

PIDERMÓLISE BOLHOSA

Autores

Iran George da Silva ¹
João Manoel de Almeida Alves ²
Laura Maria B. Borges de Mattos ³
Rozana de Fátima Francisquini ⁴

RESUMO

Os autores fazem uma revisão da literatura sobre essa entidade e relatam 3 casos ocorridos no HU-UFJF no período de 1992 a 1998 colocando em evidência as principais características clínicas encontradas.

UNITERMOS

Epidermólise bolhosa, Doenças bolhosas, Doenças congênitas de pele.

-
- 1 - Médico
 - 2 - Professor de Pediatria da UFJF
 - 3 - Ex - Professora de Pediatria da UFJF (in memorian)
 - 4 - Médica Pediatra

O objetivo desse trabalho é descrever 3 casos de Epidermólise bolhosa e fazer uma revisão prática sobre os principais aspectos clínicos e morfológicos.

Trata-se de uma doença de transmissão genética cuja principal característica é a fragilidade da pele e das membranas mucosas levando invariavelmente à formação de bolhas aos mínimos traumatismos^{1,7,10}.

Conhecida desde o fim do século passado, a Epidermólise bolhosa é considerada atualmente uma doença de incidência rara, de ocorrência mundial na proporção 1: 50 000 a 1: 500 000. Não há predominância em relação ao sexo e, embora possa acometer as diversas idades, a maioria é diagnosticada na infância^{1,2}.

Em 1981, 16 tipos de Epidermólise bolhosa tinham sido descritos, envolvendo herança autossômica dominante, autossômica recessiva e também síndrome com envolvimento de múltiplos órgãos^{1,9}.

Atualmente sobre essa denominação engloba-se um grupo heterogêneo de doenças, composto de 17 entidades diferentes, as quais tem sido classificados com base no padrão hereditário, localização, distribuição anatômica da doença e morbidade associada (U. S. National E.B. Consensus Registry, 1986)^{1,3,9,10}. (Quadros 1 e 2).

Quadro 1

Nível ultraestrutural	Clivagem
Bolhosa simples	intraepidérmica.
Bolhosa juncional	dermoepidérmica
Bolhosa distrófica	subepidérmica

*Fonte: 1,3,9 e 10.

Quadro 2

Classificação subtipos
Padrão hereditário
Localização
Distribuição anatômica da doença
Morbidade associada

*Fonte: 1,9 e 10.

Epidermólise bolhosa simples^{1,3,4,9,10}

Localizada:

- "Weber-Cockayne" (em mãos e pés).
- "síndrome de Kaller" (com anodontia ou hipodontia).

Generalizada:

- Variantes: Köebner.
- Douling-Meara.
- Ogna.

Epidermólise bolhosa juncional^{1,3,9,10}

Localizada:

- Inversa.

Generalizada:

- Variantes: gravis = "Herlitz"
- mitis = "Não Herlitz"

Epidermólise bolhosa distrófica^{1,3,9}

Localizada:

- Inversa.

Generalizada:

- Autossômica dominante:
 - *dermolítica albopapulóidea = "Pasinini".
 - *dermolítica hiperplástica = "Cockayne-Touraine".
- Autossômica recessiva gravis = "Hallopeau-Siemens".
- Recessiva "Mitib".

Principais aspectos clínicos^{1,9}

Epidermólise bolhosa simples:

Histopatologia: a microscopia eletrônica apresenta citólise das células basais, sendo que a presença de enzimas com atividade diminuída tem sido considerada na patogênese da doença.

- Herança autossômica dominante:

Clivagem da camada basal,
Predominantemente em palma das mãos e plantas dos pés,
Não afeta membranas mucosas,
Bolhas tensas de conteúdo seroso ou hemorrágico, evoluindo para cura com ou sem cicatrizes

Outras: diminuição da acuidade auditiva, lesão em córnea, alterações odon-

tológicas.

Bom prognóstico, é a forma clínica mais comum, não acomete estado geral.

- Herança autossômica recessiva

Clivagem da lâmina lúcida,

Acomete mucosas e pele, não atinge mãos e pés,

Bolhas variáveis de tensas a flácidas, sem cicatrizes se não houver infecção secundária,

Outras: diminuição da acuidade auditiva, lesão em córnea, dentes anormais (cáries extensas e defeitos no esmalte), acometimento oral grave.

