Dissertação – Artigo tipo *Case Report*

Mestrado Integrado em Medicina

EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA RECESSIVA – *CASE REPORT*

Ana Sofia Fernandes Santos

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar - Universidade do Porto/

Centro Hospitalar do Porto

Morada: Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto

anasofia302@gmail.com

Orientador:

Virgílio da Costa

Assistente Hospitalar Graduado Sénior de Dermatologia

Centro Hospitalar do Porto

Junho/2010

ÍNDICE

ÍNDICE 2
RESUMO 3
INTRODUÇÃO 4
1. Definição e classificação 4
2. Fisiopatologia 4
3. Epidemiologia 5
4. Apresentação Clínica 5
a. Epidermólise Bolhosa Simples (EBS) 5
b. Epidermólise Bolhosa Juncional (EBS) 6
c. Epidermólise Bolhosa Distrófica (EBD) 6
5. Objectivo 7
DESCRIÇÃO DO CASO 8
DISCUSSÃO 11
6. Manifestações clínicas 11
7. Diagnóstico 12
8. Anormalidades genéticas e moleculares: 12
9. Abordagem de um doente com rEBD, generalizada severa: complicações mais frequentes e tratamento de suporte: 13
a. Pele 13
b. Tracto Gastrointestinal 14
c. Cavidade Oral 14
d. Nutrição 14
e. Complicações hematológias - Anemia 15
f. Complicações oftalmológicas 15
g. Complicações da traqueia e laringe 16
h. Cancro 16
i. Complicações psicomotoras 17
10. Pesquisas actuais e terapia futura: 17
CONCLUSÃO 18
REFERÊNCIAS 19
AGRADECIMENTOS 23

RESUMO

Introdução: A Epidermólise Bolhosa (EB) é uma doença genética com severidade clínica altamente variável, que resulta na formação de bolhas (vesículas) na pele e mucosas, podendo ser espontâneas ou provocadas por trauma mínimo. O subtipo distrófico (EBD), relativamente raro, engloba tanto a forma autossómica dominante, como a forma recessiva e todas são devidas a mutações no gene COL71A, que codifica o colagénio tipo VII.

Objectivos: Elaboração de um *case report* sobre uma criança de 12 anos, com EB distrófica recessiva, severa generalizada, presente desde o nascimento, com envolvimento de múltiplos sistemas; revisão das possíveis complicações e abordagem terapêutica recomendada, bem como novas pesquisas e terapia futura.

Descrição do caso: Indivíduo de 12 anos, do sexo masculino, filho de pais consanguíneos que apresenta desde o nascimento formação de bolhas. Apresenta ainda atraso do crescimento, disfagia, estenose esofágica recidivante, pseudo-sindactilia das mãos e pés e anemia microcítica, tendo realizado uma gastrostomia permanente em 2008.

Discussão: O diagnóstico exacto em recém-nascidos pode ser difícil e depende de uma combinação de técnicas clínicas, histológicas e moleculares. Neste subtipo da doença, as complicações são inevitáveis e a terapia existente é predominantemente de suporte.

Conclusão: É do interesse de todos os profissionais de saúde conhecer uma pouco melhor esta patologia, não só pela abrangência de diversas especialidades como também pelo impacto e desgaste psico-sócio-económico que afecta todos os doentes e suas famílias.

PALAVRAS-CHAVE

Epidermólise bolhosa distrófica recessiva; COL7A1; Colagénio tipo VII; complicações; tratamento.

INTRODUÇÃO

1. Definição e classificação

As dermatoses bolhosas representam um capítulo muito abrangente, cujos defeitos adquiridos ou congénitos da adesão intra-epidérmica ou dermo-epidérmica levam à formação de bolhas (vesículas) na pele e mucosas, podendo ser espontâneas ou provocadas por trauma mínimo (Marinkovich e Bauer 2008). Na Epidermólise Bolhosa (EB) esses defeitos são genéticos com severidade clínica altamente variável. Mais de vinte subtipos têm sido descritos, de acordo com o tipo de padrão genético, distribuição regional das lesões e aparência individual destas, presença ou não de actividade extracutânea e achados imunohistoquímicos e ultra-estruturais (Fine et al. 2008 a). Estes subtipos estão divididos em três categorias, de acordo como nível de separação do tecido na zona da membrana basal: a Epidermólise Bolhosa Simples (EBS), na qual a clivagem ocorre dentro dos queratinócitos no lado epidérmico da membrana basal; a Epidermólise bolhosa juncional (EBJ) cuja formação da bolha ocorre dentro da membrana lúcida, na região dérmico-epidérmica; e a Epidermólise Bolhosa Distrófica (EBD), onde a separação ocorre do lado dérmico da membrana basal cutânea (Eady et al. 2004) – figura 1.

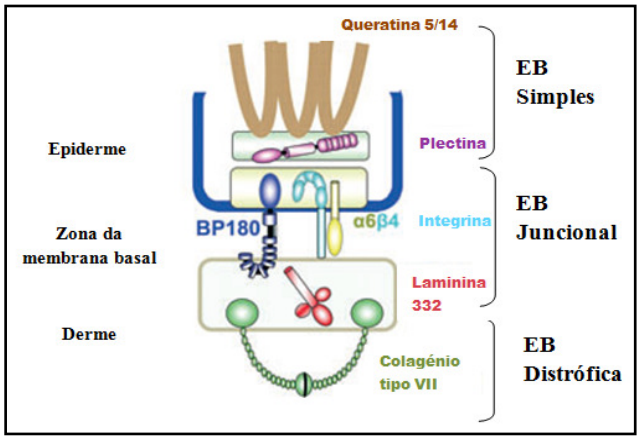


Figura 1 - As três categorias major da EB e as estruturas epidérmicas correspondentes da zona da membrana basal (adaptado de Sawamura et al. 2009).

