

TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO DE EPIDERMÓLISE BOLHOSA

Débora Dayane Guimarães Ramos

Biomédica
Faculdade de Americana – FAM.
deboraguimaraes26@hotmail.com

Leila Ugrinovich

Bióloga, Mestre e doutora em Microbiologia
Faculdade de Americana – FAM.
leila_ugrinovich@yahoo.com

Patrícia Ucelli Simoni

Bióloga, Mestre e doutora em Imunologia
Faculdade de Americana – FAM
patriciasimoni@fam.br

Resumo

A epidermólise bolhosa é uma patologia não contagiosa e rara, podendo ser genética ou hereditária, causada por mutações nas proteínas da pele. As bolhas podem ser espontâneas ou originadas por algum trauma mínimo sobre o local lesionado, considerado uma das principais manifestações clínicas da doença. Existem quatro tipos de epidermólise bolhosa: epidermólise bolhosa simples, epidermólise bolhosa juncional, epidermólise bolhosa distrófica e síndrome de Kindler. Seu diagnóstico é realizado através de achados laboratoriais, biópsia da pele, imunomapeamento, análise das mutações e microscopia eletrônica que é considerado um método padrão-ouro. O tratamento tem como principal objetivo controlar o caráter autoimune da doença, tendo como maior desafio o aparecimento de bolhas sobre a pele do paciente, pois sem o tratamento adequado, podem desencadear tumores malignos, sendo uma das principais causas de óbitos dos portadores desta patologia.

Palavras-chave: Epidermólise bolhosa, Tratamento, Diagnóstico.

Abstract

Epidermolysis bullosa is a non-contagious and rare disease, which may be genetic or hereditary, caused by mutations in skin proteins. The blisters may be spontaneous or caused by some minor trauma to the injured site, considered one of the main clinical manifestations of the disease. There are four types of epidermolysis bullosa: epidermolysis bullosa simple, epidermolysis bullosa junctional, epidermolysis bullosa dystrophic and Kindler syndrome. Its diagnosis is made through laboratory findings, skin biopsy, mapping, mutation analysis and electron microscopy, which is considered a gold standard method. The main objective of the treatment is to control the autoimmune nature of the disease, having as a greater challenge the appearance of blisters on the patient's skin, since without proper treatment, they can trigger malignant tumours, being one of the main causes of death in patients with this pathology.

Keywords: Epidermolysis bullosa. Treatment. Diagnosis.

INTRODUÇÃO

Epidermólise bolhosa é uma patologia autoimune com incidência rara, não contagiosa, hereditária, originada por alterações de proteínas que permitem a ligação entre as diferentes camadas da pele (ROSA *et al.*, 2013).

Pode se manifestar de 4 formas: epidermólise bolhosa simples, epidermólise bolhosa juncional, epidermólise bolhosa distrófica e Síndrome de Kindler. A EB corresponde á um grupo de doenças cutâneas de caráter autossômico, dominante ou recessivo. (GROVES *et al.*, 2010).

Manifesta-se pela formação de bolhas generalizadas no corpo do indivíduo. Em geral, quando o portador da doença sofre algum atrito na pele, tem-se o aparecimento de bolhas no local lesionado. As bolhas também podem ocorrer de forma espontânea (OLIVEIRA, 2010). Os indivíduos podem apresentar deformidades das mãos e nos pés em forma de “luva de box”, denominadas pseudosindactilia, anemia ferropriva, perdas de unhas e dentes, escaras na córnea, atrasos de desenvolvimento ocasionado pela desnutrição e risco de desenvolvimento de câncer nas lesões crônicas (LANSCHUETZER, 2010).

O diagnóstico laboratorial é realizado por biópsia da pele, imunomapeamento, microscopia eletrônica e análise das mutações (OLIVEIRA, 2010).

O tratamento da doença envolve terapia nutricional, manejo da dor e da anemia, prevenção das lesões com curativos estéreis evitando possíveis infecções e o apoio psicológico entre o paciente e a família. O maior desafio é prevenir o aparecimento de bolhas sobre a pele do paciente, sendo esta a finalidade principal do tratamento, visto que as lesões crônicas podem acarretar o desenvolvimento de tumores malignos, uma das principais causas de óbitos dos portadores desta patologia (PEARSON, 1962).