Prognóstico: forma grave: aumenta a mortalidade nos primeiros 2 anos; forma leve: sobrevida maior (até vida adulta).

- Herança autossômica dominante e recessiva:

Clivagem abaixo da lâmina densa (abaixo da derme),

Anexos cutâneos distróficos ou ausentes, envolvimento intenso de mãos e pés, podendo haver fusão dos dedos,

Bolhas tensas serosas ou hemorrágicas com placas eritematosas que podem evoluir para cicatrizes hipertróficas e hipopigmentadas com presenças de mília.

Outros: diminuição da acuidade auditiva, maior índice de acometimento ocular, Trato gastrointestinal é acometido com frequência (podendo evoluir com complicações graves),

Prognóstico: pode evoluir com morbidade e incapacidade importantes (tipos graves incompatíveis com a vida) - Carcinoma de células escamosas na vida adulta é freqüente.

Epidermólise bolhosa juncional:

Herança autossômica recessiva.

Clivagem abaixo da epiderme na lâmina lúcida.

Histopatologia: a microscopia eletrônica apresenta defeitos nos hemidesmosomas (estrutura responsável pela adesão ce-

lular normal) e anticorpo monoclonal mostra expressão defectiva do kalinin (molécula de adesão contida nas fibrilas de ancoragem), alterações que têm sido implicadas na patogênese da doença^{1 e 7}.

Mãos e pés poupados, exceto unhas.

Pode acometer mucosas (trato respiratório e trato gastrointestinal) e dentes.

Bolhas: a) forma generalizada (forma gravis): bolhas generalizadas que evoluem com erosões e se curam sem cicatriz; b) forma localizada (forma benigna): bolhas em extremidades, face, tronco e couro cabeludo. Alopecia importante.

Prognóstico: dependendo do subtipo específico presente pode resultar em alta mortalidade nos primeiros meses de vida (gravis) ou sobrevivência na vida adulta (benigna): a) forma benigna: crescimento normal, distúrbios nutricionais e anemia são raros; b) forma generalizada: incapacidade importantes ou complicações (sepse, anemia, desidratação e desnutrição).

Epidermólise bolhosa distrófica:

Herança dominante ou recessiva.

Clivagem: abaixo da lâmina densa.

Histopatologia: na recessiva a microscopia eletrônica apresenta fibrilas de ancoramento diminuídas ou ausentes na pele lesada ou não lesada e uma quantidade de colagenase aumentada anormalmente têm sido consideradas na patogênese da doença.

Pode haver envolvimento intenso das mãos e pés com fusão de dedos resultando incapacidade funcional importante.

Pode acometer trato gastrointestinal, laringe, olhos e anexos cutâneos. Os dentes são normais.

Bolhas: profundas com formação de cicatrizes e mília.

Prognóstico: a) forma leve: incapacitante; b) formas graves: incompatíveis com a vida.

No diagnóstico observar⁹:

Anamnese: história de recorrência de lesões bolhosas resultantes de traumas mínimos. Explorar: Idade, local e distribuição do aparecimento das lesões, padrão evo-

lutivo das lesões, complicações, história familiar, doenças associadas.

Exames complementares: para confirmação diagnóstica e caracterização do tipo histológico da lesão:

- Microscopia óptica (coloração PAS) ou eletrônica (determinação do nível

ultraestrutural da clivagem).

- Imunofluorescência (determinação do nível de clivagem).

- Análise enzimática (análise atividade da colagenase = Epidermólise bolhosa distrófica recessiva).

- Fetoscopia: (diagnóstico pré-natal - biópsias de pele).

