduzindo o trauma e favorecendo a re-epitelização.³⁶

Apesar de novas propostas terapêuticas tópicas e sistêmicas, como uso tópico de cloreto de alumínio 20%, creme de bufexamac 5%, uso oral de oxitetraciclina 1-1,5g diário na EBS, além de tentativas com uso sistêmico de fenitoína ou trimetopim na EBD, nenhuma delas até o presente mostraram-se eficazes ou significantes na resolução ou cicatrização das lesões.^{36; 42} Publicações realizadas ultimamente evidenciaram limitações importantes devido ao tipo de desenho dos estudos, amostras pequenas, curto período de tratamento e perda da amostra de pacientes, o que dificulta a validação de muitas tentativas terapêuticas.³⁶ Atualmente, a esperança para estes pacientes depende dos estudos de terapia gênica, em desenvolvimento. Paralelo a isto, medidas locais e profilaxia de complicações clínicas, além do aporte multiprofissional são as únicas estratégias eficazes no controle da doença.

7. Conclusão

A epidermólise bolhosa hereditária é uma desordem dermatológica bastante rara, no entanto causa grande impacto na vida do paciente e de seus familiares. As formas mais graves da doença causam grande sofrimento físico e emocional à criança. Estas formas estão mais frequentemente relacionadas com o envolvimento extra-cutâneo da doença, que pode vir a afetar olhos, nariz, mucosa oral, dentição, trato gastrointestinal e genit urinário, sistema musculoesquelético, além de desordens metabólicas como desnutrição e anemia.

Os portadores de EB estão mais propensos a desenvolver sepse devido à perda de barreira do estrato córneo, facilitando a penetração microbiana. O desenvolvimento de Carcinoma Escamocelular também pode ocorrer nestes pacientes em locais com lesões crônicas, podendo haver múltiplos sítios primários.

O tratamento da epidermólise bolhosa geralmente é de suporte, a utilização de gazes esterilizadas, antibióticos, analgésicos e suporte nutricional adequado. Pacientes com subtipos de EB conhecidos e com risco de complicações extra cutâneas precisam de vigilância cuidadosa para a sua ocorrência e implementação de intervenção adequada (médica, cirúrgica, odontológica, nutricional ou psicológica) antes que os tecidos envolvidos fiquem gravemente danificados.

A descoberta das moléculas envolvidas em cada subtipo de epidermólise bolhosa possibilita que novas medidas terapêuticas sejam elaboradas, possibilitando tratamentos futuros para melhor qualidade de vida destes pacientes. As novas perspectivas terapêuticas incluem a engenharia genética aplicada à pele e o uso de células-tronco. No entanto, estas novas estratégias terapêuticas ainda não estão disponíveis, por isso, medidas locais e profilaxia de complicações clínicas, além do aporte multiprofissional são as únicas estratégias eficazes no controle da doença que se tem atualmente.

Os pacientes com EB hereditária, em sua maioria, são marcados por grandes efeitos da doença em suas vidas. Há uma correlação próxima entre escala de gravidade clínica e intensidade dos distúrbios psicológicos destes pacientes. A família apresenta uma grande e positiva influência e, independente da condição financeira, dificuldades, fatores emocionais ou tempo, o carinho e o afeto são importantes recursos na qualidade de vida destes pacientes.

A ausência de medidas terapêuticas eficazes, que proporcionem o controle desta doença, revela a sua necessidade de acompanhamento, objetivando proporcionar maior conforto físico e apoio psicológico ao paciente e à sua família. Os curativos especiais são de

alto custo e nem sempre a família possui poder aquisitivo para comprá-los. Neste contexto, as associações de amparo á pacientes com epidermólise bolhosa ganham grande relevância no cenário da doença, oferecendo apoio á família, providenciando atendimento médico especializado, e lutando pela aquisição de recursos através do governo ou doações para o tratamento destes pacientes. Estas instituições, geralmente fundadas por familiares de portadores da doença estão presentes em todo o mundo, na Bahia os portadores de Epidermólise Bolhosa contam com a AFAPEB/Ba (Associação dos Portadores de Epidermólise Bolhosa da Bahia), que possui o objetivo de aconselhar e oferecer suporte aos pacientes com diagnóstico de Epidermólise Bolhosa.

8. Referências

1. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci.* Apr 2010; 1194:213-22.
2. Fine JD, Eady RAJ. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatology.* 2008; 58:931-50.
3. Margari F, Lecce PA, Santamato W *et al.* Psychiatric Symptoms and Quality of Life in Patients Affected by Epidermolysis Bullosa. *J Clin Psychol Med Settings.* 2010, 17:333-339.
4. Fine JD, Bauer EA. Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Baltimore, Md: Johns Hopkins University Press;* 1999.
5. Petronius D, Bergman R, Izhak OB *et al.* A Comparative Study of Immunohistochemistry and Electron Microscopy Used in the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa. *Am Jour Dermatopathol.* 2003; 25(3):198-203.
6. Sprecher E. Epidermolysis Bullosa Simplex. *Dermatol Clin.* 2010; 28:23-32.
7. Mitsuhashi Y, Hashimoto I. Genetic abnormalities and clinical classification of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol R.* 2003; 295(1):29-33.
8. Wright JT. Oral Manifestations in Epidermolysis Bullosa Spectrum. *Dermatol Clin.* 2010; 28:159-164.
9. Tosti A, Duque-estrada B, Murrell DF. Alopecia in Epidermolysis Bullosa. *Dermatol Clin.* 2010; 28:165-169.
10. Tosti A, de Farias DC, Murrell DF. Nail involvement in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010 Jan; 28(1):153-7.
11. Puvabanditsin S, Garrow E, Kim DU *et al.* Junctional epidermolysis bullosa associated with congenital localized absence of skin, and pyloric atresia in two newborn siblings. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44:330-5.

