



Universidade Federal da Paraíba

Centro de Ciências Médicas

Departamento de Pediatria e Genética

Epidermólise Bolhosa do tipo Distrófico Recessivo:

Relato de caso e revisão da literatura

Aluno: Douglas Kaíque de Oliveira Lopes

Matrícula: 10912249

João Pessoa - 2014



Douglas Kaíque de Oliveira Lopes

Epidermólise Bolhosa do tipo Distrófico Recessivo:

Relato de caso e revisão da literatura

Trabalho realizado como parte integrante
para Conclusão do Curso de Medicina, CCM-UFPE

Orientador: Constantino Giovanni Braga Cartaxo

João Pessoa - 2014

EPIDERMÓLISE BOLHOSA DO TIPO DISTRÓFICO RECESSIVO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

- Autores:

Douglas Kaíque de Oliveira Lopes¹, Raíssa Christina Cassimiro Franco¹, Constantino Giovanni Braga Cartaxo², Aracele Toscano Rocha³, Francisco Martins Formiga⁴.

¹Acadêmico de Medicina, UFPB, João Pessoa, PB, Brasil.

²Professor titular do departamento de Pediatria e Genética, UFPB, João Pessoa, PB, Brasil.

³Médica efetiva do Hospital Universitário Lauro Wanderley, UFPB, João Pessoa, PB, Brasil.

⁴Médico Residente de Pediatria, UFPB, João Pessoa, PB, Brasil.

- Autor de correspondência:

Douglas Kaíque de Oliveira Lopes. Rua Joakim Schuller, 40, Bessa. E-mail: douglaskaiquelopes@gmail.com. Telefones: 9934-1694 / 3246 – 5509

- Palavras-chaves:

Epidermólise Bolhosa, dermatose congênita, buloses

Epidermolysis bullosa, congenital dermatosis, bullous

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A Epidermólise Bolhosa (EB) é uma doença genética que resulta na formação de bolhas ou vesículas em pele e mucosas, espontâneas ou provocadas por trauma mínimo, apresentando variável espectro clínico. O subtipo distrófico, uma forma rara, ocorre devido a mutações no gene COL71A, que codifica o colágeno tipo VII, podendo apresentar uma forma autossômica dominante e outra recessiva. A forma recessiva, condição grave e mutilante, apresenta repercussão em vários órgãos e sistemas. O objetivo desse trabalho é relatar o caso de um paciente internado na enfermaria de pediatria do Hospital Universitário Lauro Wanderley, com diagnóstico de EB distrófica recessiva (EBDR), relatando as manifestações apresentadas e o manejo de uma condição incomum na prática clínica. Além disso, descrever as principais alterações genéticas da EB, suas formas clínicas e padrões de hereditariedade.

Relato de caso: Paciente do sexo masculino, 07 anos, com diagnóstico de EBDR, veio encaminhado à enfermaria de pediatria do Hospital Universitário Lauro Wanderley, com queixa de febre há 15 dias, associado a lesões bolhosas disseminadas pelo corpo, e disfagia para sólidos. Exames laboratoriais mostraram anemia micro/hipo, desnutrição e infecção aguda, sendo abordado com antibioticoterapia, corticoterapia e suporte nutricional e hidroeletrólítico. EDA realizada demonstra estenoses anulares do esôfago. Evoluiu com melhora clínica, regressão das lesões e acompanhamento ambulatorial após a alta.

Discussão: O presente trabalho traz o relato de um caso de EBDR com suas manifestações clínicas típicas descritas na literatura, desde o envolvimento cutâneo, até comprometimento multissistêmico (esôfago, cavidade oral, olhos). A terapêutica empregada consistiu em suporte hidroeletrólítico e nutricional, antibioticoterapia e, apesar do seu uso controverso na literatura, corticoterapia.

Conclusão: A EBDR é doença rara na prática clínica, sendo importante a documentação de casos, em decorrência da escassez de conhecimento pelos profissionais de saúde e da necessidade de acompanhamento multidisciplinar e multiprofissional por tempo indefinido.

ABSTRACT

Background and Objectives: Epidermolysis Bullosa (EB) is a genetic disease that results in the formation of bubbles or blisters on the skin and mucous membranes, spontaneous or provoked by minimal trauma, with variable clinical spectrum. The dystrophic subtype, a rare form occurs due to mutations in COL71A gene, which encodes type VII collagen, and may have an autosomal dominant form and one recessive. The recessive form, severe and crippling condition, presents repercussions in various organs and systems. The aim of this study is to report the case of a patient hospitalized in the pediatric ward of the University Hospital Lauro Wanderley diagnosed with recessive dystrophic EB (REBD), recounting the events presented and the management of an unusual condition in clinical practice. Also, describe the major genetic alterations of EB, its clinical forms and patterns of inheritance.