O conhecimento relacionado às diferentes formas de manifestação da doença, sua base hereditária e seu diagnóstico são importantes para a conscientização da população acometida, bem como para os profissionais envolvidos no diagnóstico e no tratamento da mesma (PEARSON, 1962).

2. METODOLOGIA

Revisão bibliográfica, através da busca de autores nacionais e internacionais, publicações e artigos científicos, nos sites de pesquisa Scielo, Pubmed, Google Acadêmico entre outros.

3. DESENVOLVIMENTO

A pele é o maior órgão de todo o corpo humano, que correspondente a 15% do peso corporal. Tem por função revestir e proteger o organismo. É considerada a primeira linha de defesa contra microrganismos, protegendo contra infecções. Devido a sua resistência e flexibilidade, a pele apresenta alterações constantes, tendo grande capacidade de se renovar e se reparar. É formada por três camadas distintas: epiderme, derme e hipoderme, sendo que cada uma apresenta uma função determinada (AZULAY, 2008).

A epiderme, camada mais externa, é onde se encontram várias camadas de células com capacidade de auto renovação, tratando-se basicamente de um tecido epitelial estratificado queratinizado. Já a derme contém vasos sanguíneos, folículo piloso, fibras de colágeno, nervos sensitivos, glândulas sebáceas e sudoríparas. Sua interação com a epiderme é fundamental para a manutenção dos dois tecidos, pois essas colaboram na formação da junção dermo epidérmica, dos anexos epidérmicos e no processo de reparação da pele. Na hipoderme, formada por células epiteliais, vasos sanguíneos, linfáticos e nervos, é encontrada reserva de energia, além de proteção de traumas e do calor (AZULAY, 2008).

EPIDERMÓLISE BOLHOSA

A epidermólise bolhosa (EB) é uma dermatose mecano-bolhosa, de caráter autoimune, rara, caracterizada por aparecimento de bolhas na pele, quando ocorre um trauma, devido à fragilidade cutânea (ROSA *et al.*, 2013). A epidermólise é causada por falhas na produção das proteínas da epiderme, tornando essa fragilizada (BEGA *et al.*, 2015).

A EB pode se manifestar ao nascimento ou nos primeiros anos de vida, com necessidade de acompanhamento por equipes multidisciplinares (BEGA *et al.*, 2015). O nome da doença é oriundo de genodermatose mecano-bolhosa, indicando agressões cutâneas de intensidade variada originando bolhas, sendo que a gravidade da mesma depende da mutação envolvida na sua patogênese (BARBOSA *et al.*, 2005).

A principal característica da EB é o aparecimento de bolhas na pele, que tem seu quadro doloroso, desconfortável e com grande quantidade de exsudato (BARROS, RASKIN, FERRARI, 2004).

As bolhas podem ser superficiais ou mais profundas, contendo sangue e serem dolorosa. A gravidade da epidermólise bolhosa varia de leve a letal. Dependendo do seu subtipo, a patologia pode causar queda das unhas e feridas que podem gerar infecções ou cicatrizes, que levam a complicações como pseudo-sindactilia e distrofia das mãos, com a perda dos movimentos e aparecimento de tumores (LANSCHUETZER, 2010).

MECANISMO DA DOENÇA

Pouco se conhece sobre o mecanismo imunológico da doença, porém a mesma está associada a problemas genéticos. Uma vez que o indivíduo é portador da doença essa se manifesta até o final da vida (PITTA *et al.*, 2016).

Estudos apontam o envolvimento de antígenos do grupo HLA, porém este não foi identificado até o momento. Alguns casos descrevem alterações específicas ligadas aos cromossomos, alterações enzimáticas e a deficiências das proteínas. Os aspectos diferem de acordo com os tipos de EB (BENÍCIO *et al.*, 2016).