12. Fine JD, Johnson LB. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EBRegistry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60(2):203-11.
13. Bruckner-Tuderman L. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Pathogenesis and Clinical Features. *Dermatol Clin.* 2010; 28:107-14.
14. Falabella AF, Schachner L, Valencia IC *et al.* The Use of Tissue-Engineered Skin (Apligraf) to Treat a Newborn with Epidermolysis Bullosa. *Arch Dermatol.* 1999; 135:1219-22.
15. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S *et al.* Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nature Medicine.* 2005; 12:1397-9.
16. Di Nunzio F, Maruggi G, Ferrari S *et al.* Correction of Laminin-5 Deficiency in Human Epidermal Stem Cells by Transcriptionally Targeted Lentiviral Vectors. *Molecular Therapy.* 2008; 16(12):1977-85.
17. Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol.* 2012 Jan;30(1):70-7.
18. Wiebe CB & Larjava HS. Abnormal deposition of type VII collagen in Kindler syndrome. *Arch Dermatol Res.* 1999; 291:6-13.
19. Risser J, Lewis K, Weinstock MA. Mortality of bullous skin disorders from 1979 through 2002 in the United States. *Arch Dermatol.* Sep 2009;145(9):1005-8.
20. Hernández-Martín A, Torrelo A. Inherited epidermolysis bullosa: from diagnosis to reality. *Actas Dermosifiliogr.* 2010 Jul; 101(6):495-505.
21. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 28:5-12.
22. Yancey KB & Hintner H. Non- Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa. *Dermatol Clin.* 2010, 28:67-77.
23. Horn HM & Tidman MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2002; 146:267-74.

24. Fine, JD & Mellerio, JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61(3):367-84.
25. Fine, JD & Mellerio, JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61(3):387-402.
26. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, et al. The eye in epidermolysis bullosa. *Br J Ophthalmol.* Mar 1999; 83(3):323-6.
27. Fine JD, Johnson LB. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Feb; 46(2):147-58.
28. Srinivasin A, Palmer LS. Genitourinary complications of epidermolysis bullosa. *Urology.* 2007 Jul; 70(1):179.e5-6.
29. Fine JD, Johnson LB. Pseudosyndactyly and musculoskeletal contractures in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry, 1986-2002. *J Hand Surg Br.* 2005 Feb; 30(1):14-22.
30. Feijoo JF, Bugallo J. Inherited epidermolysis bullosa: an update and suggested dental care considerations. *J Am Dent Assoc.* 2011 Sep; 142(9):1017-25.
31. Mellerio JE, Weiner M, Denyer JE, et al. Medical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the IInd International Symposium on Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005. *Int J Dermatol.* Aug 2007; 46(8):795-800.
32. Ortiz-Urda S, Garcia J, Green CL, et al. Type VII collagen is required for Ras-driven human epidermal tumorigenesis. *Science.* Mar 18 2005; 307(5716):1773-6.
33. Fine JD, Johnson LB. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29(2):122-7.
34. Pagliarello C, Tabolli S. Factors affecting quality of life in epidermolysis bullosa. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010 Jun; 10(3):329-38.
35. Shin KC, Park BY, Kim HK, Kim WS, Bae TH. The use of cultured allogenic keratinocyte grafting in a patient with epidermolysis bullosa simplex. *Ann Dermatol.* 2011; 23(3):393-7.
36. Langan SM, Williams HC. A systematic review of randomized controlled trials of treatments for inherited forms of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Jan; 34(1):20-5.

37. Abitbol RJ, Zhou LH. Treatment of epidermolysis bullosa simplex, Weber-Cockayne type, with botulinum toxin type A. *Arch Dermatol*. 2009 Jan; 145(1):13-5.
38. Venugopal SS, Murrell DF. Treatment of skin cancers in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr; 28(2):283-7.
39. Remington J, Wang X. Injection of Recombinant Human Type VII Collagen Corrects the Disease Phenotype in a Murine Model of Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Mol Ther*. 2008; 17(1):26-33.
40. Wagner JE, Ishida-Yamamoto A. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med*. 2010 Aug 12; 363(7):629-39.
41. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa: Recent basic and clinical advances. *Current Opinion*. 2010 Aug; 22(4):453-8.
42. Lara-Corrales I, Parkin PC. The efficacy of trimethoprim in wound healing of patients with epidermolysis bullosa: a feasibility trial. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb; 66(2):264-70.