

Epidermólise bolhosa distrófica: aspectos dermatológicos e cirúrgicos

Dystrophic epidermolysis bullosa: dermatological and surgical aspects

Jefferson Braga-Silva¹, Samanta Gerhardt²

RESUMO

A epidermólise bolhosa é uma doença hereditária que causa alterações em proteínas estruturais da pele e consequente fragilidade da epiderme. Manifesta-se por surgimento de flictenas por todo o corpo e deformidades funcionais de membros, especialmente nas mãos, sendo que as formas mais características são pseudossindactilia e contraturas. Neste trabalho, descrevemos o caso de um paciente de 12 anos com deformidades nas mãos e flictenas pelo corpo que foi submetido à cirurgia da mão para recuperação da movimentação funcional.

UNITERMOS: Epidermólise Bolhosa Distrófica, Cirurgia.

ABSTRACT

Epidermolysis bullosa is a hereditary disease that causes changes in structural proteins of the skin and consequent fragility of the epidermis. It is manifested by the appearance of blisters all over the body and functional deformities of limbs, especially the hands, and the most characteristic forms are pseudosyndactyly and contractures. In this paper, we describe the case of a 12-year-old patient with deformities in his hands and blisters over the body who underwent hand surgery for recovery of functional movement.

KEYWORDS: Dystrophic Epidermolysis Bullosa, Surgery.

INTRODUÇÃO

A epidermólise bolhosa (EB) é um grupo de doenças hereditárias causadas por mutações em várias proteínas estruturais da pele. O termo epidermólise bolhosa refere-se a genodermatoses mecanobolhosas, ou seja, traumatismos cutâneos de diferentes intensidades podem dar origem a flictenas, cuja gravidade dependerá da mutação envolvida na patogenia. Frequentemente se manifesta na infância, quando os bebês são carregados no colo pelos pais.

Hoje, classifica-se EB em quatro principais tipos, de acordo com a localização das proteínas mutadas e do nível de bolhas. (1, 5)

EB simples (epidermolítica): há formação de bolhas na camada basal dos queratinócitos, ou seja, é intraepidérmica. Doença predominantemente autossômica dominante. Dentre as EB, o subtipo mais comum é o localizado, que se manifesta na infância precoce com bolhas que raramente cicatrizam, em regiões de trauma, como mãos e pés.

EB juncional (lucidolítica): há formação de bolhas na lâmina lúcida da membrana basal; ela constitui defeitos nas proteínas que contribuem para coesão da camada dermoepidérmica. A EB juncional tipo Herlitz está associada com a ausência de expressão de laminina-332 e é fatal, pois, frequentemente, forma grandes áreas de erosões e de tecido de granulação nos tecidos ocular, traqueolaríngeo, gastrointestinal, trato genitourinário e renal. A EB juncio-

¹ Diretor da Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). PhD. Professor Livre Docente em Cirurgia da Mão, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina, PUCRS. Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Microcirurgia Reconstructiva. Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia da Mão.

² Acadêmica de Medicina. Bolsista de Iniciação Científica.

nal geralmente é autossômica recessiva e pode se expressar com redução ou ausência de laminina-332, colágeno tipo XVII ou integrina $\alpha 6\beta 4$.

EB distrófica (dermolítica): há formação de bolhas na região da lâmina densa. É o segundo grupo mais comum de EB, devido ao seu padrão de herança autossômico dominante. A EB distrófica pode resultar em estenose esofágica, perda das unhas e escarificação. Pacientes com EB distrófica dominante têm expressão reduzida de colágeno tipo VII e, geralmente, têm bom prognóstico e relativa boa qualidade de vida. Já pacientes com EB distrófica recessiva severa, também conhecida como Hallopeau-Siemens, apresentam flictenas generalizadas ao nascimento, o que resulta em extensa escarificação e pseudossindactilia. Há perda total da expressão de colágeno tipo VII. Pacientes com essa forma de EB desenvolvem flictenização em mucosas orais, esofágicas e anais; pode haver inflamação, perda crônica de sangue, infecção e má nutrição, o que pode levar à anemia, à puberdade atrasada, à osteoporose. Esses pacientes podem desenvolver severas complicações renais, além de carcinoma epidermoide nas áreas de repetidas erosões.

Síndrome de Kindler (níveis variados de flictenas): é uma doença autossômica recessiva, causada por mutações no gene *FERMT1* (*KIND1*), que codifica *kindlina-1*. Os pacientes apresentam flictenas generalizadas ao nascimento e podem apresentar ceratoderma, atrofia da pele, fotossensibilidade, hiperplasia gengival, colite, esofagite e, mais raramente, retardo mental e anormalidades ósseas.

O diagnóstico inicial se dá pelo teste de mapeamento de imunofluorescência, devido à sua alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de EB, além de sua boa disponibilidade e menor preço, quando comparado à microscopia eletrônica. Ademais, a microscopia eletrônica de transmissão e a análise de mutações podem ser utilizadas para auxiliar o diagnóstico. Microscopia óptica não é uma técnica confiável para EB, mas pode descartar diagnósticos diferenciais.