2. Fisiopatologia

A função primária da membrana basal, localizada na junção entre a epiderme e a derme, é manter a adesão entre estes dois tecidos estruturalmente diferentes. Isso é conseguido à custa de uma complexa rede de moléculas de adesão, que estabelecem entre si ligações muito estáveis. Através da técnica de microscopia electrónica foi possível observar que a membrana basal epidérmica está dividida em três áreas: os hemidesmossomas, a lâmina lúcida e lâmina densa. Defeitos genéticos que causam alterações em uma ou mais moléculas necessárias ao correcto funcionamento da junção dermoepidérmica impedem a capacidade de adesão da membrana basal. Recentemente, avanços na análise genética molecular permitiram a identificação de

mutações específicas presentes em doentes com EB – tabela 1. O tipo e a severidade da EB em cada paciente são determinados pelas mutações presentes, suas combinações e seu efeito na transcrição do RNA mensageiro e tradução em proteínas (Siañez-González et al. 2009).

Tipo de EB	Gene afectado	Proteína codificada
EB simples	PKP1	Placofilina 1
	DSP	Desmoplaquina
	KRT5	Queratina 5
	KRT14	Queratina 14
	PLEC1	Plectina
	ITGA6, ITGB4	Integrina, α6β4
EB Juncional	LAMA3, LAMB3, BLAMC2	Laminina 332
	COL17A1	Colagénio XVII (BP180)
	ITGA6, ITGB4	Integrina, α6β4
EB Distrófica	COL7A1	Colagénio tipo VII

Tabela 1 - Anormalidades genéticas na EB (adaptado de Siañez-González et al. 2009)

3. Epidemiologia

Não existem dados exactos sobre a prevalência ou incidência da EB, apesar da prevalência na Europa (todos os tipos de EB) estar estimada em cerca de 60 por milhão de habitantes (Bruckner-Tuderman 2008). Quanto à incidência acredita-se que seja cerca de 19 em cada milhão de nascimentos (Fine 2007). A incidência não é afectada pela raça ou pelo grupo étnico, e a doença atinge igualmente ambos os sexos. EB simples é a forma mais comum (92%), seguida pela EB distrófica (5%) e por fim a EB juncional (1%) (Siañez-González et al. 2009). Um estudo americano sugeriu que em cada 350 pessoas, uma é portadora de um gene recessivo da EB congénita (Bruckner-Tuderman 2008).

4. Apresentação Clínica

a. Epidermólise Bolhosa Simples (EBS)

A maioria casos de EBS são transmitidos de forma autossómica dominante, apesar de ocorrer a transmissão recessiva em alguns subtipos. As bolhas aparecem ao nascimento e desenvolvem-se em resposta ao trauma, afectando inicialmente as palmas das mãos e as

plantas dos pés. São flácidas e deixam uma crosta de cor amarelada mas sem resultar em atrofia da pele ou cicatrizes (Marinkovich e Bauer 2008).

b. Epidermólise Bolhosa Juncional (EBS)

Por sua vez, a EBJ é herdada de forma autossómica recessiva e a distribuição das lesões pode ser tanto localizada, quanto generalizada. Como regra geral, todos os subtipos de EBJ são caracterizados por vesículas, erosões, alterações distróficas e cicatrizes atróficas, bem como, atingimento dentário e das membranas mucosas (Marinkovich e Bauer 2008).

c. Epidermólise Bolhosa Distrófica (EBD)

A EBD, na qual a separação dos tecidos ocorre ao nível da derme, manifesta-se por formação de vesículas, cicatrizes e miliária. Engloba ambas as formas: autossómica dominante e autossómica recessiva; no entanto, todos os tipos de EBD são causados por mutações no gene COL71A, que codifica o colagénio tipo VII, que forma as fibrilhas de ancoragem para a membrana basal da epiderme (Sawamura et al. 2009) – ver figura 1. O local e a natureza das várias mutações associadas à EB determinam o fenótipo clínico que varia de uma doença relativamente leve, herdada tipicamente por herança autossómica dominante, a uma condição grave e mutilante, herdada de forma recessiva (Eady et al. 2004).

EB Distrófica Dominante (dEBD)	dEBD, generalizada
	dEBD acral
	dEBD pré-tibial
	dEBD pruriginosa
	dEBD unhas
	dEBD dermólise bolhosa do recém-nascido
EB Distrófica Recessiva (rEBD)	rEBD generalizada severa
	rEBD generalizada, outra
	rEBD inversa
	rEBD pré-tibial
	rEBD pruriginosa
	rEBD centrípeta
	rEBD dermólise bolhosa do recém-nascido

Tabela 2 - Classificação da EB Distrófica, de acordo com o *Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB* (Fine et al. 2008 a).

