

EPIDERMOLISE BOLHOSA HEREDITÁRIA

- ⊗ AULA BASEADA NOS ANAIS.
- ⊗ A EBH – epidermolise bolhosa hereditária compreende um grupo heterogêneo de desordens genéticas que tem em comum a fragilidade cutânea e, em alguns casos mucosa, predispondo ao desenvolvimento de bolhas e ou erosões após fricção ou trauma mínimo.
- ⊗ O dx é clínico e histopatológico. O manejo consiste em evitar traumas desencadeadores de lesões, evitar infecções e uso sistemático de curativos para cicatrizar as feridas.
- ⊗ Há 3 tipos clássicos:
 - **Simples**
 - **Juncional**
 - **Distrófica**
- ⊗ São diferenciadas pelo tipo de clivagem das bolhas. São subdivididos de acordo com:
 - Padrão de herança genética
 - Morfologia – topografia das lesões
 - Mutação genética envolvida

- ⊗ SINDROME DE KINDLER
- ⊗ 4ª entidade adicionada, novidade do assunto – antes era considerada poiquilodermia fotossensível. Hoje é considerada como 4ª entidade das EBHs.

- ⊗ EPIDEMIOLOGIA
- ⊗ 50 casos para 1.000.000 de nascidos vivos.
- ⊗ 92% forma simples, 5% distrófica, 1% juncional, 2% não classificados.
- ⊗ Brasil não tem dados epidemiológicos. Não há interferência geográfica ou racial.
- ⊗ Há grande impacto na vida do paciente e da família. A apresentação clínica varia de acordo com o tipo da doença. O dx de certeza só pode ser feito pela bx cutânea e exame de IF ou microscopia eletrônica, sendo esta última considerada padrão ouro.

- ⊗ **EPIDERMOLISE BOLHOSA SIMPLES**
- ⊗ É caracterizada por desordem dos queratinócitos, formação de bolha intraepidérmica e pouco envolvimento sistêmico.
- ⊗ Pode ter distrofia ungueal, alopecia e lesões na mucosa, porém não é comum, isso ocorre nas formas mais graves. Não há cicatriz! **As lesões cutâneas desaparecem sem deixar cicatriz.**
- ⊗ A formação das bolhas diminui com o aumento da idade, a herança é AD. A clivagem é observada nos genes K14 e K5. Problemas nas **citoqueratinas 5 e 14.**
- ⊗ Subdivisão:
 - EBS localizada – Subtipo de Weber-Cockayne.
 - EBS generalizada – subtipo de Koebner.
 - EBS herpetiforme – Subtipo de Dowling-Meara.
- ⊗ Formas leves tem geralmente após bolhas após eventos traumáticos.

Ⓢ SUBTIPO WEBER-COCKAYNE

- Ⓢ Bolhas de leves a graves, topografia palmoplantar, hiperhidrose palmoplantar. Nas formas graves tem acometimento de Maos e pés e as bolhas podem ocorrer mais após o nascimento.

Ⓢ SUBTIPO DE KOEBNER

- Ⓢ Há hiperqueratose palmoplantar e erosões.

Ⓢ SUBTIPO DOWLING-MEARA

- Ⓢ Há acometimento de mucosa oral e lesões herpetiformes.

Ⓢ EBS COM DISTROFIA MUSCULAR

- Ⓢ Formação variável de bolhas, seguida de distrofia muscular na vida adulta, defeito na expressão da plectina. Miopatia tardia ocorre pela presença da plectina na composição do citoesqueleto da musculatura esquelética. A intensidade das lesões cutâneas não se correlaciona necessariamente ao grau de distrofia muscular. Alguns pacientes podem ter anormalidades dentárias.

Ⓢ EBS COM ATRESIA PÍLORICA

- Ⓢ Há atresia do píloro ao nascimento, bolhas generalizadas e prognóstico desfavorável pelo envolvimento sistêmico, geralmente é fatal, mas há pacientes que sobrevivem.

Ⓢ **EPIDERMOLISE BOLHOSA JUNCIONAL**

- Ⓢ É desordem autossômica recessiva, caracterizada pela separação da lamina lúcida na junção dermoepidérmica. Problema na **laminina 5**. Mutação no gene LAMB3 que codifica a laminina-5 ocorre em mais da metade dos pacientes, sendo observadas tbm mutações nos genes que codificam o **colágeno XVII e alfa6beta4 integrina**.
- Ⓢ É frequente acometimento de mucosa oral, alopecia e oníquia.
- Ⓢ Quadro mais dramático.

Ⓢ EBJ COM ATROFIA CONGENITA DO PÍLORO

- Ⓢ E eventualmente outras porções do TGI, risco significativo e anomalias congênitas do trato geniturinário e morte infantil mais intenso. Fenótipos semelhantes ao da EBS com atresia pilórica, mas a clivagem da lamina lúcida é diferente e mostra que é juncional e não simples, embora ambas tenha atresia de píloro.