DESCRIÇÃO DOS DADOS

Relato de caso 1

RN de JBS, sexo masculino, cor parda; natural de Três Rios - RJ; com seis horas de vida foi atendido no ambulatório de pediatria geral do Hospital Universitário da UFJF apresentando lesões bolhosas extensas em membros inferiores, mãos e cavidade oral semelhantes àquelas ocasionadas por queimaduras de II grau com perda de epitélio. A criança nasceu de parto natural, à termo, segundo informações da mãe, sem intercorrências. O peso, a estatura e os demais dados do exame físico eram compatíveis à idade gestacional. Ao exame físico sem anormalidades nos demais aparelhos e os reflexos primitivos estavam preservados. A história familiar não denotava casos semelhantes. A criança possuía 4 irmãos mais velhos, todos com boa saúde. Com 72 horas de vida foi notado a progressão das lesões bolhosas que passaram a surgir no abdome e região perineal bem como a progressão das bolhas nos locais previamente citados. Evoluiu com febre baixa e sangramento nas lesões mantendo até então bom estado geral. No 7º dia de internação apresentou cianose intensa do 2º e 3º pododáctilos do pé esquerdo e lesões enegrecidas, sugerindo necrose no 1º pododáctilo do mesmo membro (lesões semelhantes foram detectadas na bolsa escrotal) - tais lesões foram caracterizadas como provável descolamento de pele desvitalizada uma vez que logo abaixo das mesmas era possível visualizar a derme com tonalidade rósea. No 9º dia de internação apresentou icterícia, desidratação, sucção débil, queda do estado geral, taquidispnéia, taqui-

cardia, distensão abdominal, hepatomegalia, escleredema caracterizando um quadro séptico; 24 horas após o início do quadro evoluiu para óbito. Durante a internação da criança foi realizada biópsia de pele com retirada de 1 fragmento medindo 0,3 X 0,2 cm. Os cortes histológicos de pele mostraram bolhas subepidérmicas e na derme a evidência de discreto infiltrado inflamatório linfocitário sugerindo Epidermólise bolhosa, forma recessiva.

Relato de caso 2

M. A. B; sexo feminino, cor branca; natural de Viçosa; com 40 dias de vida foi atendida no ambulatório de pediatria geral do Hospital Universitário da UFJF encaminhada de sua cidade com o diagnóstico inicial de "Agenesia de pele"; foi avaliada pelo departamento de cirurgia reparadora que solicitou a sua internação. A criança apresentava à admissão desnutrição grave; queda do estado geral, desidratação, gemência, prostração, sucção débil, hipotermia, com lesões descamativas e bolhosas difusas em pele; nos membros inferiores: ausência de pele, retração dorsal do tornozelo; polegar com feridas rasas, lesões extensas em pernas e úlcera em pavilhão auditivo. Diante da possibilidade de um quadro de sepse foi submetida à antibioterapia específica, além das medidas de suporte para o quadro de desidratação e hipotermia. A criança nasceu por parto cesáreo à termo sem intercorrências, e permaneceu no hospital desde o nascimento até o momento da transferência para esse hospital devido às lesões de pele. É a 3ª filha de uma família de 3 irmãos, sendo

um deles já falecido (faleceu aos 23 dias de vida) com lesões de pele semelhantes as da criança em questão. Manteve estado geral grave nos 4 dias que seguiram à admissão, apresentando nesse período distúrbio hidroeletrólítico; monilíase oral e sangramento nas lesões. No 5º dia de internação apresentou piora acentuada do estado geral evoluindo com quadro de insuficiência respiratória, anemia intensa e hemorragia digestiva. Após 24 horas do início do quadro evoluiu para óbito. Foi realizada biópsia com retirada de fragmento irregular brancacento e macio medindo 0,6 X 0,4 cm. Os cortes histológicos de pele mostrando bolha subepidérmica, derme subjacente com moderado infiltrado mononuclear e telangiectasias, sugerindo o diagnóstico de Epidermólise bolhosa.

Relato de caso 3

E. A. C. J., 2 anos de idade, sexo masculino, cor branca, natural de Visconde do Rio Branco - MG, admitido para a primeira internação no serviço de pediatria do Hospital Universitário da UFJF aos 15 dias de vida apresentando quadro de lesões esfoliativas e bolhosas de grande extensão em MMII, mãos e mucosa oral, com sinais de infecção secundária. História familiar

