

Epidermólise bolhosa distrófica recessiva mitis - Relato de caso clínico*

*Recessive dystrophic epidermolysis bullosa mitis - Case report**

Thaiz Gava Rigoni Gürtler¹

Lucia Martins Diniz²

João Basilio de Souza Filho³

Resumo: As epidermólises bolhosas são dermatoses bolhosas congênitas que levam à formação de bolhas espontaneamente ou após trauma. São reconhecidos três grupos de da doença, de acordo com o segundo consenso internacional: simples, juncional e distrófica. Nas formas distróficas, o defeito genético deve-se à mutação no gene COL7A1, responsável pela codificação do colágeno VII, principal constituinte das fibrilas de ancoragem, que participam na aderência da lâmina densa à derme. Os autores relatam o caso de paciente do sexo feminino, de 15 anos, apresentando ulcerações nas pernas, bolhas serosas e lesões atrófico-acastanhadas nos braços e tronco. Foram observadas distrofias ungueais e alterações dentárias, iniciadas a partir do nascimento. O exame histopatológico da bolha revelou quadro compatível com epidermólise bolhosa, que, associado aos dados clínicos, permitiram a classificação do caso na forma distrófica recessiva mitis.

Palavras-chave: Colágeno tipo VII; Epidermólise bolhosa; Epidermólise bolhosa distrófica

Abstract: *Epidermolysis bullosa are congenital bullous dermatoses that lead to spontaneous or post-traumatic formation of blisters. There are three recognized disease groups, according to the second international consensus: simplex, junctional and dystrophic. The genetic defect of the dystrophic forms is due to a mutation in the COL7A1 gene, which is responsible for codifying collagen VII, the main representative of anchoring fibrils, which participate in the adherence of the "lamina densa" to the dermis. The authors describe a case of a 15 year-old female patient who presented ulcers on her legs, serous blisters and atrophic scars on her arms and body. Dystrophic unguinal and dental abnormalities had also been observed since her birth. Blister histopathological examination was compatible with epidermolysis bullosa, which, in association with clinical data, allowed the classification of recessive dystrophic epidermolysis bullosa.*

Keywords: *Collagen type VII; Epidermolysis bullosa; Epidermolysis bullosa dystrophica*

INTRODUÇÃO

As epidermólises bolhosas (EB) formam um grupo de desordens bolhosas hereditárias em que as bolhas surgem espontaneamente ou são desencadeadas por trauma, sendo essa denominação sugerida por Koebner em 1886.^{1,2}

Os queratinócitos basais estão conectados à derme pela zona de membrana basal (junção dermo-

pidérmica), evidenciada pelo PAS (ácido periódico de Schiff) na microscopia óptica como região linear, fina e homogênea. À microscopia eletrônica, observam-se duas regiões: uma lâmina lúcida, elétron-esparsa, abaixo dos queratinócitos basais, e outra, a lâmina densa ou basal, acima da derme que se une à porção superior desta última pelas fibrilas de ancoragem,

Recebido em 07.04.2003.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 15.04.2005.

* Trabalho realizado no Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM - Vitória (ES), Brasil.

¹ Pós-graduada pelo Serviço de Dermatologia da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) - Vitória (ES), Brasil; Especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia.

² Professora adjunta do Serviço de Pós-Graduação em Dermatologia da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) - Vitória (ES), Brasil.

³ Professor titular do Serviço de Pós-Graduação em Dermatologia da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) - Vitória (ES), Brasil.

que são filamentos elétron densos.¹

Na microscopia óptica, as EBs apresentam bolhas na região subepidérmica e, mediante observação dessa região pela microscopia eletrônica, observaram-se mais de 16 subtipos reunidos em três principais grupos.^{1,3}

1. Epidermólise bolhosa simples - ocorre clivagem intra-epidérmica na porção inferior, devido a alterações citolíticas dos queratinócitos basais com defeitos nas citoqueratinas 5 (gene KRT5) e 14 (gene KRT14).⁴ Subtipos: Koebner, Weber-Cockaine, Dowling-Meara e a variante de Onga.