Ⓢ FORMA DE HERLITZ OU LETAL

- Ⓢ Ausência da laminina 5.
- Ⓢ Erosões perilabiais, perioculares, perinasais, hipertrofia de tecido de granulação, envolvimento de mucosas corneadas, conjuntivas, traqueobrônquica, oral, faríngea, esofágica, retal e geniturinária. **Rouquidão, tosse e outros sintomas respiratórios** são frequentes e exuberantes.

- ⊗ Há aumento do risco de morte por sepse.
- ⊗ Dos pacientes que tem EBJ os que sobrevivem a infância, podem ter melhora clínica com a idade, e esses pacientes são chamados de ***EBJ mitis***. Eles não tem sistema respiratório tão comprometido quanto a forma letal, embora tenham alterações de couro cabeludo, unhas e dentes, as vezes até mais aparentes do que nas letais. Erosões periorificiais e hipertrofia do tecido de granulação podem estar presentes, as membranas mucosas são usualmente afetadas por erosões, resultando em **estenoses**.
- ⊗ A EBJ mitis tem bolhas em regiões **intertriginosas**.

- ⊗ EBH ATROFICA GENERALIZADA BENIGNA
- ⊗ Subtipo relativamente leve, com bolhas cutâneas ao nascimento. A atividade das lesões é agravada pelo **aumento da temperatura**, cicatrizando-se com uma **aparência atrofica distinta**.
- ⊗ Não tem envolvimento extracutâneo, embora possa ter alterações do esmalte dentário.
- ⊗ **Atrofia ungueal e alopecia** são outras manifestações comuns. Indivíduos com este tipo de EBJ tem uma **expectativa de vida semelhante à da população geral**.

- ⊗ **EPIDERMOLISE BOLHOSA DISTROFICA**
- ⊗ Mutação no gene que codifica o **colágeno VII**, ocasionando defeito na ancoragem de fibrilas e consequente separação da **lamina sub-basal**.
- ⊗ Lesões quando cicatrizam dão lugar a **lesões distróficas e presença de milium** é característico pelo dano nos folículos pilosos.
- ⊗ Pode dar sinequias dos dedos. Pode ser dominante ou recessiva.
- ⊗ **Dominante (EBDD)** – manifestações ao nascimento ou na infância e progressivamente as lesões serão mais localizadas. Tem colágeno VII com defeito, mas pelo menos há colágeno VII (na recessiva não tem nada de colágeno VII).

- ⊗ EBDD VARIEDADE COCKAYNE-TOURAINÉ
- ⊗ Variável comum, distribuição acral, envolvimento oral – dentário mínimo.

- ⊗ EBDD VARIANTE DE PASINI
- ⊗ Envolve mucosa oral e dos dentes, **bolhas mais extensas e semelhantes a papulas no tronco** (lesões albolopuloides). Distrofia ou ausência de unhas são comuns nas duas formas de EBDD.

- ⊗ **Recessivo (EBDR)** – forma mais leve ***EBDR mitis*** – tem envolvimento acral e ungueal, pouco envolvimento de mucosas. Geralmente demonstra manifestações clínicas semelhantes as outras formas hereditárias distróficas de EB.

- ⊗ EBDR – FORMA GRAVE
- ⊗ Descrita por Hallopeau e Siemens – bolhas generalizadas, principalmente acral, podendo levar a pseudodactilia de mãos e pés com mãos em luvas de Box.

- ⊗ Contraturas flexoras das extremidades são comuns e intensificam-se com a idade. Unhas e dentes são afetados.
- ⊗ Envolvimento mucoso pode causar obstrução esofágica, estenose anal e uretral, fimose e lesões corneanas.
- ⊗ Pode ter alterações de desnutrição, anemia ferropriva, desnutrição calórico proteica por má absorção. Aumento de risco de CEC em áreas de lesões crônicas.

⊗ **SINDROME DE KINDLER**

- ⊗ Genodermatose AR e pode simular todos os 3 tipos clássicos de EBH.
- ⊗ Rara, formam-se bolhas acrais, pode ter fusão de quirdactilos e pododáctilos, há poiquilodermia de aspecto generalizado e progressivo.
- ⊗ Outros achados – bolhas induzidas por trauma, comum a todas EBHs, pele seca e atrofica, liquenificação, fotossensibilidade de superfícies proximais.
- ⊗ Esta associada a deposição anormal do colágeno VII e a formação da bolha ocorre na lamina lúcida. Resultado da mutação do gene que codifica a Kindlina.
- ⊗ **Há vários planos de clivagem, não há plano único. Além da poiquilodermia e fotossensibilidade.**

⊗ ALOPECIA

- ⊗ Formas de EBD – não há alopecia específica, pode ter eflúvio com anemia e raramente há ausência completa de cabelos e sobrancelhas, isso somente acontece na EB acantolítica letal. Alopecia difusa ou localizada pode ser observada na EBJ de Herlitz.
- ⊗ Síndrome de Kindler não se associa a alopecia.

⊗ TRATO GASTROINTESTINAL

- ⊗ Qualquer parte pode estar acometida nos pacientes com EBH, principalmente na EBDR, principalmente comprometimento do esôfago com síndrome disabsortiva. Também podemos ter EBS e EBJ com atresia pilórica ao nascimento.