Case Report: Male patient, 07 years, diagnosed with REBD came forwarded to the pediatric ward of the University Hospital Lauro Wanderley, complaining of fever for 15 days, associated with bullous lesions over the body, and dysphagia for solids. Laboratory tests showed anemia micro / hypo, malnutrition and acute infection, being addressed with antibiotics, corticosteroids, and electrolyte and nutritional support. EDA performed demonstrates annular strictures of the esophagus. Improved clinically, regression of lesions and outpatient follow-up after discharge.

Discussion: This paper contains a report of a case of REBD with its typical clinical manifestations described in the literature, since the skin involvement to multisystem involvement (esophagus, oral cavity, eyes). The therapy employed consisted of electrolyte and nutrition, antibiotic therapy and, despite their controversial use in literature, corticosteroid support.

Conclusion: The REBD is rare in clinical practice, with important documentation of cases, due to the lack of knowledge by health professionals and the need for multidisciplinary and multi-monitor indefinitely.

Introdução:

A EB é uma doença genética, caracterizada principalmente pela formação de bolhas resultantes de defeitos, adquiridos ou congênitos, na adesão dermo-epidérmica, podendo ocorrer de forma espontânea ou desencadeada por trauma mínimo¹. Acredita-se que sua incidência seja de 19 para cada milhão de nascimentos², não sendo afetada pela raça, e atingindo igualmente ambos os sexos. A EB apresenta um espectro clínico muito variável, sendo classificada em diversos subtipos, de acordo com o padrão de herança genética, aparência e distribuição das lesões, bem como a presença ou não de manifestações extra-cutâneas.

A fisiopatologia da EB envolve mutações causando defeitos em uma ou mais moléculas necessárias ao funcionamento correto da junção dermoepidérmica, prejudicando a capacidade de adesão da membrana basal. Entre seus subtipos, estão divididos em três categorias (EB Simples, EB Juncional e EB distrófica), de acordo com o nível de separação do tecido na zona de membrana basal, sendo a EB distrófica (EBD) correspondente a apenas 5% dos casos³.

Na forma distrófica, ocorre separação dos tecidos a nível da derme, mais especificamente no lado dérmico da membrana basal cutânea. Abrange tanto a forma autossômica dominante, manifestando um fenótipo clínico relativamente leve, quanto a forma autossômica recessiva, condição grave e mutilante⁴. Em ambos os casos, a mutação está no gene COL7A1, que codifica o colágeno tipo VII, que forma as fibrilas de ancoragem para a membrana basal da epiderme⁵.

Entre os subtipos de EBD, o mais comum é o recessivo severo generalizado, caracterizado pela formação generalizada de bolhas e vesículas, cicatrizes distróficas, distrofia ungueal e dental, sinéquias entre os dedos (pseudosindactilia), microstomia, além do acometimento da mucosa de outros órgãos, como esôfago(estenose), córnea (úlceras) e uretra. Outras manifestações observadas são anemia microcítica e hipocrômica e retardo mental e motor. Esses pacientes possuem risco aumento de desenvolver carcinoma epidermóide de pele, bem como outras complicações, como

glomerulonefrite, amiloidose renal, insuficiência renal crônica, cardiomiopatia e osteoporose³.

A EB não tem cura e seu manejo objetiva basicamente o controle dos sintomas e prevenção das possíveis complicações, envolvendo profissionais de várias áreas da saúde, incluindo diferentes especialidades médicas.

RELATO DE CASO

J.D.R.L., 07 anos, masculino, branco, natural e procedente de Princesa Isabel-PB. Admitido na enfermaria de pediatria do Hospital Universitário Lauro Wanderley, encaminhado do CEROF após acompanhamento oftalmológico de rotina, onde foi realizada cirurgia de catarata, com relato de quadro febril iniciado 15 dias prévios, com melhora após uso de dipirona, evoluindo com estado geral regular, negando febre no momento da internação. Portador de EB, mãe relata que na semana anterior à internação apresentava várias lesões de pele, dolorosas, com bolhas disseminadas pelo corpo, inclusive em mucosa oral e conjuntiva. Referia também disfagia para sólidos.

Na história pregressa, mãe relata que lesões bolhosas surgiram ao nascimentos, sendo feito o diagnóstico ainda no primeiro ano de vida, através da biópsia e do estudo histopatológico e de microscopia eletrônica. Não há relato de outros casos na família.

Ao exame físico, encontrava-se em estado geral regular, anictérico, acianótico, afebril, hipocorado(3+/4+), desidratado, exames do aparelho respiratório e cardiovascular sem alterações significativas, abdome semi-globoso, depressível, sem visceromegalias. O exame da cavidade oral demonstrou dentes displásicos (FIGURA 1). Ao exame dermatológico, apresentava sinéquias em pés e mãos (FIGURA 2), lesões bolhosas e crostosas disseminadas (FIGURA 3); úlceras de base eritematosa, principalmente em abdome, joelhos e cotovelos; cicatrizes distróficas e lesões hipopigmentadas cicatriciais.



