

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 14

EPIDERMÓLISE BOLHOSA: DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO

ÂNGELO ANDREON FÁBRIS¹
ANA CRISTINA SANTI DENGÓ²
CAROLINE DE QUADROS HACKENHAAR¹
FERNANDA NYARI ZBOROWSKI¹
GABRIELA ALBRECHT DA SILVA¹
GIULIA ZAMARCHI LANFERDINI¹
ISADORA BARASUOL BOTTEGA¹
LAURA DICKOW BOERE¹
LEONARDO ZIOTTI MORASKI¹
LUÍZA OLIVEIRA PICCININI¹
MARIA CLARA LAZAROTTO CHIESA¹
MARIANA GATTI ALTAFINI¹
MARIANA HARTMANN SOARES¹
SOFIA PEREIRA PASA¹
VIVIAN EICKHOFF VIEIRA¹

1. Discente – Medicina da Universidade de Passo Fundo
2. Docente – Dermatologia em Universidade de Passo Fundo

Palavras-chave: Epidermólise; Epidermólise bolhosa; Dermatologia

DOI

10.59290/978-65-6029-136-2.14

INTRODUÇÃO

A epidermólise bolhosa (EB) compreende um grupo de distúrbios hereditários ou adquiridos, que tem como característica principal a fragilidade cutânea com facilidade de separação entre o epitélio e o tecido conjuntivo, predispondo a formação de bolhas e/ou erosões após traumas insignificantes e fricções (BARDHAN *et al.*, 2020).

Atualmente a patologia tem em sua descrição mais de 30 subtipos distintos, sendo classificadas em EB simples, é a forma mais comum (70% dos casos de EB), EB dismórfico (25%), EB juncional (5%) e a síndrome de Kindler, que é o subtipo mais raro (PETROF, *et al.* 2022).

De acordo com estimativas da *Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America (Debra of America)*, a incidência de epidermólise bolhosa é de aproximadamente 19,57/1.000.000 de nascidos vivos. No Brasil, estima-se que existam aproximadamente 1.600 pessoas com epidermólise bolhosa, em sua maioria crianças e adolescentes.

O diagnóstico da EB pode ser suscitado já em recém-nascidos, quando ocorrerem bolhas ou erosões sem uma causa definida. Em crianças mais velhas e adultos, deve-se considerar essa enfermidade quando o paciente apresentar cicatrizes, mília e distrofia ungueal, por exemplo.

A base do tratamento da Epidermólise Bolhosa é o cuidado extremo no manuseio da pele para prevenir e não aumentar as lesões pré-existentes, como uso de soluções salinas isotônicas no banho e uso de curativos de silicone e de espuma. (ARBUCKLE, 2010). Quanto ao uso de medicamentos, é possível fazer uso de terapias tópicas para acelerar a cicatrização e, para prevenção e tratamento de infecções, faz-se o uso

de antibióticos tópicos e antisépticos (MELLERIO, 2010).

É importante salientar que é uma doença que ainda não possui uma cura e não possui um tratamento específico. Além disso, é essencial saber que qualquer órgão com revestimento epitelial pode ser acometido.

METODO

O presente estudo consiste em uma revisão da literatura baseada em livros, periódicos e em levantamento de artigos científicos publicados no período de 2010 a 2024 nas bases de dados de plataformas virtuais - incluindo, entre outros, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, PubMed, *UpToDate* e no buscador Google Acadêmico. Utilizou-se como descritores os termos: epidermólise bolhosa, epidermólise bolhosa simples, epidermólise bolhosa juncional, epidermólise bolhosa distrófica, síndrome de Kindler, dermatologia, e seus respectivos sinônimos, nos idiomas português e inglês. Foram incluídos apenas artigos publicados que tratassem do tema e estivessem disponíveis na forma online. Foram excluídos artigos publicados fora do período determinado, que não tratassem sobre o tema, indisponíveis de forma online e repetidos encontrados em diferentes bases de dados, publicações enviesadas, com amostra ou dados insuficientes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A EB pode ter causa genética ou autoimune e, devido a isso, pode ser dividida nas formas epidermólise bolhosa hereditária (EBH) ou epidermólise bolhosa adquirida (EBA), respectivamente, cada uma com seus mecanismos fisiopatológicos específicos (PORTARIA CONJUNTA N° 11, 2020).