2. Epidermólise bolhosa juncional - a clivagem se dá na lâmina lúcida ou região central da zona de membrana basal, sendo o teto representado pela epiderme e o assoalho pela lâmina densa. Deve-se a alterações na laminina 5 (genes LAMA3, LAMB3, LAMC2), integrina $\alpha 6\beta 4$ (genes ITGA6 e ITGB4) e colágeno XVII transmembranoso (gene COL17A1), sendo o mesmo antígeno do penfigóide bolhoso.⁴ Subtipos: Herlitz, não Herlitz e atrófico generalizado benigno.

3. Epidermólise bolhosa distrófica - a clivagem ocorre na sublâmina densa, sendo que a epiderme e a lâmina lúcida representam o teto da bolha, e a derme, o assoalho. A alteração é exclusiva no gene COL7A1.⁴ Subtipos: Cockaine-Touraine, Pasini, Hallopeau-Siemens e forma distrófica recessiva mitis.^{5,7}

A epidermólise bolhosa adquirida é doença mediada por auto-anticorpos, depositados na lâmina e na sublâmina densas, de surgimento na idade adulta, com aparecimento de bolhas em áreas de traumas, que se curam com cicatrizes atróficas e mílio. Nesse tipo de EB, não ocorre mutação, porém estudos de imunogenética demonstram ligação com o HLA DR2.

O quadro 1 descreve detalhadamente as diferenças clínicas, o tipo de herança e o prognóstico dos subtipos de epidermólises bolhosas.

A epidermólise bolhosa distrófica Hallopeau-Siemens corresponde à forma grave geralmente letal na infância. Apresenta sinéquias em pés e mãos, este-nose esofageana, anemia, retardo do crescimento, dentes displásicos e cicatrizes atróficas no couro cabeludo.

O subtipo mitis caracteriza-se por alterações mais discretas, variando de acordo com a herança genética.^{4,7}

Na EB, são encontrados padrões de herança autossômica dominante ou recessiva, não havendo até o momento associação com antígenos de histocompatibilidade (HLA).^{3,5}

Segundo dados epidemiológicos dos Estados Unidos da América, ocorrem 50 casos de epidermólise bolhosa por 1.000.000 de nascidos vivos, sendo

92% deles da forma EB simples, 5% da forma EB distrófica, 1% da forma EB juncional e 2% não classificados.⁸ Dados da Irlanda do Norte mostraram que, durante 23 anos (1962-1984), foram identificados 48 casos de EBs, sendo distribuídos em: 31 casos de EB simples (65%), um caso de EB juncional (2%), 12 casos de EB distrófica (25%) e quatro casos da forma adquirida (8%).⁹ No Brasil não foram encontrados dados epidemiológicos.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, de 15 anos, branca, estudante e residente na zona rural de Afonso Cláudio, ES. Procurou atendimento devido à presença de exulcerações extensas e confluentes nas pernas, bem delimitadas, com fundo coberto por exuberante tecido de granulação, sem exsudação ou sinais flogísticos (Figura 1), algumas bolhas serosas e lesões atrófico-acastanhadas na face extensora dos membros superiores, dorso e abdômen, que denunciavam a preexistência de bolhas.

Ao exame dermatológico, não foram observados cistos epidérmicos, lesões albo-papulóides, mílias e hiperkeratose palmoplantar. Os cabelos e pêlos eram normais, e as unhas apresentavam as seguintes alterações (Figura 2):

- anoníquia nos primeiro e quinto pododáctilo e hiperkeratose ungueal no terceiro pododáctilo esquerdo;
- hiponíquia nos pododáctilos direitos;
- hiponíquia nos dedos das mãos.

Observavam-se prótese total na arcada dentária superior, utilizada desde os 12 anos de idade, e os dentes inferiores irregularmente implantados, fraturados e de cor marrom-amarelada.