GENÉTICA ASSOCIADA À EPIDERMÓLISE BOLHOSA

Existem mais de 30 tipos da epidermólise bolhosa descritos na literatura, de acordo com o local de aparecimento das bolhas. Para classificar esses tipos, leva-se em consideração o fenótipo, a herança e o genótipo. Os principais grupos são: epidermólise bolhosa Simples (EBS), epidermólise bolhosa juncional (EBJ), epidermólise bolhosa distrófica (EBD) e Síndrome de Kindler (SK) (STEINBEG *et al.*, 2014).

As EBDs dividem-se em dois subtipos, com transmissão autossômica dominante e recessiva e a classificação se dá de acordo com a mobilidade de herança genética (STEINBEG *et al.*, 2014).

A maioria dos subtipos é autossômica dominante, já na Epidermólise Bolhosa Juncional, a doença ocorre de forma autossômica recessiva, caracterizada pela separação da lamina lucida e pela junção dermo-epidérmica. A EBJ pode levar o indivíduo a óbito em curto período de tempo. Outro risco importante ao paciente é o carcinoma dermo epidérmica (CORREA, COLTRO, FARINA, 2016).

A SK é relacionada com a desorganização da membrana basal e deposição anormal do colágeno VII, este gene codifica uma proteína responsável por manter a pele unida, mutações neste gene resulta a formação de bolhas. A síndrome de Kindler é autossômica recessiva, nesta síndrome o colágeno tipo VII encontra-se em locais anormais, como abaixo das bolhas inflamadas e também em áreas sem bolhas (CORREA, COLTRO, FARINA, 2016).

A epidermólise bolhosa distrófica pode ser autossômica dominante ou recessiva, dependendo do gene que codifica o colágeno tipo VII que é afetado. Nessa EB, ocorrem defeitos na ancoragem das fibrilas e conseqüentemente na separação da lamina sub-basal. A EBD recessiva é o tipo mais agressivo, onde ocorre atrofia das mãos e dos pés (BOEIRA, 2012).

Epidermólise bolhosa simples, se dá através das desordens dos queratinócitos, formação de bolhas intraepidérmica e com pouco envolvimento de outros órgãos, se trata de uma doença autossômica dominante, na EBS os genes K14 e K5, são importantes para produção da queratina sofrem mutações resultando em clivagem intraepidérmica (BOEIRA, 2012).

DIAGNÓSTICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA

O seu diagnóstico precoce aumenta a sobrevivência dos portadores e proporciona melhor qualidade de vida ao portador (COUTO *et al.*, 2017).

O diagnóstico é baseado em achados clínicos e laboratoriais bem como a análise do histórico familiar. O diagnóstico só é confirmado após o exame de imunofluorescência, mapeamento antigênico, antígenos monoclonal para os estudos da EB e por fim microscopia eletrônica (MONTEIRO, 2016).

A imunofluorescência mostra-se depósitos lineares de IgA, IgG, IgM e C3, na membrana basal (FERNANTES *et al.*, 2009).

É realizada juntamente com a ME podendo superar algumas limitações tais como os subtipos, diferenciando através da análise imunológica e melhor determinação do prognóstico, incluindo risco dos acometimentos de mucosas e demais complicações (PINTO, 2015).

A técnica de microscopia eletrônica é considerada como método padrão-ouro, com a análise histológica de um fragmento da pele (COUTO *et al.*, 2017). Porém, essa técnica apresenta algumas limitações (PETRONIUS *et al.*, 2003). A microscopia eletrônica é um exame com alto custo, portanto ainda não é considerado um exame de rotina em portadores desta patologia (MONTEIRO, 2016).

O manejo inadequado da amostra ou problemas com sua fixação podem ocasionar diagnóstico incorreto (PINTO, 2015).

Essas limitações podem ser superadas com o uso de concomitantes de imunofluorescência, realizando o mapeamento da membrana basal, obtendo variedade de anticorpos. Na ME é avaliada alterações ultra estruturais dos queratinócitos e na junção dermo-epidérmica caracterizando os subtipos de epidermólise bolhosa. Porém esta técnica consome muito tempo do profissional quanto na execução do exame até a leitura do mesmo e não permite visualizar a clivagem da patologia e é disponibilizado somente em centros especializados (MONTEIRO, 2016).