Na EBH, sabe-se que há alteração patogênica em genes específicos que codificam proteínas estruturais fundamentais para adesão e integridade entre as camadas da pele, o que resulta na falha das estruturas que conferem estabilidade mecânica à epiderme e à zona da membrana basal. A localização da proteína afetada determina a camada cutânea onde surgirão as bolhas, devido à perda e/ou falência das estruturas juncionais em tal local, o que determina os subtipos da doença (MARIATH *et al*, 2020). Na epidermólise bolhosa hereditária simples (EBS), as mutações normalmente afetam os genes que codificam as proteínas K5 e K14, localizadas na epiderme. Na epidermólise bolhosa hereditária juncional (EBJ), principalmente no gene que codifica a laminina e na epidermólise bolhosa hereditária distrófica (EBD) ocorre no gene que codifica o colágeno tipo VII, presente na região da sub lâmina densa. Na síndrome de Kindler (SK) ocorre no gene que codifica kindlina-1 (PORTARIA CONJUNTA N° 11, 2020).

A fisiopatologia da EBA tem base, primordialmente, na autoimunidade. Nos portadores da patologia, ocorre a produção de autoanticorpos anti colágeno tipo VII, o qual é o principal componente das fibrinas de ancoragem do hemidesmossoma. Dessa forma, quando há a ligação antígeno-anticorpo, ocorre uma complexa e grave resposta inflamatória, a qual resulta na perda de adesão entre a epiderme e a derme na pele e/ou mucosas (MIYAMOTO *et al*, 2022).

Quadro Clínico

Entre as formas de EBH, destacam-se a epidermólise bolhosa simples (EBS), epidermólise bolhosa juncional (JEB), epidermólise bolhosa distrófica (DEB) e epidermólise bolhosa de Kindler (KEB). Dependendo do defeito genético específico e de suas sequelas moleculares,

as características clínicas incluem bolhas, feridas e cicatrizes após pequenos traumas. As feridas podem se apresentar como agudas, crônicas, abertas (ou seja, não cicatrizam em seis semanas) ou recorrentes (com bolhas repetitivas, cicatrização e reabertura subsequente) (FINE *et al*, 2008).

Epidermólise bolhosa simples (EBS): A EBS é caracterizada por bolhas, erosões e crostas na camada epidérmica da pele após trauma por fricção, com distribuição anatômica localizada ou disseminada. O espectro de gravidade clínica é amplo, variando desde pequenas bolhas nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, até manifestações extracutâneas graves (por exemplo, estenose laríngea), as quais resultam em aumento da mortalidade devido a infecção, desnutrição e insuficiência respiratória (SO, *et al*, 2022).

Epidermólise Bolhosa Juncional (JEB)

Variante mais grave caracteriza-se por bolhas e erosões generalizadas com tecido de granulação úmido, vermelho e friável que não cicatriza (**Figura 14.1**); associada à ausência de unhas, dentes displásicos, lesões orais e estenose pilórica. A morte geralmente ocorre na primeira infância devido à desnutrição ou infecção. Expectativa de vida normal em pacientes com variante mais leve que desenvolvem bolhas, principalmente nas extremidades, que podem cicatrizar com cicatrizes atróficas. As anormalidades pigmentares incluem hipopigmentação, pigmentação mosqueada e, raramente, nevos EB. Manifestações como onicodistrofia com onicogrifose (placas ungueais espessadas, amareladas, estriadas longitudinalmente e marcadamente curvas) ou anoniquia também são comuns (LAIMER *et al*, 2010).

Figura 14.1 Epidermólise Bolhosa Juncional



Epidermólise bolhosa distrófica (DEB): As características clínicas da DEB são fragilidade da pele, bolhas, cicatrizes, alterações nas unhas e formação de milia em áreas de bolhas cicatrizadas. Como o colágeno VII também é expresso em epitélios estratificados não cutâneos, bolhas também podem ocorrer nas mucosas. Episódios repetidos de bolhas e cicatrizes graves levam à flexão de contração nos joelhos e cotovelos e à fusão dos dedos (pseudossindactilia ou "deformidades em forma de luva") das mãos e dos pés. O envolvimento da mucosa oral, gastrointestinal e ocular também é observado com frequência e pode ser grave. Pacientes com DEB apresentam alto risco de desenvolver câncer de células escamosas nas cicatrizes (FINE *et al*, 2006). Os pacientes muitas vezes morrem no início da idade adulta devido a complicações como infecção ou desnutrição grave (FEINSTEIN *et al*, 2022).