A história pregressa indica que a paciente nasceu com bolhas serosas no couro cabeludo e dedos das mãos, devido ao trauma do parto. As bolhas rompiam-se, deixavam ulcerações superficiais e posterior lesões atróficas e hipercrômicas. As unhas eram frágeis, acastanhadas e se desprendiam facilmente aos traumas, e os dentes erupcionaram normais, mas evoluíram com escurecimento, cáries e fragilidade (Figura 3).

Nenhum caso semelhante foi observado na família.

Após a hipótese diagnóstica de epidermólise bolhosa, foram realizadas biópsias de duas bolhas na perna, cujo histopatológico revelou área de clivagem baixa, na junção dermoepidérmica, congestão vascular, edema difuso e pequena infiltração de mononucleares e linfócitos perivascular na derme (Figura 4).

Os demais exames complementares - hemograma e coagulograma completos, bioquímica, proteínas séricas e parasitológico de fezes - foram normais.

QUADRO 1: Características dos subtipos de epidermólises bolhosas, de acordo com o consenso internacional sobre diagnóstico e classificação das epidermólises bolhosas

Herança	Alt.arquitetura	Clivagem	Localização	Início	Unhas	Cavidad.oral	Cicatrizes	Progn.	Comentários
EB simples generalizada (Koeber)	Crom. 17 Querat. 14	Citólise das células basais	Áreas de pressão	Nascimento ou após a primeira infância	Espessamento ungueal	Poucas bolhas ou erosões na mucosa	Hiperqueratose palmoplantar	Bom	Alfa feto proteína aumentada LAgalactosil-hidroxilil-glicosil transferase diminuída
EB simples localizada (Weber-Cockaine)	Crom. 12 Querat. 5	Intraepidérmica, poupa células basais	Pés e mãos	Dois primeiros anos de vida, adolescência até 18 anos	Não há	Não há	Não há	Bom	Hiperidrose palmoplantar
EB simples (variante de Ogna)	<i>Locus</i> TGP eritrócito	Intra-epidérmica por citólise das células basais	Pés e mãos	Nascimento	Não há	Não há	Acompanha equimoses	Bom	—
EB simples herpetiforme (Dowling-Meara)	Crom. 17	Intra-epidérmica	Tronco e raiz dos membros	Nos primeiros dias de vida	Hiperqueratose pontuada e distrofias	Muito comprometida	Mília e anoniquia	Bom	Hiperqueratose palmoplantar na terceira infância
EB juncional (Herlitz)	Alteração na expressão de lamina 5 e integrinas	Lâmina lúcida	Disseminadas (peritoral, nasal, tronco, V do decote)	Nascimento	Ausentes ou espessadas dentes	Bolhas e erosões, axilares displásicos	Ausentes Sinéquias	Grave	Lesões c. cabeludo, anemia, hipoproteïnemia Retardo de crescimento
EB juncional atrofica generalizada benigna não Herlitz	Lamina 5 e colágeno XVII	Lâmina lúcida	Extremidades, tronco, cabeludo	Nascimento com o couro	Distrofias intensas	Lesões mucosas anoniquias	Atrofia na pele moderadas cicatricial	Bom	Hiperqueratose palmoplantar, Alopecia sem anemia
EB distrófica dominante (Cockaine-Touraine)	Mutação do colágeno tipo VII e alteração do metaból. GAG	Lâmina densa	Extremidades; distri-buição acral	Precoce ou tardia	Normais, ausentes ou espessadas	Mínimo com dentes normais	Cicatrizes hipertróficas, hipo ou hiperpigmentadas Mílias	Bom	Couro cabeludo normal
EB distrófica dominante (Pasini)	Fibrilas de ancoragem	Lâmina densa	Pés, mãos, joelhos, cotovelos e tronco	Adolescência (sem bolhas prévias)	Distrofias ou ausentes	Bolhas e erosões mucosas	Placas brancas, elevadas perifoliculares (albo-papulóide)	Bom	Sulfato de condroitina e GAG nos fibroblastos
EB distrófica recessiva (Hallopeau-Stiemens)	Col. VII (aumento da collagenase)	Lâmina densa	Disseminadas tipo milia.	Nascimento	Hipoplasias ungueais	Erosão crônica - sinéquias, dentes displásicos	Gistos Atrofia no couro cabeludo	Grave	Sinéquias nos pés e mãos: inutilidade funcional. Retardo do crescimento, simbléfaro