FIGURA 1 – Dentes Distróficos



FIGURA 2 – Sinéquias em pé direito.



FIGURA 3 – Lesões bolhosas/crostosas

Após internação, foram solicitados Hemograma, PCR, perfil e cinética do Ferro e albumina. Entre as alterações dignas de nota, foram observadas: anemia microcítica/hipocrômica (Hb: 4,83; Hto: 17,00; VCM: 57,60; CHCM: 28,40;), trombocitose (602.000), depleção de ferro (Ferro sérico: 13mg/dl; ferritina: 9mg/dl), PCR elevado (44,3 mg/l) e hipoalbuminemia (3,3 g/dl); sendo aventados os diagnósticos de infecção bacteriana secundária, desnutrição crônica e anemia carencial ferropriva. Para investigação da disfagia, foi solicitada Endoscopia Digestiva Alta, que foi realizada no dia 05/02/14, demonstrando estenoses anelares de esôfago (FIGURA 4).



FIGURA 4 – EDA demonstrando estenoses anelares de esôfago.

Foi iniciada terapia com prednisolona (predsin 20gts 12/12) por 05 dias, antibioticoterapia com cefalotina EV (1g 6/6) por 07 dias e pomada de neomicina, e reposição de ferro, sódio e potássio, além de suporte nutricional com dieta hiperprotéica e hipercalórica. Evoluiu após 06 dias de terapia com importante melhora clínica, regressão de grande parte das lesões, e melhora do status nutricional, recebendo alta hospitalar, após 17 dias de internação, em boas condições clínicas.

Retornou cerca de oito meses depois com quadro febril, desnutrido, desidratado, prostrado e múltiplas lesões disseminadas. Foram colhidos novos exames, os quais demonstraram anemia severa (Hb: 4,0; Hto: 13,9), leucocitose (11.500) com desvio à esquerda e elevação do PCR (42,5), sendo iniciada nova antibioticoterapia com ceftriaxone EV(9 dias) + oxacilina EV(8 dias), além de suporte nutricional e hidroeletrolítico. Evoluiu com significativa melhora dos parâmetros clínicos e laboratoriais, e alta hospitalar após 12 dias de internação, com orientação de retorno para acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

O presente caso traz um relato bem documentado de uma doença rara na prática clínica, cuja incidência gira em torno de 19 para cada milhão de nascimentos², sendo o subtipo apresentado no caso, o distrófico recessivo, responsável por apenas 5% dos casos³. As manifestações clínicas encontradas, tais como as lesões bolhosas, sinéquias, distrofias dentárias e estenoses esofágicas correlacionam-se fidedignamente com o que é descrito na literatura.

Em relação ao diagnóstico da EB, são fundamentais a histórica clínica, exame físico detalhado e biópsia das bolhas, bem como o estudo de microscopia eletrônica e imunofluorescência, para determinar o nível de clivagem subepidérmica das bolhas, possibilitando o diagnóstico diferencial entre os subtipos⁶. No caso em questão, temos um paciente que apresentou manifestações clínicas ao nascimento (bolhas disseminadas) tendo seu diagnóstico feito ainda no primeiro ano de vida, através de biópsia das lesões e microscopia eletrônica.

O envolvimento cutâneo é a grande marca desta patologia, caracterizado por variável espectro de alterações, desde formas leves e limitadas até lesões disseminadas recorrentes, com possibilidade de sequelas. A principal complicação, nesse caso, é o surgimento de infecções bacterianas secundárias de repetição, sendo necessário cuidado para evitar o surgimento de novas bolhas e minimizar os traumatismos. Na presença destas, devem ser agressivamente tratadas, sendo os microorganismos mais comumente isolados o *staphylococcus Sp.*, *streptococcus Sp.*, *Diphtheroids*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida Sp*⁷.

O paciente em questão apresentou quadros recorrentes de infecção secundária de pele durante suas internações, não tendo sido possível o isolamento bacteriano das lesões, tratadas empiricamente com antibioticoterapia (cefalexina; cefalotina, ceftriaxone e oxacilina; e tópica com pomada de neomicina).

As manifestações extra-cutâneas mais comuns relatadas na literatura incluem o envolvimento do trato gastrointestinal, cavidade oral, oftalmológico, hematológico e do

status nutricional do paciente. Estenose esofágica é uma complicação conhecida, ocorrendo principalmente nas formas hereditárias da doença, especialmente no subtipo distrófico⁸. O acometimento dentário é outra característica marcante, envolvendo distrofia dentária e aumento do risco do desenvolvimento de cáries, sendo fundamentais os cuidados com higiene bucal e visitas periódicas ao odontólogo. No presente caso, o paciente apresentava estenoses anelares do esôfago e severo comprometimento da estrutura dentária, relacionados ao subtipo distrófico recessivo.