O imunomapeamento possui semelhança à microscopia eletrônica, com vantagem na execução do exame, sendo mais simples e rápido, avaliando os anticorpos monoclonais, dando auxílio na diferenciação dos maiores tipos de EB (OLIVEIRA, 2010).

Exames de DNA também são realizados com intuito de identificar o grau da patologia e os tipos. O diagnóstico pré-natal auxilia a identificar a mutação. Há pesquisas que relatam avanços no tratamento da EB, onde é analisado o RNA de interferência, o qual se revela promissor no tratamento por agir seletivamente silenciando o alelo mutante, que se trata do fator responsável pela ferida (MONTEIRO, 2016).

TRATAMENTO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA

O tratamento envolve cuidado com as feridas e bolhas, com uso de curativos estéreis, evitando possíveis infecções (POPE, 2012). A participação de uma equipe multidisciplinar é fundamental no tratamento para melhoria na vida dos portadores de EB (FINE, 2010). As recomendações terapêuticas incluem: identificar o tipo de Epidermólise Bolhosa, idade do paciente e estado nutricional (HERNANDEZ, TORRELO, 2010).

É realizado suporte nutricional, com uso de ácido fólico e poli vitamínicos, fundamental para a cicatrização das feridas. O uso de antibiótico tópico ou sistêmico deve ser administrado por curtos períodos, pois pode ocorrer contaminação do local lesionado. Novas estratégias terapêuticas incluem o uso de curativo biológico ou equivalente (BENÍCIO *et al.*, 2016).

O uso de antibiótico tópico ou sistêmico se faz de acordo com a necessidade do paciente. Cicatrizantes e antibacterianos a base de sucralfato tem como benefícios promover uma barreira protetora no local lesionado. Géis à base de poli hexametileno biguanida são usados para hidratação e limpeza das feridas (COUTO *et al.*, 2017).

Antibióticos e antimicrobianos tópicos, tais como gramicidina, polimixina B, mupirocina, hidrofibra de prata, devem ser utilizados apenas por curtos períodos e alternados a cada 2 a 6 semanas para prevenir resistência (POPE *et al.*, 2012).

A hidrofibra com prata é um tipo de curativo de fibra de carboximetilcelulose e prata que podem ser utilizados em casos selecionados da EB e não possui necessidade de troca de curativos diária, a carboximetilcelulose em contato com exsudato transforma-se em gel que tem como função controlar feridas exsudativas criticamente colonizadas e a infecção, porém produtos contendo prata deverão ser utilizados com cautela, principalmente em crianças, devido a sua alta taxa de toxicidade pela absorção. Este medicamento possui limitação para ferida com pouca ou nenhuma exsudação (CORREA, COLTRO, FARINA, 2016).

Em casos de colonização crítica na pele, a carga bacteriana pode ser diminuída com ácido acético ou lixívia (COUTO *et al.*, 2017).

Na Austrália foi testada a “diacereína” a qual teve resultados positivos contra as formações de bolhas na pele com apenas 2 semanas de administração. Esta substância mostra-se benéfica em comparação ao uso de antibiótico tópico (BENÍCIO *et al.*, 2016).

O calor e a sudorese são fatores agravantes da EB, e há relatos de tentativas de uso tópico de cloreto de alumínio para prevenir o suor e proporcionar melhoria das lesões, porém ainda sem significância clínica evidente (COUTO *et al.*, 2017).

O princípio básico é evitar a formação de bolhas com proteção meticulosa e prevenção de infecção, facilitando o uso de curativo hidrocolóide sintético não adesivo (FALABELLA *et al.*, 1999).

Pacientes com complicações extras cutâneas como pseudosindactilia e contratura muscular em grandes articulações como cotovelos joelhos e quadris, que prejudicam a locomoção, necessitam de vigilância cuidadosa, com intervenções adequadas, como acompanhamento médico, odontológico, nutricional ou

psicológica (ANGELO *et al.*, 2012).