Epidermólise bolhosa de Kindler (KEB): As principais características clínicas do KEB

são bolhas na pele de distribuição acral, fotosensibilidade, extensa atrofia cutânea, poiquilodermia, caracterizada pela combinação de atrofia da pele, telangiectasia e alterações pigmentares, perda da dermatoglia (Figura 14.2) e alterações escleróticas. O fenótipo é progressivo ao longo da vida do paciente. Em adultos, os principais achados cutâneos são poiquilodermia e cicatrizes mucocutâneas, levando a estenoses do esôfago e do trato geniturinário, ectrópio e membranas dos dedos (LAI-CHONG *et al*, 2010).

Figura 14. 2 Perda da dermatoglia



A EB também pode apresentar manifestações extra cutâneas, especialmente nas formas graves, como irritação conjuntival, deficiência visual progressiva (LELLI, 2010), anormalidades dentárias como hipoplasia do esmalte e hipodontia (WIEBE *et al*, 2008), bolhas intraorais, estenoses esofágicas e anais, disfagia progressiva, estenose uretral, refluxo vesicouretral, distensão e hipertrofia da bexiga e insuficiência renal crônica (MANSUR *et al*, 2007). As complicações podem envolver outros órgãos e sistemas, por exemplo, o coração e o sistema musculoesquelético. Portanto, a EB deve ser considerada uma doença multissistêmica associada a morbidade e mortalidade significativas.

Diagnóstico

O diagnóstico de epidermólise bolhosa hereditária deve ser considerada em qualquer recém-nascido que tiver bolhas e/ou erosões sem outra etiologia, já em crianças mais velhas e adultos quando houver cicatrizes, milia, distrofia ungueal, envolvimento oral ou de outros órgãos. Naqueles indivíduos que têm história de bolhas ou erosões recorrentes com início da infância, histórico familiar e alterações cutâneas desproporcionais em área de trauma, também devem manter suspeita (BRUCKNER *et al*, 2020).

Quando identificado suspeita é feito uma biópsia para imunofluorescência que será capaz de descobrir o diagnóstico, o nível de clivagem e o subtipo da epidermólise bolhosa. Na epidermólise bolhosa simples, ocorrerá formação de bolhas na epiderme e os quatro anticorpos (anti-BP230, laminina 332, colágeno tipo IV, queratina 14) mancharão a base da bolha; na juncional ocorrerá formação de bolha na lâmina lúcida e todos menos o colágeno tipo IV mancharão o teto ou a base da bolha; e na epidermólise bolhosa distrófica, todos os anticorpos mancharão o teto da bolha. Caso ele der negativo, uma microscopia eletrônica de transmissão ou uma análise mutacional pode confirmar o diagnóstico (BRUCKNER *et al*, 2020).

Se houver disponibilidade e recurso, é recomendado ser feita a análise mutacional em todos os indivíduos que obtiverem diagnóstico ou com suspeita. Ela pode ser realizada como teste primeira linha. E em alguns casos mais leves, a análise pode detectar coisas sutis que não foram detectadas na imunofluorescência (BRUCKNER *et al*, 2020).

É importante na epidermólise bolhosa hereditária obter o histórico familiar completo e detalhado de três gerações sendo útil para identificar outros pacientes afetados. Os médicos devem criar um diagrama de linhagem preciso

com base em informações coletadas com o paciente e seus familiares/responsáveis (BRUCKNER *et al*, 2020).

Já o diagnóstico da epidermólise bolhosa adquirida terá características clínicas consistentes e, ao contrário das epidermólises hereditárias, não haverá histórico familiar de doença bolhosa, além de ser rara na infância. A biópsia da pele lesada deve ser realizada e enviada para anatomopatológico. Outra biópsia deve ser realizada para a microscopia de imunofluorescência direta e indireta para avaliar a deposição de anticorpos (WOODLEY *et al*, 2022).

Na imunofluorescência direta deve apresentar depósito linear com IgG e/ou IgA e C3 na junção dermoepidérmica. E na imunofluorescência indireta, revelará anticorpos IgG circulantes anti-ZBM na junção dermoepidérmica com padrão linear. Para eliminar diagnósticos diferenciais, faz-se uso da técnica de *salt-split skin* que produz clivagem da ZMB com cloreto de sódio a 1M (RIVITTI *et al*, 2018).