FIGURA 1: Lesões extensas, ulceradas e confluentes, com fundo coberto por tecido de granulação nas pernas - regiões anterior e posterior

A terapêutica inicial foi corticoterapia sistêmica com prednisona 40mg/dia, antibiótico sistêmico (eritromicina 2g/dia) e curativos com creme de neomicina nas lesões exulceradas, durante 10 dias, quando foi mantida corticoterapia com redução gradativa da dose, até a suspensão da medicação (Figura 5).

A paciente está sendo orientada quanto aos cuidados higiênicos básicos da pele e à importância da proteção cutânea, evitando os traumas.

DISCUSSÃO

Para o diagnóstico da EB, são importantes a anamnese, o exame físico e a biópsia da bolha, permi-



FIGURA 2: Hiponíquia nos pododáctilos direitos. Anoníquia em primeiro e quinto pododáctilos, e hiperqueratose ungueal no terceiro pododáctilo esquerdo



FIGURA 3: Dentes inferiores irregularmente implantados, fraturados e de cor marrom-amarelada, e prótese total na arcada dentária superior

tindo diferenciar ao microscópio óptico outras bulhas, como, por exemplo, os pênfigos. A microscopia eletrônica ou a imunofluorescência direta evidenciam o nível de clivagem das bolhas na região subepidérmica, podendo, assim, fazer-se o diagnóstico diferencial dos subtipos de EB.¹⁰

Clinicamente, conforme observado no quadro 1, também é possível ser feita distinção entre as EBs. No caso descrito, a paciente apresentava características da forma distrófica recessiva, porém com alterações mais discretas: lesões localizadas nas áreas de maior trauma, como joelhos e extremidades, tecido de granulação hipertrófico nas ulcerações, anormalidades dentárias e nas unhas,

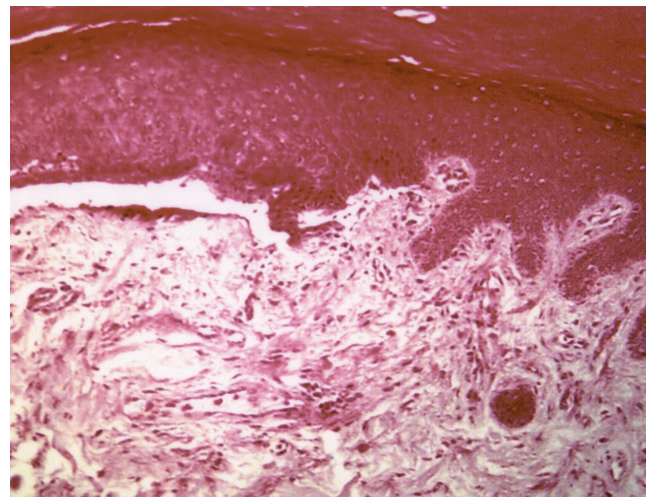


FIGURA 4: Histopatológico (HEX40) bolha na junção dermoepidérmica, congestão vascular e edema difuso na derme

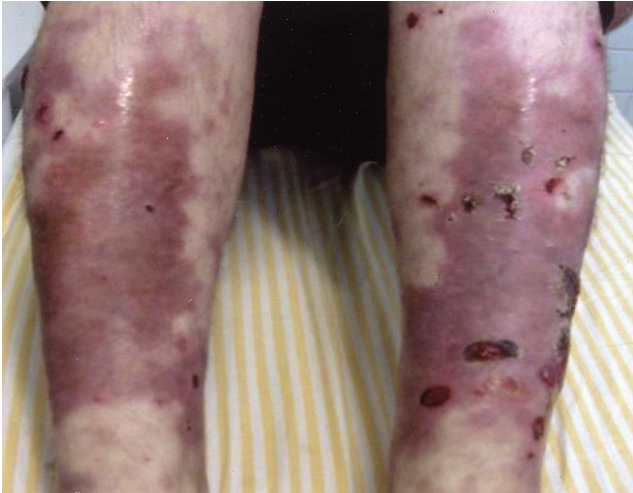


FIGURA 5: Após 40 dias, observa-se melhora acentuada do quadro cutâneo, devida a cuidados gerais de higiene e proteção local

sendo então classificada como forma mitis.