Há relatos de melhora de pacientes com pseudosindactilia, com realização de procedimentos cirúrgicos. As deformidades das mãos podem ser prevenidas utilizando curativos nos dedos (FINE *et al.*, 2005).

Novas estratégias terapêuticas têm sido desenvolvidas, tais como terapia gênica, transplante de células tronco e infusão de proteína, atualmente a esperança desses pacientes, depende de terapia gênica que está em fase de desenvolvimento. (WAGNER *et al.*, 2010)

A terapia gênica é um tratamento em estudo. Na Itália, foi testada em um paciente portador de EBJ. Após a integração do retrovírus do gene LAMB3, que codifica LAM5-β3, ao DNA de células tronco epidérmica ocorreu efeito benéfico contra as bolhas (BOEIRA, 2012).

Estudo com transplante de medula óssea de portadores sadios para crianças portadoras de EBJR, submetidas à quimioterapia pré e pós-transplante, demonstraram a produção de colágeno VII em sítio de junção dermo-epidérmica, com benefício clínico observado por cicatrização precoce das lesões. Porém, ainda não se sabe o quanto é necessário de colágeno VII para recuperação das propriedades adesivas da pele, a fim de reparar os danos ou evitá-los. Esta técnica promove riscos devido à imunossupressão agressiva, sendo uma das alternativas injeções diretas de proteínas envolvidas na mutação (BOEIRA, 2012).

CONCLUSÃO

A epidermólise bolhosa é uma patologia rara, porém com grande impacto na vida dos portadores e de seus familiares, prejudicando a qualidade de vida do paciente.

Por se tratar de uma doença incurável e por ser de grande severidade, a avaliação da intensidade de sinais e sintomas é de grande importância. O diagnóstico precoce é de grande importância, proporcionando uma qualidade de vida melhor ao paciente. A implantação por equipe multidisciplinar é essencial no tratamento, para promover melhorias na qualidade de vida, intervindo de forma adequada nos cuidados prevenindo as lesões e minimizando as sequelas.