Existem muitos subtipos de EBD (Tabela 2), mas o mais comum é a EBD recessiva severa generalizada, antes conhecida como Hallopeau-Siemens. Esta variante é caracterizada por uma extrema fragilidade da pele, formação generalizada de vesículas e bolhas, cicatrizes distróficas extensas, pseudosindactilia, tal como cáries, microstomia e distrofia das unhas e dentes. Todas as membranas mucosas são afectadas, causando estenose esofágica, anal, uretral, úlceras da córnea e fimose. Anemia e atraso de crescimento também são observados. Os pacientes com esta variante têm alto risco de desenvolver carcinoma epidermóide da pele. Outras complicações possíveis são glomerulonefrite, amiloidose renal, nefropatia de IgA, insuficiência renal crónica, cardiomiopatia e osteoporose (Siañez-González et al. 2009).

5. Objectivo

Este trabalho baseia-se na elaboração de um *case report* sobre uma criança de 12 anos, com EB do tipo distrófico recessivo, que é uma forma severa e generalizada, comummente presente ao nascimento (como é o caso).

Com este trabalho pretende-se alertar para uma patologia bastante rara e, inevitavelmente, pouco conhecida na prática comum mas que envolve múltiplas especialidades e de uma forma contínua ao longo da vida do doente. Assim, são necessários cuidados a nível oral e dentário, do tracto gastrointestinal e nutricional, renal, oftalmológico, do sistema musculoesquelético, hematológico, dermatológico e controle de dor, entre outros, sendo do interesse de todos perceber um pouco mais desta patologia.

DESCRIÇÃO DO CASO

Indivíduo do sexo masculino, com 12 anos de idade, caucasiano, natural e residente em Chaves. Com 5h de vida foi transferido do Hospital de Chaves para o Hospital Maria Pia por apresentar ausência de epiderme nos membros inferiores e membro superior esquerdo. Parto eutócito, apgar 8/10, peso 3310gramas, perímetro cefálico 34.5 cm. Mãe e pai, com idades de 18 e 22 anos, respectivamente, saudáveis, consanguíneos em 2ºgrau, sem história familiar prévia conhecida – figura 2. Primeira gravidez do casal que não foi vigiada ("ocultada"), decorrendo sem intercorrências conhecidas.

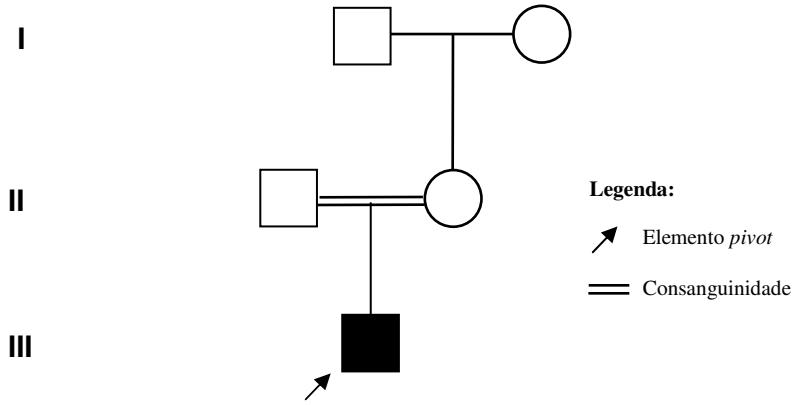


Figura 2 – Árvore Genealógica

O recém-nascido foi internado na unidade de cuidados intensivos. Além da ausência de pele, apresentava flictenas e zonas de descolamento de pele nas pregas inguinais e nos locais onde teve adesivos. A cavidade oral com pequenas lesões na língua, tendo áreas de cor alterada e aspecto friável. Em ventilação espontânea, sem oxigenoterapia suplementar e sem sinais de dificuldade respiratória (Sat.O2 de 99-100%). Boa evolução, com manutenção de estabilidade hemodinâmica, apesar da fragilidade da pele, mesmo para pequenos traumatismos. Durante o internamento, aparecimento progressivo de flictenas com padrão de distribuição generalizado (face, tórax, região lombar, região perianal, coxas, membros). Na endoscopia digestiva alta: ulcerações da mucosa da boca e orofaringe; esófago, estômago e bulbo duodenal normais.

No relatório anatomo-patológico a 18/09/1997, o exame histológico e a microscopia electrónica mostravam alterações tipo dermatose bolhosa, com clivagem da derme,

compatível com Epidermólise bolhosa do tipo distrófico. A técnica de imunofluorescência directa mostrou ausência de imunorreactividade. Em Novembro de 1998 foi feito o estudo genético nos EUA que mostrou mutação no exão 3 do gene COL7A1, presente em ambos os alelos e responsável pela terminação prematura da proteína do colagénio tipo VII.

Evolui com episódios repetidos de formação de flictenas e cicatrizes em todo o corpo, sendo mais afectados os membros com encurtamento de mãos e pés e sua contracção; sem internamentos até 2004. Nesse ano, devido a sintomas de disfagia progressiva, realiza duas dilatações esofágicas para correcção de estenose esofágica. Realiza ainda circuncisão, devido a fimose. Em 2005, duas novas recidivas de estenose esofágica obrigam à sua dilatação. Em 2006, já com 9 anos, apresentava sinéquias cicatriciais de todos os espaços comissurais das mãos e das regiões palmares com deformidade e flexão dos raios digitais. Neste contexto, é proposto pela cirurgia plástica fazer libertação palmar da mão direita com plastia e enxerto de pele parcial.