Em caso de imunofluorescência indireta negativa, pode ser realizado outros estudos para melhor colocação do diagnóstico, como: microscopia eletrônica de transmissão, ELISA e microscopia imunoeletrônica direta ou indireta; o último considerado padrão ouro para diagnóstico (WOODLEY *et al*, 2022).

Tratamento

O manejo da epidermólise bolhosa envolve cuidados extremos no manuseio da pele a fim de prevenir e não agravar as lesões pré-existent. A solução salina isotônica deve ser preconizada no banho dos pacientes para reduzir o odor corporal e o exsudato, além de beneficiar no controle da dor em feridas abertas e nas formas graves de EB (ARBUCKLE, 2010). Curativos de silicone e de espuma são ideais nas feridas primárias e devem ser removidos através da imersão no banho para evitar dor (DENYER,

2010.). A frequência da troca dos curativos depende da quantidade de exsudato e da presença de infecção. Novas terapias tópicas também são utilizadas para acelerar o fechamento das feridas abertas.

A prevenção e o tratamento de infecções são feitos com antibióticos tópicos como a mupirocina, agentes antisépticos como clorexidina e sulfadiazina de prata, banhos em água sanitária (MELLERIO, 2010). A dor e o prurido crônico são sintomas debilitantes e de difícil resolução. Anti-histamínicos, antidepressivos e gabapentina ou pregabalina oral são úteis para a coceira e para o manejo da dor são utilizados desde ansiolíticos, antiinflamatórios não esteroidais, analgésicos como paracetamol até opióides como a morfina (GOLDSCHNEIDER, *et al*, 2010).

Prevenção

A epidermólise bolhosa não tem cura e não apresenta tratamento específico que altere a sua história natural, por isso, é importante realizar a sua prevenção, e atentar-se ao fato de que todo órgão revestido por tecido epitelial tem chances de ser acometido nas formas de maior gravidade. Deve-se focar na prevenção de bolhas e das possíveis infecções, e no reparo das complicações extra cutâneas, a fim de possibilitar melhor qualidade de vida ao paciente. Considerando o benefício da orientação adequada e do acesso a recursos para a realização de curativos, além de alimentação correta, prevenção de complicações clínicas e aporte multiprofissional para o regime domiciliar (PFENDER, *et al*, 2018).

O suporte clínico objetiva a prevenção e o tratamento das bolhas, infecções, retrações e sinéquias. Ressaltando a necessidade de um manejo adequado das lesões e de evitar traumas de pele, com medidas farmacológicas e não farmacológicas, com objetivo de cicatrização adequada (LARA-CORRALES, *et al*, 2012).

CONCLUSÃO

Observou-se que a epidermólise bolhosa é uma doença genética e hereditária rara, que provoca a formação de bolhas na pele devido aos mínimos atritos ou traumas. Pode ser diagnosticada em qualquer faixa etária, acometendo tanto mulheres quanto homens, de modo que seu diagnóstico precoce possibilita melhor evolução da doença, a qual não tem cura. Destaca-se, portanto, a importância crucial do reconhecimento das principais manifestações clínicas e das diferentes formas existentes dessa patologia, sendo elas a epidermólise bolhosa hereditária (EBH) e a epidermólise bolhosa adquirida (EBA).