Devido às dificuldades financeiras da paciente, não foi possível realização da microscopia eletrônica e imunofluorescência, já que o serviço não dispõe desses recursos.

Foram excluídas as outras formas de EBs devido aos sinais clínicos presentes:

EB simples: não há cicatrizes nem alterações ungueais ou dentárias;

EB juncional: geralmente é fatal, ocorrem anemia, sinéquias, retardo de crescimento, disproteinemia, alopecia cicatricial, hiperkeratose palmoplantar;

EB distrófica dominante: presença de lesões albolupuloides, milias, cicatrizes hipertróficas e dentes normais;

EB distrófica recessiva Hallopeau-Siemens: forma grave em que a criança geralmente não atinge a idade adulta. Apresenta sinéquias em pés e mãos com inutilidade funcional, estenose esofageana, anemia, retardo do crescimento, dentes displásicos e cicatrizes atróficas no couro cabeludo. A forma mitis caracteriza-se por alterações mais discretas.⁴⁻⁷

Na EB distrófica, o grau do defeito genético varia de alteração sutil até completa ausência do colágeno tipo VII. Nas formas recessivas, a mutação no gene COL7A1 causa interrupção precoce dos códons, resultando na ausência do colágeno VII nos tecidos. As mutações que não causam essa interrupção prematura produzem doenças menos graves, como a forma mitis.³

A forma mitis é referida como de gravidade moderada, decorrente de uma mutação no gene COL7A1, devido à substituição no aminoácido glicina

(mutação mais freqüente),⁵ levando a alterações no colágeno tipo VII,³ que é o maior componente das fibrilas de ancoragem. Essas alterações no colágeno podem ser qualitativas ou quantitativas, daí a variação de fenótipos.^{5,11}

A incidência anual de EB nos Estados Unidos da América é de 50 casos/1.000.000 de nascidos vivos, sendo 5% da forma EB distrófica,⁶ admitindo-se que as formas de gravidade moderada são sub-registradas, entre essas a forma mitis, motivo pelo qual foram encontradas poucas publicações a respeito na literatura.⁵

A corticoterapia é controversa nas epidermólises bolhosas: Sampaio & Rivitti sugerem o uso sistêmico de corticosteróides, hidantoína (tem ação inibidora sobre a colagenase) e complementação vitamínica, enquanto Marinkovich e colaboradores³ referem que, por se tratar de desordens genéticas, nenhuma droga é capaz de corrigir o defeito molecular, e, então o uso prolongado de esteróide estaria contra-indicado, principalmente devido aos efeitos colaterais.

O tratamento em geral consiste em cuidados locais (ulcerações, infecções, controle cirúrgico) e de outros órgãos (suporte com dieta pastosa, laxantes, vitamina E) e rastreamento para carcinoma espinocelular (CEC), nas formas distróficas.¹²

Recentes estudos identificaram proteínas específicas e anormalidades genéticas para a maioria dos subtipos das EBs, avanços que estão contribuindo na pesquisa molecular para o desenvolvimento de novas terapias com genes e proteínas.¹²

Ortiz-Urda e colaboradores (2003) publicaram estudo com injeção intradérmica de fibroblastos, expressando o colágeno tipo VII, na pele íntegra de pacientes com EB distrófica recessiva e observaram que essas células restauraram localmente a expressão do colágeno tipo VII *in vivo* e normalizaram aspectos clínicos da doença, incluindo bolhas subepidérmicas e defeitos das fibrilas de ancoragem.¹³

A paciente estava sendo tratada com prednisona 40mg/dia com melhora do quadro cutâneo. Foram adotadas a redução gradativa do corticóide até a suspensão e medidas gerais, como prevenção aos traumas e antibióticos tópicos, com bom controle clínico.