Em 2007, nova dilatação esofágica. A evolução da disfagia sem solução definitiva (diversas dilatações com balão sob controle fluoroscópio, com alívio sintomático transitório e recidivas alguns meses depois) levou à realização de gastrostomia permanente em 2008. Em 2009 realizou mais uma dilatação esofágica, perfazendo a sexta. Actualmente, faz alimentação parcial líquida via oral; tudo o resto através da gastrostomia.

Seguido em hematologia desde 2009 por anemia microcítica com parâmetros de cinética de ferro compatíveis com doença crónica (ferro sérico↓, tranferrina↓, saturação de transferrina↓ e ferritina normal, sendo que os valores de hemoglobina rondam os 7g/dL). Realizou uma transfusão e iniciou tratamento com darbopoietina intravenoso (IV) e ferro IV durante cerca de 3 meses, sendo o último valor de hemoglobina de 9,4g/dL.



Figura 3 – Lesões bolhosas no ombro direito.

Trata-se portanto de um doente com a forma mais severa da EB distrófica recessiva – subtipo generalizado e severo. A nível epidérmico apresenta prurido significativo e dor, com formação espontânea de bolhas que podem ser hemorrágicas, e com aparecimento em qualquer área, sendo no entanto mais comuns em zonas de fricção – figura 3.



Figura 4 – Microstomia.



Figura 5 – Pseudosindactilia das mãos e lesões dos membros inferiores.

A cavidade oral e o esófago apresentam envolvimento severo com desenvolvimento subsequente de microstomia e obliteração do vestíbulo oral – figura 4 – bem como de estenose esofágica.

Durante a infância, as repetidas formações de bolhas com cicatrização progressiva levou a fusão dos dedos das mãos e dos pés (pseudosindactilia) – figura 5. Além disso as contracturas articulares ao nível dos extensores que afectam os cotovelos, mãos e joelhos limitam a sua mobilidade. O desuso resulta em reabsorção óssea e atrofia muscular.

As estenoses esofágicas progressivas, a dificuldade de alimentação e os problemas nutritivos culminaram na colocação de uma gastrostomia permanente – figura 7.



Figura 6 – Região dorsal.



Figura 7 – Visualização do botão de gastrostomia.

DISCUSSÃO

A EB consiste num grupo heterogéneo de doenças bolhosas hereditárias que podem aumentar o risco de morte a recém-nascidos e crianças. O diagnóstico exacto em recém-nascidos pode ser difícil e depende de uma combinação de técnicas clínicas, histológicas e moleculares (Das e Sunati 2004). Diferenciar EB de não-EB ou especificar entre os subtipos de EB pode ser bastante difícil, especialmente no período neonatal. Neste estadio, as seguintes doenças poderão ser incluídas no diagnóstico diferencial: eritrodermia ictiosiforme bulhosa congénita, síndrome de pele escaldada estafilocócica, impétigo bulhoso, incontinentia pigmenti, herpes simplex neonatal, doença bulhosa auto-imune (tal como pênfigo ou herpes gestacional adquirida de forma transplacentar), aplasia cutânea, hipoplasia dérmica focal, doença de Gunther e síndrome de Kindler (Eady et al. 2004).

6. Manifestações clínicas

A clínica da EB distrófica recessiva, generalizada severa, está comummente presente ao nascimento e o modo de distribuição, tal como o próprio nome indica, é predominantemente generalizado com frequências de actividade da doença extremamente altas em quase todos os locais anatómicos (Devries et al. 2004). Os achados na pele variam desde formação de bolhas, miliária e ausência ou distrofia das unhas (Fine et al. 2008 c). Quanto ao envolvimento extracutâneo surgem diversas alterações. A nível oral pode haver fusão da língua com o pavimento da boca (anquiloglossia) e diminuição progressiva do tamanho da cavidade oral e abertura da boca (microstomia), o que, juntamente com as cáries, impede a alimentação oral. Erosão e estenose esofágica causam disfagia severa que agrava o mau estado de nutrição. Erosões anais podem conduzir a obstipação severa. A nível ocular, por sua vez, podem formar-se erosões que levam à formação de cicatrizes e perda de visão. O aparecimento de bolhas seguidas de cicatrização continua durante toda a vida que conduz, inevitavelmente, a desfiguração. Pseudosindactilia das mãos e pés resulta em fusão dos dedos com perda severa da função. Outras complicações incluem atraso de crescimento, anemia, osteoporose, amiloidose renal, amiloidose pulmonar e cardiomiopatia dilatada (Pfendner e Lucky 2007). O risco de carcinoma epidermóide após os 30 anos é muito significativo; o risco de melanoma maligno é menor, mas também existe. De todas as EBD, a rEBD generalizada severa é a que tem maior risco de morte relacionada com a própria doença (Fine et al. 2008 c).

7. Diagnóstico

A suspeita de EB pode ser confirmada usando técnicas de imunofluorescência e microscopia electrónica para identificar o plano em que ocorre a separação e a formação de bolhas. A análise genética do doente e dos progenitores poderá ser necessária para determinar definitivamente o modo de hereditariedade e a mutação específica que causa a EB em cada caso particular (Siañez-González et al. 2009). No presente caso, o recém-nascido apresentava alterações da derme compatíveis com rEBD generalizada severa, classificação esta que foi sustentada pela ausência de marcação pela imunofluorescência para o colagénio tipo VII e ausência de fibrilhas de ancoragem determinadas por microscopia electrónica de transmissão.