Os avanços na área da Genética Molecular permitiram o *screening* e a identificação de mutações em genes que codificam proteínas estruturais da pele. Atualmente, a literatura disponibiliza características clínicas e mutações conhecidas de vários subtipos de EB (1, 2, 5).

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 12 anos, com diagnóstico de Epidermólise Bolhosa do tipo Hallopeau-Siemens (EB distrófica recessiva). A mãe refere que no 3º dia de vida apareceu flictena no 3º dedo da mão direita, que evoluiu rapidamente para lesões pelo corpo inteiro. Aos cinco anos, houve piora das lesões, especialmente nas mãos, cuja função foi perdida progressivamente. Por dificuldades de encaminhamento pelo sistema público de saúde, demorou para chegar a um serviço de cirurgia de mão, tendo o primeiro contato com o serviço aos 11 anos de idade. As mãos apresentavam deformidades em luva, dedos fusionados e contraturas músculo-cutâneas (Fig 1, 2). Foi encaminhado para realização de cirurgia, que implicou em liberação de comissuras e osteofixação com fios de Kirschner. Utilizou-se uma órtese em raquete no pós-operatório (Fig 3). O paciente evoluiu com recuperação funcional do movimento de pinça e apreensão. No seguimento, um ano e seis meses após a cirurgia, constatou-se uma má adesão ao uso da órtese de manutenção e diminuição da amplitude dos movimentos (Fig 4).

DISCUSSÃO

A EB distrófica recessiva (tipo Hallopeau-Siemens) caracteriza-se pela diminuição total ou parcial da expressão do colágeno tipo VII (COL7), devido a mutações nos genes COL7A1, FERMT1 e KIND1. Assim, um paciente afetado por essa doença terá desestabilização da junção dermoepidérmica e maior propensão à erupção de flictenas por todo o corpo. Nesse caso, o sinal de Nikolsky é um sinal semiológico importante, pois ele indica o deslocamento da camada externa da epiderme frente a algum trauma. A doença pode cursar com cicatrizes extensas, formadas lentamente e com grande predisposição à infecção. A inflamação crônica leva a erros no DNA das células afetadas, aumentando a incidência de neoplasias cutâneas (6). A maioria desses pacientes morre antes dos 30 anos, ou por complicações infecciosas, ou por neoplasia.

As mãos podem ser acometidas de diferentes formas na EB distrófica recessiva: polegar aduzido, pseudossindacti-

Tabela 1 – Classificação da epidermólise bolhosa hereditária.

Tipo maior	Subtipo maior	Proteínas-alvo
Epidermolítica (EBS)	Basal Suprabasal	Queratina 5 e 14, plectina e $\alpha 6\beta 4$ integrina Placofilina e desmoplaquina
Juncional (EBJ)	Herlitz Todas outras	Laminina-332 Laminina-332, colágeno tipo XVII e $\alpha 6\beta 4$ integrina
Dermolítica (EBD)	Dominante Recessiva	Colágeno tipo VII Colágeno tipo VII
Mista	Síndrome de Kindler	Kindlina-1

Adaptado de **The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB**. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:931-50.



Figura 1 – Deformidade típica da EB, amputação distal, perda importante da pele palmar.



Figura 2 – Perda de pele dorsal, dificuldade importante de flexo-extensão digital.

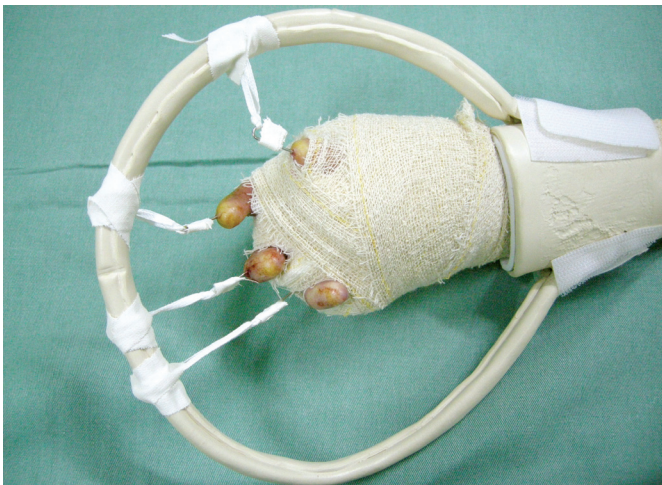


Figura 3 – Órtese em raquete pós-operatória, estabiliza o ganho de liberação digital em trans-operatório.