negativa para patologias hereditárias do tegumento. Recebeu nessa internação antibioticoterapia específica, hemotransfusões e tratamento local para as lesões. Foi realizada biópsia para confirmação diagnóstica, sendo retirado 3 fragmentos irregulares e macios medindo o maior 1,0 X 0,3 cm. Os cortes histológicos de pele mostraram bolhas subepidérmicas preenchidas por fibrina e neutrófilos. A derme subjacente exibia infiltrado inflamatório mononuclear com raros polimorfonucleares, compatível com Epidermólise Bolhosa. Após 1 ano e 2 meses da 1ª internação a criança foi novamente admitida nesse serviço com queda do estado geral, prostração, vômitos incoercíveis com presença de sangue "vermelho vivo", hiporexia, lesões bolhosas descamativas disseminadas por todo o corpo incluindo mucosa oral. Nessa internação foi diagnosticado quadro de sinusopatia para o qual foi medicado com antibioticoterapia. Os vômitos hemorrágicos estavam relacionados à ruptura das bolhas na mucosa com extravasamento de seu conteúdo serosanguinolento. Recebeu alta em boas condições e até a presente data freqüente regularmente o ambulatório de dermatologia desse hospital para acompanhamento da evolução de sua patologia.

DESCRIÇÃO DOS DADOS

Pouco se conhece sobre o mecanismo de formação de bolhas dessas doenças. Num passado recente importantes trabalhos de pesquisa de Epidermólise bolhosa foram feitos, principalmente na ultraestrutura e imunologia. O antígeno HLA específico relacionado à Epidermólise bolhosa até o momento não foi identificado. Alguns trabalhos descrevem alterações específicas ligadas aos cromossomos, estando também relacionadas alterações enzimáticas específicas e anormalidade ou deficiência das proteínas estruturais de conexão (Hemidesmossomos, fibrilas de ancoramento e tonofilamentos). Tais aspectos irão variar de acordo com o tipo de

Epidermólise bolhosa considerada^{5,6,7,8}.

Clinicamente, a Epidermólise bolhosa precisa ser diferenciada de algumas dermatoses bolhosas⁹:

Epidermólise bolhosa:

Idade de aparecimento: período neonatal ou na infância.

Etiologia: hereditárias.

Mecanismo de formação das bolhas: traumas mínimos.

Características das lesões e particularidades: sinal de Nikolski positivo ao redor da lesão nas formas distróficas.

Acometimento sistêmico: presente em alguns subtipos.

Prognóstico: variável de acordo com

o tipo e subtipo.

Exame citodiagnóstico e observações: vide histopatologia.

Penfigóide bolhoso:

Idade de aparecimento: Idoso.

Etiologia: auto-imune.

Mecanismo de formação das bolhas: formação espontânea.

Características da lesão e particularidades: Bolhas tensas e firmes (subepidérmicas), pruriginosas, com edema, simétricas nos membros e troncos; não formando cicatriz se tratadas.

Acometimento sistêmico: presente.

Prognóstico: bom, quando não há complicações devido ao fato do indivíduo ser idoso.

Exame citodiagnóstico e observações: Anticorpos IgG afeta a junção dermo-epidérmica.

Pênfigo bolhoso vulgar:

Idade de aparecimento: adultos jovens (4ª a 5ª décadas).

Etiologia: auto-imune.

Mecanismo de formação das bolhas: trauma local.

Características da lesão e particularidades: monomorfismo, bolhas em pele sã, flácidas, rompem com facilidade, erosões dolorosas, ausência de prurido, odor fétido, pigmentação e Nikolski positivo.

Acometimento sistêmico: compromete mucosas e estado geral.

Prognóstico: bom com o uso de imunodepressores e/ou corticosteróides.

Exame citodiagnóstico: células acantolíticas.

Dermatite herpetiforme:

Idade de acometimento: adultos jovens.

Etiologia: desconhecida, associada a enteropatia glúten-sensível.

Mecanismo de formação das bolhas: presença de glúten na dieta.

Características da lesão e particularidades: polimorfismo, aspecto figurado das

lesões, prurido intenso, sem cicatriz, com pigmentação e Nikolski negativo.

Acometimento sistêmico: não acomete estado geral e mucosas polpadas.

Prognóstico: bom em presença de dieta ausente de glúten.

Exame citodiagnóstico: ausência de células acantolíticas no fluido das bolhas. Depósito de IgA nas papilas dérmicas ou ao longo da membrana basal na sua pele normal.