8. Anormalidades genéticas e moleculares:

A ausência de outros membros da família afectados não estabelece, por si só, o modo de transmissão autossómico rececessivo, porque a identificação de pessoas afectadas aparentemente isoladas pode também ser o resultado de uma mutação espontânea ou de penetrância incompleta de uma característica autossómica dominante (Das e Sunati 2004). O estudo genético feito a este caso mostrou uma mutação no exão 3 presente em ambos os alelos e também nos dois progenitores, responsável pela terminação prematura da proteína do colagénio tipo VII. A mutação 425A→G no exão 3 é encontrada principalmente em indivíduos com ancestrais da Europa central, e uma frequência alélica de 3.9% foi reportada num estudo por Varki et al. (2007). A mutação característica da EBD autossómica recessiva consiste na formação de um codão de terminação prematuro (PTC), que pode resultar de uma mutação "nonsense" ou de inserção ou delecção de nucleótidos. Estas mutações, designadas "frameshift" por causarem alterações na natureza dos codões que compõe o gene em causa, conduzem a uma transcrição e tradução anormais do gene COL7A1, provocada pela formação de um codão de terminação prematuro. Frequentemente, o PTC é homozigoto ou heterozigoto composto com outro PTC, resultando essencialmente em alelos COL7A1 nulos. A presença de um PTC em ambos os alelos do gene COL7A1 manifesta-se, a nível proteico, por uma completa ausência de fibrilhas de ancoragem (visualização através de microscopia electrónica de transmissão) e por uma imunofluorescência completamente negativa para epítopos de colagénio tipo VII. Estes achados são acompanhados por extrema fragilidade da pele e todas as características típicas já descritas anteriormente para a rEBD, generalizada severa (Varki et al. 2007; Dang e Murrell 2008).

Estudos nos quais se pretende investigar e determinar os mecanismos moleculares que estão na base da rEBD têm implicações importantes para o aconselhamento genético e para o desenvolvimento da terapia genética. Estes resultados permitem o diagnóstico pré-natal em famílias de risco (aquelas que têm pelo menos uma criança afectada) e o teste baseia-se na pesquisa de mutações de DNA fetal e pode ser executado a partir da 10ª semana de gestação (Fassihi 2010).

9. Abordagem de um doente com rEBD, generalizada severa: complicações mais frequentes e tratamento de suporte:

Actualmente não há cura definitiva para a EB e o objectivo do tratamento é o alívio dos sintomas fornecendo, para isso, medidas de suporte. Portanto, a terapia foca-se na prevenção de lesões e complicações (Das e Sunati 2004; Marinkovich e Bauer 2008; Siañez-González et al. 2009). Doentes com as formas mais severas da EBD recessiva geralmente sobrevivem até à idade adulta e vão necessitar de cuidados contínuos durante toda a vida. Idealmente deverão ser avaliados a cada seis meses por uma equipa multidisciplinar na tentativa de abranger todas as necessidades especiais que estes doentes requerem (Eady et al. 2004).

a. Pele

A abordagem de um doente com EBD deve, inicialmente, concentrar-se na avaliação dos locais de formação de bolhas e úlceras, incluindo as mucosas orais e esofágicas o que poderá traduzir a gravidade da doença. As bolhas formadas de novo devem ser lancetadas e drenadas, prevenindo desta forma que se alarguem devido à pressão do fluido. Na maioria dos casos, a colocação de pensos nas lesões bolhosas divide-se em três camadas: a primeira, não aderente, geralmente é impregnada com um emoliente ou um antiseptico tópico; a segunda camada deverá estabilizar a primeira e conferir uma espécie de acolchoamento para permitir maior actividade física (usam-se geralmente rolos de gase); por fim, a terceira deverá ter características elásticas para assegurar a integridade do conjunto (Pfendner e Lucky 2007). Deve ser empregue todo o esforço na tentativa de minimizar o trauma e a formação de novas lesões, bem como, na prevenção de infecções secundárias, tratando de forma agressiva quando tal ocorre. *Staphhylococcus* sp., *Streptococcus* sp., diptheroids, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida* sp. foram os microrganismos mais frequentemente isolados das feridas crónicas de doentes com EB num estudo de Brandling-Bennett e Morel (2010). As feridas

crónicas nos doentes com EB podem predispor para infecções com perigo de vida, má evolução ponderal e carcinomas epidermóides. (Brandling-Bennett e Morel 2010).

b. Tracto Gastrointestinal

Um dos locais mais comuns de atingimento extra-cutâneo na EB é o tracto gastrointestinal. Bolhas dolorosas e erosões podem desenvolver-se na cavidade oral, esófago, intestinos delgado e grosso, recto e ânus. Quando a vesiculação luminal é severa e crónica, a cicatrização pode levar ao desenvolvimento de estenose. Disfagia e estenose esofágica são complicações bem conhecidas da EB genética, especialmente do subtipo distrófico (Fine et al. 2008 c). Para tratar esta complicação quase sempre é necessário recorrer a dilatação endoscópica por balão. No entanto, a recidiva é frequente e pode ter que se dilatar múltiplas vezes (Eady et al. 2004), como acontece no caso aqui apresentado. O refluxo gastroesofágico é outra das complicações que surgem frequentemente em doentes com rEBD, chegando a atingir 75% dos casos, como foi demonstrado por Freeman et al. (2008). Os indivíduos com este problema beneficiam de medicação, como por exemplo um inibidor da bomba de protões. Obstipação crónica é também geralmente referida, estando muitas vezes associada a dor a defecar devido a erosões e fissuras anais. Devem ser prescritos laxantes osmóticos e estimulantes e emolientes fecais, uma vez que é muito difícil manter uma dieta suficientemente rica em fibras (Eady et al. 2004).