⊗ ANEMIA

- ⊗ Principalmente EBJ e aqueles com a forma generalizada EBDR.

⊗ CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

- ⊗ Comprometimento da cicatrização por múltiplos fatores e podemos muitas vezes associar corticoides e penicilamina que alteram a cicatrização.

⊗ INFECCOES

- ⊗ Subtipos severos de EBH se correlacionam a anomalias imunológicas com queda de linfócitos. Há infecções por stafilo e streptos principalmente.

⊗ OLHOS

- ⊗ Erosões ou bolhas, principalmente EBJ ou EBDR, principalmente na infância.

- ⊗ OUVIDOS, NARIZ E GARGANTA
- ⊗ Principalmente na EBJ no primeiro ano de vida.

- ⊗ MANIFESTACOES ODONTOLOGICAS
- ⊗ EBDR E EBJ.

- ⊗ SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICA
- ⊗ 1º ano de vida, subtipo Hallopeau-Simenes da EBDR.

- ⊗ CARDIOMIOPATIAS
- ⊗ Incomum,

- ⊗ TUMORES CUTANEOS
- ⊗ Qualquer lesões crônicas, principalmente nas formas distróficas – EBDR e EBDR-HS, sem predileção por áreas fotoexpostas.

- ⊗ DIAGNOSTICO
- ⊗ ME ainda é o padrão ouro, embora apresente limitações. O manejo inadequado ou problemas na fixação da amostra do tecido cutâneo pode resultar em erro diagnóstico.
- ⊗ Essas limitações podem ser superadas com o uso concomitante de imunofluorescência para mapear a MB em cortes congelados do tecido, com uma variedade de ACS, incluindo laminina 1 e 5, colágeno V, VII e XVII, antígeno do penfigoide bolhoso (BP 180 = colágeno XVII), alfa6beta4 integrina e plectina.
- ⊗ A ME é um método relativamente caro e ainda não feita rotineiramente.

- ⊗ TRATAMENTO
- ⊗ Não há manejo específico.
- ⊗ Deixar sempre pele no lugar para usar como curativo biológico, debridar crostas, prevenir infecções. Manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico.
- ⊗ Tratamento das lesões específicas – ocular, TGI, prevenção de anemia, etc.

QUESTOES

- 1) Qual o tipo de herança genética observada na EBS – AD. Há alguns casos de recessiva.
- 2) Clivagem intraepidérmica observada na EBS – mutação dos genes K14 e K5.
- 3) Na EBS, o aparecimento tardio de distrofia muscular decorre de defeito na expressão de plectina.

- 4) Qual tipo da herança observada na EBJ – AR.
- 5) Gene que sofre mutação em mais da metade dos pacientes com EBJ – LAMB3.
- 6) Tipo de herança observado na EBD – AD ou AR.
- 7) EBD há mutação do gene que codifica colágeno VII.
- 8) Forma de EBD que há bolhas generalizadas, predominantemente em superfície acral, podendo levar a pseudosindactilia de mãos e pés com mãos em luva de Boxe – EBDR-Hallopeau Siemens.
- 9) Tipo de herança genética da síndrome de Kindler – AR.
- 10) Osteopenia e osteoporose são mais comuns na EBDR.
- 11) Cicatrização lentificada observada em pacientes com EBJ de Herlitz – forma letal, ocorre por deficiência de laminina 5.
- 12) Hipoplasia de esmalte dentário e microstomia – anquiloglossia são manifestações características de respectivamente EBJ e EBDR.
- 13) Quais os tipos de EBH associados a atresia pilórica – EBS e EBJ.
- 14) Subtipo de EBS que tem maior risco de CBC – Dowling Meara.
- 15) Sobre comorbidades psiquiátricas – há grande impacto na qualidade de vida dos pacientes.
- 16) Método padrão ouro para dx e classificação das EBH – Microscopia eletrônica.
- 17) Características que devem ser levadas em consideração para realização dos curativos nos pacientes com EBH – antiaderencia, durabilidade, capacidade de proteção da área coberta.
- 18) Utilidade das espumas de silicone como curativos de EBH – são consideradas as coberturas mais efetivas na cicatrização, proteção, absorção de fluidos e hidratação das lesões.
- 19) Critérios levados em consideração antes de se instituir o uso de antibioticoterapia tópica no paciente com EBH – feridas eritematosas e que não cicatrizam, presença de tecido morto ou friável, aumento do exsudato e mau cheiro.
- 20) Anemia em pacientes com EBH – a Hb deve ser mantida em níveis acima de 8 mg-dl. É mais comum em pacientes com EBJ e EBDR.

****Síndrome de Kindler*** pode ter clivagem em vários níveis. Geralmente tem poiquilodermia generalizada, sindactilia e bolhas acrais. Esta associado a desorganização de MB e deposição de colágeno VII. Geralmente a bolha é na lamina lúcida. Mutação do gene que codifica **Kindlina-1**. Importante é poiquilodermia e fotossensibilidade para diferenciar. Isso só tem nessa síndrome.