Porfíria cutânea tardia:

Idade de aparecimento: adultos (5ª a 6ª décadas).

Etiologia: alteração do metabolismo das porfirinas.

Mecanismo de formação das bolhas: espontânea ou ligeiros traumatismos.

Características da lesão e particularidades: bolhas pequenas a médias, isoladas ou confluentes, com conteúdo seroso ou serohemorrágico, cúpula resistente, pruriginosa, com crostas acastanhadas e atrofia local. Acomete principalmente sexo masculino, etilistas inveterados, portadores de disfunção hepática crônica e italianos. As áreas expostas ao sol sofrem pigmentação acastanhada (aspecto senil). Ocorre hipertricose nas regiões zigomáticas.

Acometimento sistêmico: presente.

Prognóstico: de curso crônico com período de remissão ou recrudescência.

Exame diagnóstico: Excreção elevada de uroporfirinas na fase aguda da doença "urina cor de mogno".

Epidermólise bolhosa adquirida:

Idade do aparecimento: adultos (maioria), raramente em crianças.

Etiologia: adquirida e auto-imune

Mecanismo de formação das bolhas: não é claramente definido.

Acometimento sistêmico: presente.

Prognóstico: doença crônica de remissão difícil e pobre resposta a terapêutica.

Exame citodiagnóstico: auto anticorpos na membrana basal do epitélio escamoso estratificado.

Considerações gerais

Não há tratamento específico. O tratamento paliativo consiste no controle do surgimento de bolhas. Algumas medidas de suporte podem ser utilizadas, tais como: evitar traumas locais, curativos, controle de infecção e complicações, suporte nutricional, evitar entubação endotraqueal e, se necessário, realizar traqueostomia precoce profilática. Também são importantes o

tratamento oftálmico e odontológico, bem como o aconselhamento genético.

As medicações sistêmicas não são efetivas, porém algumas drogas são usadas para tentar reduzir as bolhas (vitamina E, PUVA, retinóides, corticóides sistêmicos, fenitoína)¹⁰.

O tratamento cirúrgico serve para reduzir as seqüelas.



SUMMARY

EPIDERMOLYSIS BULLOSA

The authors review literature data on this entity, presenting 3 cases seen in HU-UFJF from 1992 to 1998, highlighting the main clinical features found.

KEYWORDS

Epidermolysis Bullosa, Bullous Diseases, Congenital diseases of skin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ABAHUSSEIN, A A; AL-ZAYIS, A. et. al., Inherited epidermolysis bullosa. *Journal Dermatol.*, 32(8): 561-8, 1993.
- 2 - ARPEY, C J. Childhood Epidermolysis bullosa adquirida. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 706 -741, 1990.
- 3 - EICHENFIELD, L F & HONIG, P J. Blistering disorders in childhood. *Pediat. Clin. North Am.*, 38(4): 959-76, 1991.
- 4 - ITO, M. Epidermolysis bullosa simplex(Koebner) is a keratin disorder. *Arch Dermatol*, 127: 367 - 372, 1991.
- 5 - LETAI, A. Disease severity correlates with position of keratin point mutations in patients with epidermolysis bullosa simplex. *Medical Sciences*, 90: 3197 - 3201, 1993.
- 6 - NAZZARO, V. Expression of integrins in junction and dystrophic epidermolysis bullosa. *Invest Dermatol*, 95: 60 - 64, 1990.
- 7 - RYNNÄNEN, M. Human type VII collagen: Genetic linkage of the gene (col- 7A1) on chromosome 3 to dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *Am. J. Hum. Genet.*, 49: 797 - 803, 1991.
- 8 - SAWAMURA, D. Increased gene expression of matrix metalloproteinase - 3 (Stromelysin) in skin fibroblasts from patients with severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Bioch. and Bioph. Research Communications*, 174: 1003 - 1008, 1991.
- 9 - SARTORI, M E A. Epidermólise bolhosa na infância: Manifestações cutâneas e extracutâneas. *Pediatricia atual*, 10: 39 - 62, 1997.
- 10 - TAGLIAVINI, R. *Novo atlas prático de dermatologia e venereologia*; 3ª edição: 44-47, 91-93, 284-289, 310-311. 1997.