c. Cavidade Oral

Uma boa higiene oral é essencial para os doentes com EB e visitas regulares ao dentista são especialmente importantes. A maior complicação dentária é o aumento de risco de cáries como resultado do envolvimento de tecido mole, alteração na dieta e aumento do tempo de *clearence* (devido à menor mobilidade da língua e estreitamento vestibular) (Oliveira et al. 2008).

d. Nutrição

Em crianças com rEBD generalizada severa, má evolução ponderal (*failure to thrieve*) pode ser um problema major, sendo necessário suporte nutritivo adicional, incluindo uma gastrostomia para assegurar o aporte calórico necessário (Pfendner e Lucky 2007). A doença cutânea extensa está associada com alterações profundas nas respostas hemodinâmicas e metabólicas com aumento paralelo das necessidades calóricas e proteicas (Marinkovich e Bauer 2008). As estenoses esofágicas sucessivas, associadas a disfagia e fagodinia reduzem a vontade do doente comer. A ampliação e persistência das erosões intestinais resultam em

perdas crónicas de proteínas e sangue, contribuindo também para o desenvolvimento de anemia, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, má absorção e atraso de crescimento (Fine et al. 2008 c). É, portanto, fundamental assegurar o aporte nutritivo necessário, com envolvimento de um nutricionista clínico, com monitorização laboratorial a cada 6 a 12 meses (incluindo, hemograma completo, ureia, electrólitos, testes de função hepática, velocidade de sedimentação, proteína C reactiva, ferro, ferritina, cálcio, fosfato, vitamina D, zinco e selénio), e correcção com suplementos vitamínicos das deficiências encontradas (Siañez-González et al. 2009). Sendo assim, deve fazer parte da suplementação prescrita o selénio e a carnitina em baixas doses para prevenção da cardiomiopatia dilatada, uma complicação rara mas descrita em alguns trabalhos. Pensa-se que este problema tenha uma estiologia múltipla, nomeadamente na deficiência de micronutrientes, em infecções e na anemia crónica (Sidwell et al. 2000). Quanto à suplementação de cálcio e vitamina D tem como objectivo a prevenção da osteopenia e osteoporose, também estas complicações frequentes e de origem multifactorial (baixo nível de mobilidade, citocinas inflamatórias, mau estado nutricional). Os doentes com rEBD têm diminuição da massa óssea, o que os pode colocar em risco de fracturas (Fewtrell et al. 2006). Por fim, a restituição de zinco melhora a capacidade de cicatrização de feridas (Pfendner e Lucky 2007).

e. Complicações hematológias - Anemia

A anemia que está associada com a rEBD é uma comorbilidade adicional desta doença dermatológica severa. A etiologia da anemia é também multifactorial, envolvendo deficiência de ferro (baixo aporte nutricional, diminuição da absorção gastrointestinal e perdas aumentadas via pele) e anemia da doença crónica (inflamação crónica). Tudo isto resulta numa resposta inapropriada por parte da medula óssea, tendo em conta o grau de eritropoietina associada, com valores de hemoglobina na ordem dos 5 a 6 mg/dL e sendo às vezes necessário transfusões de eritrócitos. Em resposta a esta anemia profunda, o tratamento com uma forma de eritropoietina sintética, a darbepoietina, e ferro intravenoso tem resultado numa melhoria dos valores e da qualidade de vida destes doentes (Kuo et al. 2006).

f. Complicações oftalmológicas

As complicações oculares podem surgir e envolvem inflamação, formação de bolhas e cicatrizes da córnea. Como prevenção, são recomendados exames oftalmológicos anuais, bem como lágrimas artificias como lubrificantes. Podem ainda ser necessária antibioterapia e

analgesia tópica, tal como correcção cirúrgica no caso de as complicações evoluírem como ectrópio e simbléfaro (Tong et al. 1999).

g. Complicações da traqueia e laringe

O envolvimento laríngeo é raro. Ocorre mais frequentemente no subtipo juncional que nos subtipos distrófico e simples. De qualquer maneira, o envolvimento agudo com formação de bolhas, evolução para rouquidão e estridor implica intervenção otorrinolaringológica imediata com a possibilidade de realização de uma traqueostomia (Fine et al 2007; Fantauzzi et al 2008).