A formação de bolhas e cicatrizes da córnea são as mais frequentes complicações oftalmológicas, sendo estas mais severas na forma distrófica e juncional, necessitando de acompanhamento e exames oftalmológicos anuais, bem como correções cirúrgicas em casos que evoluem para ectrópio e simbléfaro⁹. No histórico do paciente, consta a realização de cirurgia para correção de simbléfaro em 2012.

Anemia e desnutrição crônica, de etiologia multifatorial (carencial e de doença crônica), acompanham esses doentes na grande maioria dos casos, sendo indispensáveis o suporte e acompanhamento nutricionais. A anemia é abordada com reposição de ferro oral ou parenteral, e transfusões sanguíneas de repetição¹⁰.

O caso relatado é de paciente apresentando as principais e mais comuns manifestações da EBDR, em sua magnitude e gravidade, tal qual é descrita na literatura. A abordagem terapêutica, além de acompanhamento multidisciplinar e multiprofissional, envolveu diversas especialidades médicas. Cuidados locais com a pele (antissépticos locais, uso de colagenase), além de suporte em outros órgãos (Inibidores da bomba de prótons, dilatação endoscópica, lubrificantes oculares) são as principais armas terapêuticas utilizadas.

Durante as internações, as principais demandas foram o tratamento das lesões ativas e disseminadas, o suporte nutricional, correção da anemia, e tratamento das infecções bacterianas secundárias. O uso do corticoide proporcionou uma relevante melhora clínica e do estado geral, bem como regressão das lesões. Porém, apesar de demonstrar resultados significativos no paciente em questão, a abordagem da EB com corticoides é um tema controverso na literatura. Alguns autores sugerem que o uso seja

feito de forma sistêmica, associado à complementação vitamínica, enquanto outros referem que o caráter genético desta afecção impossibilita a cura do defeito molecular por tais drogas, sendo seu uso prolongado contra-indicado, principalmente devido aos efeitos colaterais¹¹.

CONCLUSÃO

A EBDR é doença rara na prática clínica, sendo importante a documentação de casos, em decorrência da escassez de conhecimento pelos profissionais de saúde e da necessidade de acompanhamento multidisciplinar e multiprofissional por tempo indefinido.

Referências

1. Marinkovich MP, Bauer EA. Inherited Epidermolysis Bullosa. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 2008; Seventh Edition (Wolff K, et al. ed), pp505-516. McGraw-Hill
2. Fine JD. 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*, 2007; 1112:396-406.
3. Siañez-González C, Pezoa-Jares R, Salas-Alanis J. Congenital Epidermolysis Bullosa: A Review. *Actas dermo-sifiliograficas* 2009; 100:842-856.
4. Eady RAJ, Fine JD, Burge SM. Genetic Blistering Diseases. In: Rook's Textbook of Dermatology, 2004; Seventh Edition (Burns T, et al. ed), pp40.1-40.36. Blackwell Publishing
5. Sawamura D, Nakano H, Matsuzaki Y. Overview of epidermolysis bullosa. *Journal of Dermatology*, 2009; 37:214-219.
6. Alves ACF, Cymbalista NC, Oliveira ZNP, Machado MCRM, Sotto MN, Prianti MG, et al. Imunomapeamento no diagnóstico das epidermólises bolhosas hereditárias distróficas. *An Bras Dermatologia*. 2001; 76: 551-60.
7. Brandling-Bennett HA, Morel KD. Common Wound Colonizers in Patients with Epidermolysis Bullosa. *Pediatric Dermatology*, 2010; 27:25-28
8. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal Complications of Inherited Epidermolysis Bullosa: Cumulative Experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2008; 46:147-158.

9. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, Brosnahan D, Harper J, Russell-Eggitt I, Taylor DSI, Atherton D. The eye in epidermolysis bullosa. *Br J Ophthalmol*, 1999; 83:323-326.
10. Pfenner EG, Lucky AW. Dystrophic Epidermolysis Bullosa. GeneReviews[Internet]. 2007 [Acesso em 12 nov 2014]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1304/>.
11. Marinkovich P. Epidermolysis bullosa. [serial on the Internet]. 2001 [Acesso em 12 nov 2014]. Disponível em: <http://www.emedicine.com/Derm/Topic124.htm>
12. Gürtler TGR, Diniz LM, Souza Filho JB. Epidermólise bolhosa distrófica recessiva mitis: relato de caso clínico. *An. Bras. Dermatol.* 2005; 80(5): 503-508.