Figura 4 – Ganho limitado em pós-operatório em que a recidiva, infelizmente, é frequente.

lia, contraturas de flexão das articulações interfalangianas, metacarpofalangianas e do punho. Ainda, pode ocorrer a deformidade *mitten*, em que a mão fica “enclausurada” em uma espécie de “casulo” epidérmico. (3,4)

A mão pode ser afetada em nível cutâneo (fibrose dérmica, pseudossindactilia, contraturas, atrofia da ponta dos dedos, perda da unha por lesão bolhosa no leito subungueal), em nível musculotendinoso (encurtamento do tendão flexor e contraturas do músculo intrínseco) e em nível articular (deformidades de flexão, contratura e fibrose dos ligamentos colaterais das articulações interfalangianas e metacarpofalangianas, luxações). Pode haver ainda destruições ósseas e osteoporose (3,7).

O tratamento consiste em suporte e prevenção da formação de flictenas, bem como o tratamento das sequelas. Cuidados meticulosos com a pele são importantes. Orientações envolvem minimizar traumas cutâneos, receber nutrição adequada e propiciar acesso ao tratamento médico e cirúrgico. A família deve estar presente e cooperativa, e o tratamento deve ser multidisciplinar.

A abordagem cirúrgica da mão de um paciente com EB distrófica recessiva é de grande valia, pois, muitas vezes, há perda da capacidade funcional dos membros e da autonomia do paciente. A cirurgia é geralmente indicada quando há rápida progressão das contraturas ou da pseudossindactilia e perda da função da mão, embora alguns autores preconizem uma intervenção mais precoce.

A recorrência é muito comum, sendo indicada a revisão cirúrgica entre um e seis meses (4). A terapia da mão, como imobilização pelo uso de órteses, é essencial para prolongar os intervalos entre os procedimentos. (4, 8, 9).

O principal objetivo da cirurgia é a realização da função de pinça e apreensão de objetos. Já os cuidados durante a cirurgia preconizam minimizar o trauma e suas possíveis consequências. O tipo de anestesia, o uso de torniquete, os eletrodos para monitorização cardíaca, entre outros fatores, devem ser adequadamente planejados.

A cirurgia começa com o descolamento da epiderme, que pode ser feito de maneiras diferentes. Anteriormente, a maioria dos cirurgiões descola até o punho, enquanto na

face dorsal o nível de descolamento pode parar no local onde terminam as flictenas. A técnica de *degloving* (desenluvar) não é o suficiente para restabelecer a função. O segundo passo deve ser a liberação das bridas interdigitais (*webs*) e das contraturas de flexão. A manipulação delicada da articulação indica o local de liberação (3, 4).

A região interdigital desprovida de epiderme pode ser ou não enxertada. Não existe até o momento nenhuma evidência de que o uso de enxertos ou retalhos cutâneos diminua a recidiva das deformidades, embora o aumento do intervalo livre de recidiva esteja descrito (10).

É recomendado o uso de fios de Kirschner, dispostos longitudinalmente, para manter a liberação das contraturas (4).

COMENTÁRIOS FINAIS

A epidermólise bolhosa distrófica é uma genodermatose com alta morbimortalidade para os pacientes. O trabalho de reabilitação desses pacientes deve ser multidisciplinar, incluindo a família. O uso dos dispositivos pós-operatórios é imprescindível. O cirurgião da mão pode contribuir de maneira significativa para a qualidade de vida dos pacientes, restabelecendo sua autonomia por meio da recuperação e manutenção da função das mãos.

REFERÊNCIAS

1. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. Intong LR, Murrell DF. Clin Dermatol. 2012 Jan-Feb;30(1):70-7.

2. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa. Part I. Epithelial associated tissues. Fine and Mellerio. J Am Acad Dermatol, vol. 61, number 3.
3. Surgery of the Hand in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. Bernardis, C. Box, R. Dermatol Clin 28 (2010) 335-341
4. A Review of the Management of the Hand in Dystrophic Epidermolysis Bullosa. Mullett, F. J Hand Ther 11:261-265, 1998.
5. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. J Am Acad Dermatol 2008;58:931-50.
6. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: The National EB Registry experience, 1986-2006. Fine, J. Johnson, L.B. Weiner, M. Li, KP. Suchidran, C. J Amer Acad Dermatol 2008;60:203-211.
7. Pseudosyndactyly and musculoskeletal deformities in inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National EB Registry, 1986-2002. Fine, JD. Johnson, LB. Weiner, M. Stein, A. Cash, S. DeLeoz, J. J Hand Surg 2005; 30B:14-22.
8. Hand splintage following surgery for dystrophic epidermolysis bullosa. Mullett FLH. Br J Plast Surg. 1993; 46:192-3.
9. Surgical treatment and postoperative splinting of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Ladd A. Kiebele A. Gibbons S. J Hand Surg. 1996;21A(5):888-97.
10. Involvement of the hand in epidermolysis bullosa. Horner RL, Wiedel JD, Bralliar F. J Bone Joint Surg Am 1971;53:1347-56.

✉ Endereço para correspondência

Jefferson Braga-Silva

Av. Ipiranga, 6690/216

90.610-000 – Porto Alegre, RS – Brasil

☎ (51) 3320-5040

✉ jeffmao@terra.com.br

Recebido: 23/3/2013 – Aprovado: 18/4/2013