h. Cancro

De todas as neoplasias malignas cutâneas, o carcinoma epidermóide é o único com uma prevalência muito maior na população com EB comparando com a população geral (Mallippedi 2002). Nos doentes com rEBD generalizada severa, quando atingem a meia-idade, praticamente todos tiveram pelo menos um carcinoma epidermóide e cerca de 80% terão morrido de carcinoma epidermóide metastático, mesmo com ressecação cirúrgica agressiva. Este risco tão alto sugere que a detecção precoce e o tratamento desta malignidade são de maior importância e deve ser prioridade para os médicos que seguem estes doentes. A etiologia destes cancros continua sem ser completamente compreendida, apesar de não ser muito surpreendente que se desenvolvam carcinomas epidermóides nesta pele com cicatrizes recorrentes bem como erosões e ulcerações cutâneas crónicas. No entanto, a presença de tecido cicatricial crónico, só por si, não pode explicar este fenómeno, em virtude da sua agressividade biológica tão marcada, apesar de histologicamente serem muito bem diferenciados. Outros factores foram propostos e podem contribuir, como a má nutrição severa, a disfunção das células natural killer (NK), mutações no gene p53, entre outras. Algo importante a ter em conta é que a maioria dos doentes com rEBD pode eventualmente desenvolver múltiplos carcinomas epidermóides primários; este facto é relevante para a sua sobrevida, uma vez que a excisão com sucesso de um destes carcinomas não impossibilita a ocorrência tardia de um outro, quer seja na mesma região, quer seja mais distante. O tratamento recomendado é a excisão cirúrgica, com margens alargadas (Fine et al. 2008 b). Devido à fragilidade da pele, uma atenção especial deverá ser prestada tanto durante a anestesia como durante o procedimento cirúrgico. Bloqueio dos plexos nervosos é preferível para a cirurgia das extremidades. Se for necessária anestesia geral, a entubação dos doentes

deverá ser muito cuidadosa devido à fragilidade da mucosa oral e das vias respiratórias (Ames et al. 1999).

i. Complicações psicomotoras

Os doentes com EB podem ter associada uma profunda incapacidade física com implicações psicológicas sérias (Fine et al. 2003). Assim, deve estar ao dispor do doente e da sua família algum tipo de suporte psicológico, tendo especial atenção relativamente à promoção da aceitação da doença e prevenção da sobreprotecção e isolamento do doente. A terapia ocupacional pode ser uma importante ferramenta na prevenção das contracturas progressivas, nomeadamente nas mãos bem como da pseudosindactilia. O tratamento cirúrgico é quase sempre necessário para libertação dos dedos e das contracturas articulares, mas apesar de um regime de reabilitação apertado, a recuperação funcional nunca será total e a recorrência é inevitável dentro de 1 a 3 anos (Siañez-González et al. 2009).

10. Pesquisas actuais e terapia futura:

Actualmente, a possibilidade de encontrar uma cura para esta genodermatose tem atraído grande interesse em todo o mundo. O objectivo de um tratamento ideal seria corrigir a deficiência ou falta das proteínas de ancoragem específicas na junção dermoepidérmica. Assim, encontram-se sob investigação diversas abordagens:

- Terapia com proteínas: é baseada na aplicação directa da proteína em falta, usando métodos recombinantes. A aplicação tópica, intradérmica e intravenosa de colagénio tipo VII em ratos com o gene COL7A1 inactivado provou acelerar a cura das lesões e, mesmo, prolongar a sobrevida (Siañez-González et al. 2009).
- Terapia celular: progressos recentes indicaram que esta abordagem pode oferecer melhoras significativas, e talvez a cura, dos indivíduos afectados. As *stem cells* e os fibroblastos alogénicos são actualmente as opções mais promissoras (Poocheron et al. 2008; Uitto 2008; Tolar et al. 2009)
- Terapia genética: o objectivo da terapia genética é recuperar a função anormal ou ausente de um gene, substituindo o gene deficiente por um normal. Para isso é necessário estabelecer um vector (por exemplo, um vírus) e dirigir a terapia para as células que é necessário tratar – isto é, não apenas as da pele, mas também as células da mucosa gastrointestinal e outras afectadas (Featherstone 2007).

CONCLUSÃO

A EB tem um impacto médico e socioeconómico significativos, afectando os aspectos pessoais, físicos, emocionais e profissionais de todos os doentes e de suas famílias. Os cuidados de vestuário (como o vestir/despir) geralmente requerem cerca de 1-4h diárias e para cada doente, apenas o vestuário ideal e as pomadas e géis necessários estão avaliados em cerca de 25,000 euros por ano (Bruckner-Tuderman 2008).

Num estudo, Fine et al. (2003) demonstraram que as crianças afectadas com esta patologia frequentemente necessitam de assistência de terceiros mesmo para s rotinas diárias mais simples. Sugerem ainda a necessidade de providenciar recursos que assistam as famílias dos indivíduos afectados. Em Portugal, o Núcleo de Epidermólise Bolhosa, NEB, foi criado na Liga Portuguesa dos Deficientes Motores integrado na Unidade de Investigação em Reabilitação - UNIR, em 1982. A EB era no início dos anos oitenta, quase desconhecida, em parte por ter uma representação nacional que não ultrapassa a media de cerca de 60 doentes. Este movimento surge num contexto de alertar a sociedade, os médicos e profissionais da saúde, os professores e empresários, das características desta doença e dos cuidados especiais necessários. Procura portanto ensinar a viver com a EB e influenciar a sociedade para o reconhecimento destes doentes, contribuindo assim para que as suas vidas melhorem, sendo aceites na escola e no emprego uma vez que não afecta o desenvolvimento intelectual. Alguns destes pontos fazem também parte do objectivo essencial deste trabalho.

Finalmente, pode-se dizer que as novas abordagens terapêuticas são promissoras, principalmente nas formas recessivas da EB. São, no entanto, necessários mais estudos para permitir a sua aplicabilidade, tornando-se assim a esperança futura para a cura da EBD.

REFERÊNCIAS

Ames WA, Mayou BJ, Williams K (1999) Anaesthetic management of epidermolysis bullosa. Br J Anaesth 82:746-751.