O tratamento da EB geralmente é paliativo, consistindo no controle das bolhas, com utilização de gases, antibióticos, bem como controle nutricional e analgesia. Devem-se evitar traumas, tendo como foco a prevenção das infecções. Há evidências científicas do efeito benéfico de terapia gênica, transplante de células tronco e infusão de proteínas, mas esses estão em fase de teste.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANGELO, M. M. F. C.; FRANÇA, D.C.C.; LAGO, D.B.R.; et al. Clinical manifestations of epidermolysis bullosa: A literature review. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, Vol. 12, n. 1, p. 135-142, 2012.
- AZULAY, R.; AZULAY, D.; AZULAY, L. **Dermatologia**: 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- BARBOSA, G. C. T.; ALBERTINI JÚNIOR, J.; OLIVEIRA, Z. N. P.; et al. **Epidermólise bolhosa distrófica e juncional: aspectos gastrointestinais**. **Pediatria**. São Paulo; vol 27, n2, p87-94, 2005.
- BARROS, I.R.; RASKIN, S.; FERRARI, L.P. **Epidermólise Bolhosa distrófica: Relato de um caso brasileiro**. *Revista Estudos de Biologia*, vol. 26, n. 57, p. 25-30, 2004.
- BEGA, Aline Gabriela *et al.* **Epidermólise bolhosa: revisão de literatura**. *Anais Eletrônico IX EPCC– Encontro Internacional de Produção Científica UniCesumar Nov*, n. 9, p. 4-8, 2015.
- BENÍCIO CDAV. Carvalho NAR, Santos JDM, Nolêto ISRG, Luz MHBHJ. **Epidermólise bolhosa: foco na assistência de enfermagem**. *Revista Estima*, vol. 2, n14, p 91–98, 2016.
- BOEIRA, V. L. S. Y. **Epidermólise Bolhosa Hereditária: uma revisão de literatura**. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2012.
- CORREAFernandaBianco; COLTROPedroSoler; FARINA Jayme Adriano Junior. **General treatment and wound management in hereditary epidermolysis bullosa: indication and experience using silver hydrofiber dressing**. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (RBCP) – Brazilian Journal of Plastic Surgery*, vol. 31, n. 4, p. 565–572, 2016.
- COUTO, Carla Sá Couto; GOUVEIA, Carolina; MIGUÉNS, Cristina; MARQUES, Rita. **Guia prático na abordagem ao doente com Epidermólise Bolhosa**. Portugal, 2017. Disponível em: < https://debra.med.up.pt/wp-content/uploads/sites/19/2018/%2006/Epidermólise-Bolhosa-guia-pratico_2017.pdf> Acesso em: 04/12/2019.
- FALABELLA AF, *et al.* PubMed. **The Use of Tissue-Engineered Skin (Apligraf) to Treat a Newborn with Epidermolysis Bullosa**. *Arch Dermatol*. Vol. 135, n. 10, p. 1219-22, 1999. PMID: 10522669.
- FINE David Jo. **Inherited epidermolysis bullosa**. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 5:12, 2010.
- FINE David Jo, *et al.* **Pseudosyndactyly and musculoskeletal contractures in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry, 1986-2002**. *Journal of Hand Surgery*; Vol. 30B, n. 1, p.14-22, 2005.
- GROVES Richard W, *et al.* **A homozygous nonsense mutation within the dystonin gene coding for the coiled-coil domain of the epithelial isoform of BPAG1 underlies a new subtype of autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex**. *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 130, n. 6, p. 1551–1557, 2010.
- HERNÁNDEZ Martín, TORRELO A. **Inherited epidermolysis bullosa: from diagnosis to reality**. *Acta Dermosifiliogr*, Vol. 101, n. 6, p. 495-505, 2010.
- LANSCHUETZER Christoph Michael, *et al.* **Epidermolysis bullosa**. *Dermatologia Clínica*. Vol. 28, p. 179-83, 2010.
- MONTEIRO, Laura Lisieux dos Santos. **Análise molecular de mutações associadas ao gene COL7A1 na Epidermólise distrofica**. Brasília: Faculdade de Ciência da Educação e Saúde; 2016.
- OLIVEIRA Zilda Najjar Prado, *et al.* **Imunomapeamento nas epidermólises bolhosas hereditárias**. *An. Bras. Dermatol*. Vol. 85, n. 6, p. 856-61, 2010.
- PEARSON, Roger W. **Studies on the pathogenesis of epidermolysis bullosa**. *The Journal of investigative dermatology*, Vol.39, n. 6, p. 551–575, 1962.
- PETRONIUS D, *et al.* PubMed. **A Comparative Study of Immunohistochemistry and Electron Microscopy Used in the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa**. *Am Jour Dermatopathol*. vol. 25, n. 3, p. 198-203, 2003.
- PINTO, Flavia Ribeiro. **Epidermólise bolhosa: aspectos clínicos e epidemiológicos de indivíduos atendidos em um centro de referência de Salvador–Bahia (Brasil)**. Salvador: Faculdade de Medicina da Bahia; 2015.
- PITTA Aline Lima, MAGALHÃES Renata Pinheiro, SILVA Josielson Costa. **ENFERMAGEM CONGENITAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA - IMPORTANCE OF NURSING CARE**, Vol. 10, n. 2, p. 201–208, 2016.
- POPE, Elena *et al.* **A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa**. *J Am Acad Dermatol*; Vol. 67, n. 5, p. 904-17, 2012.
- ROSA, Laura *et al.* **Long-term stability and safety of transgenic cultured epidermal stem cells in gene therapy of junctional epidermolysis bullosa**. *Stem Cell Reports*, Vol. 2, n. 1, p. 1–8, 2013.
- STEINBEG, Carla *et al.* **RELATO DE CASO Fonoaudiologia e prevenção de agravos na epidermólise bolhosa: relato de caso. Speech and disease prevention in epidermolysis bullosa: a case report**, *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, Vol. 13, n. 3, p. 409–414, 2014. ISSN: 1677-5090.
- WAGNER, Jhon E *et al.* **transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa**. *New England Journal of Medicine*, Vol. 363, n. 7, p. 629-39, 2010.