Devido a complexidade dos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes, os quais podem manifestar-se como formas extra cutâneas, o presente estudo enfatiza a primordialidade de um diagnóstico direcionado à principal suspeita, com auxílio, principalmente, de biópsia e imunofluorescência direta e indireta. Além disso, o tratamento adequado envolve cuidados extremos no manuseio da pele para prevenir e não agravar as lesões pré-existentes, combinando o uso de curativos e medicamentos orais e tópicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARBUCKLE HA. Bathing for Individuals with Epidermolysis Bullosa. *Dermatologic Clinics*. 2010 Apr;28(2):265–6.
- BARDHAN A, BRUCKNER-TUDERMAN L, CHAPPLE ILC, FINE JD, HARPER N, HAS C, MAGIN TM, MARINKOVICH MP, MARSHALL JF, MCGRATH JA, MELLERIO JE, POLSON R, HEAGERTY AH. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Sep 24;6(1):78. doi: 10.1038/s41572-020-0210-0. PMID: 32973163.
- BRUCKNER, A.L., & DEDEE F MURRELL, D. (2023). Diagnosis of epidermolysis bullosa. In J.L. Hand, (Ed). UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-epidermolysis-bullosa>. Acesso em 09 de maio de 2024.
- FEIN JA, BRUCKNER AL, CHASTEK B, ANDERSON A, ROMAN J. Clinical characteristics, healthcare use, and annual costs among patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Sep 29;17(1):367. doi: 10.1186/s13023-022-02509-0. PMID: 36175960; PMCID: PMC9524120.
- FINE JD, EADY RA, BAUER EA, BAUER JW, BRUCKNER-TUDERMAN L, HEAGERTY A, HINTNER H, HOVNANIAN A, JONKMAN MF, LEIGH I, MCGRATH JA, MELLERIO JE, MURRELL DF, SHIMIZU H, UITTO J, VAHLQUIST A, WOODLEY D, ZAMBRUNO G. 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 Jun;58(6):931-50. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.004. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18374450.
- GOLDSCHNEIDER KR, LUCKY AW. Pain Management in Epidermolysis Bullosa. *Dermatologic Clinics*. 2010 Apr;28(2):273–82.
- LAI-CHEONG JE, MCGRATH JA. Kindler syndrome. *Dermatol Clin*. 2010 Jan;28(1):119-24. doi: 10.1016/j.det.2009.10.013. PMID: 19945624.
- L BRUCKNER, A.; F MURRELL, D. Diagnosis of epidermolysis bullosa. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-epidermolysis-bullosa>. Acesso em: 9 maio. 2024.
- LAIMER M, LANSCHUETZER CM, DIEM A, BAUER JW. Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Jan;28(1):55-60. doi: 10.1016/j.det.2009.10.006. PMID: 19945616.
- LELLI GJ JR. Kindler syndrome causing severe cicatricial ectropion. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2010 Sep-Oct;26(5):368-9. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181c4dff6. PMID: 20592640.
- MANSUR AT, ELICIOGLU NH, AYDINGÖZ IE, AKKAYA AD, SERDAR ZA, HERZ C, BRUCKNER-TUDERMAN L, HAS C. Novel and recurrent KIND1 mutations in two patients with Kindler syndrome and severe mucosal involvement. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(6):563-5. doi: 10.2340/00015555-0314. PMID: 17989907.
- MARIATH LM, SANTIN JT, SCHULER-FACCINI L, KISZEWSKI AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95:551–69.
- MELLERIO JE. Infection and Colonization in Epidermolysis Bullosa. 2010 Apr 1;28(2):267–9.
- MIYAMOTO D, GORDILHO JO, SANTI CG, PORRO AM. Epidermolysis bullosa acquisita. *An Bras Dermatol*. 2022;97:409–23.
- PETROF G, PAPANIKOLAOU M, MARTINEZ AE, MELLERIO JE, MCGRATH JA, BARDHAN A, HARPER N, HEAGERTY A, OGBOLI M, CHISWELL C, MOSS C. The epidemiology of epidermolysis bullosa in England and Wales: data from the national epidermolysis bullosa database. *Br J Dermatol*. 2022 May;186(5):843-848. doi: 10.1111/bjd.20958. Epub 2022 Mar 31. PMID: 34927719.
- RIVITTI, EVANDRO A. *Dermatologia de Sampaio e Rivitti*. Disponível em: Minha Biblioteca, (4th edição). Grupo A, 2018. Acesso em 11 de maio de 2024.
- SO JY, FULCHAND S, WONG CY, LI S, NAZAROFF J, GORELL ES, DE SOUZA MP, MURRELL DF, TENG JM, CHIOU AS, TANG JY. A global, cross-sectional survey of patient-reported outcomes, disease burden, and quality of life in epidermolysis bullosa simplex. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jul 15;17(1):270. doi: 10.1186/s13023-022-02433-3. PMID: 35841105; PMCID: PMC9287948.
- WOODLEY, T.D.; CHEN, M.; KIM, G. Epidermolysis bullosa acquisita. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/epidermolysis-bullosa-acquisita>>. Acesso em: 11 de maio de 2024.