Brandling-Bennett HA, Morel KD (2010) Common Wound Colonizers in Patients with Epidermolysis Bullosa. Pediatric Dermatology 27:25-28

Bruckner-Tuderman L (2008) Epidermolysis Bulllosa. European Journal of Dermatology 18:214-218.

Dang N, Murrell DF (2008) Mutation analysis and characterization of COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa. Experimental Dermatology 17:553-568

Das B, Sunati S (2004) Dystrophic Epidermolysis Bullosa. Journal of Perinatology 24:41-47.

Devries DT, Johnson LB, Weiner M, Fine JD (2004) Relativeextent of skin involvement in inherited epidermolysis bullosa (EB): Composite regional anatomic diagrams based on the findings of the National EB Registry, 1986 to 2002. J Am Acad Dermatol 50:572-581

Eady RAJ, Fine JD, Burge SM (2004) Genetic Blistering Diseases. In: Rook's Textbook of Dermatology, Seventh Edition (Burns T, et al. ed), pp40.1-40.36. Blackwell Publishing

Fantauzzi RS, Maia, MO, cunha FC, Simões RV, Gonçalves DU, Maia AF (2008) Otorhinolaryngological and esophageal manifestations of epidermolysis bullosa. Rev Bras Otorrinolaringol 74:657-661.

Fassihi H, McGrath JA (2010) Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa. Dermatol Clin 28:231-237.

Featherstone C (2007) Epidermolysis bullosa: from fundamental molecular biology to clinical therapies. J Invest Dermatol 127:256-259.

Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, Brain C, Atherton D, Harper J, Mellerio JE, Martinez AE (2006) Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. British Journal of Dermatology 154:959-962.

Fine JD (2007) Epidermolysis bullosa: a genetic disease of altered cell adhesion and wound healing, and the possible clinical utility of topically applied thymosin beta4. Ann N Y Acad Sci 1112:396-406.

Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C (2007) Tracheolaryngeal Complications of Inherited Epidermolysis Bullosa: Cumulative Experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. The Laringoscope 117:1652-1660.

Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A (2008 a) The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol 58:931-950.

Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C (2008 b) Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: The National EB Registry experience, 1986-2006. J Am Acad Dermatol 60:203-211.

Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C (2003) Assessment of mobility, ctivities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. Clinical and Experimental Dermatology 29:122-127.

Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C (2008 c) Gastrointestinal Complications of Inherited Epidermolysis Bullosa: Cumulative Experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 46:147-158.

Fivenson DP, Scherschun L, Choucair M, KuKuruga D, Young J, Shwayder Tor (2003) Graftskin therapy in epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 48:886-892.

Freeman EB, Koglmeier J, Martinez AE, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, Lindley KJ, Shah N (2008) Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. British Journal of Dermatology 158:1308-1314.

Kuo DJ, Bruckner AL, Jeng MR (2006) Darbopoetin Alfa and Ferric Gluconate Ameliorate the Anemia Associated with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. Pediatric Dermatology 23:580-585

Mallipeddi R (2002) Epidermolysis bullosa and câncer. Clinical and Experimental Dermatology 27:616-623.

Marinkovich MP, Bauer EA (2008) Inherited Epidermolysis Bullosa. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Seventh Edition (Wolff K, et al. ed), pp505-516. McGraw-Hill

Oliveira TM, Sakai VT, Candido LA, Silva SM, Machado MA (2008) Clinical Management for Rpidermolysis Bullosa Dystrophica. J Appl Oral Sci 16:81-85

Pfendner EG, Bruckner A, Conget P, Mellerio J, Palisson F, Lucky A (2007) Basic science of epidermolysis bullosa and diagnostic and molecular characterization: Proceedings of the IInd International Symposium on Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005. International Journal of Dermatology 46:781–794.

Pfendner EG, Lucky AW (2007) Dystrophic Epidermolysis Bullosa. GeneReviews

Poocheron V, Hu S, Kirsner RS (2008) Allogeneic Cell Therapy for Epidermolysis Bullosa. Journal of Investigative Dermatology 128.

Sawamura D, Nakano H, Matsuzaki Y (2009) Overview of epidermolysis bullosa. Journal of Dermatology 37:214-219.

Siañez-González C, Pezoa-Jares R, Salas-Alanis J (2009) Congenital Epidermolysis Bullosa: A Review. Actas dermo-sifiliograficas 100:842-856.

Sidwell RU, Yates R, Atherton D (2000) Dilated cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. Archives of Disease in Childhood 83:59-63

Tolar J, Ishida-Yamamoto A, Riddle M, McElmurry RT, Osborn m, Xia L, Lund T, Slattery C, Uitto J, Christiano AM, Wagner JE, Blazar BR (2009) Amelioration of epidermolysis bullosa by transfer of wild-type bone marrow cells. Blood 113:1167-1174

Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, Brosnahan D, Harper J, Russell-Eggitt I, Taylor DSI, Atherton D (1999) The eye in epidermolysis bullosa. Br J Ophthalmol 83:323-326.

Uitto J (2008) Epidermolysis Bullosa: Prospects for Cell-Based Therapies. Journal of Investigative Dermatology 128:2140-2142.

Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfendner E (2007) Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes- J Med Genet 44:181-192.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Pedro e à sua mãe por permitirem que fosse possível avançar com este projecto, mostrando-se sempre prontos a colaborar.

Não posso deixar de agradecer ao Dr. Virgílio da Costa, meu orientador, pela sua atenção e disponibilidade presentes em todos os momentos.

Sem eles não teria sido possível!