A paciente está sendo acompanhada semestralmente devido ao risco de transformação carcinomatosa das lesões cutâneas. A incidência desses tumores vem aumentando devido ao melhor cuidado e maior sobrevida desses pacientes.¹⁴

Ao contrário dos CECs induzidos por raios ultravioletas, esses se desenvolvem nas extremidades distais, nos sítios de formação crônica de bolhas, e são relatados como complicação de infecção crônica, já que esta, ao lado da reparação

tissular, é responsável pelas alterações teciduais que permitem a formação de tumor. Além disso, a exposição ao trauma repetido pode causar crescimento epidérmico descontrolado e conseqüente diferenciação e transformação dos queratinócitos.¹⁴ Os CECs apresentam-se bem diferenciados, porém com pior prognóstico e alta taxa de morta-

lidade.¹⁵ O tratamento nesses casos é cirúrgico, o que afirma a importância do diagnóstico e intervenção precoces.¹⁴

Os autores enfatizam o encaminhamento a serviço de genética médica, para orientação sobre o tipo de herança e probabilidades de transmissão aos descendentes.⁸ □

REFERÊNCIAS

1. Fonseca JCM, Obadia I. Epidermólise bolhosa: Recentes avanços. *An Bras Dermatol.* 1990; 66: 171-4.
2. Silva F. Epidermólise bolhosa distrófica: Epidermólise bolhosa de tendência cicatricial com cistos epidérmicos e formações albo-papulóides. *An Bras Dermatol.* 1941; 16: 5-11.
3. Marinkovich P. Epidermolysis bullosa. [serial on the Internet]. 2001 [cited 2003 Apr 3];11:[about 9p.]. Available from: www.emedicine.com/Derm/Topic124.htm
4. Almeida Jr HL. Genética Molecular das Epidermólises Bolhosas. *An Bras Dermatol.* 2002; 77: 519-32.
5. Ryoo YW, Kim BC, Lee KS. Characterization of mutations of the type VII collagen gene (COL7A1) in recessive dystrophic epidermolysis bullosa mitis (M-RDEB) from three Korean patients. *J Dermatol Sci.* 2001; 26: 125-32.
6. Vaccaro M, Moretti G, Guarneri F, Cannavò S, Magauda L. "Sporadic" dystrophic epidermolysis bullosa: a new dominant or mitis recessive mutation? *Eur J Dermatol.* 2000; 10: 436-8.
7. Hashimoto I, Kon A, Tamai K, Uitto J. Diagnostic dilemma of "sporadic" cases of dystrophic epidermolysis bullosa: a new dominant or mitis recessive mutation? *Exp Dermatol.* 1999; 8: 140-2.
8. Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2002; 146: 267-74.
9. McKenna KE, Walsh MY, Bingham EA. Epidermolysis bullosa in Northern Ireland. *Br J Dermatol.* 1992; 127: 318-21.
10. Alves ACF, Cymbalista NC, Oliveira ZNP, Machado MCRM, Sotto MN, Prianti MG, et al. Imunomapeamento no diagnóstico das epidermólises bolhosas hereditárias distróficas. *An Bras Dermatol.* 2001; 76: 551-60.
11. Betts CM, Posteraro P, Costa AM, Varotti C, Schubert M, Bruckner-Tuderman L, et al. Pretibial dystrophic epidermolysis bullosa: a recessively inherited COL7A1 } splice site mutation affecting procollagen VII processing. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 833-9.
12. Marinkovich MP, Pai S. Epidermolysis bullosa: new and emerging trends. *Am J Clin Dermatol.* 2002; 3: 371-80.
13. Ortiz-Urda S, Lin Q, Green CL, Keene DR, Marinkovich MP, Khavari PA. Injection of genetically engineered fibroblasts corrects regenerated human epidermolysis bullosa skin tissue. *J Clin Invest.* 2003; 111: 251-5.
14. Bosch RJ, Gallardo MA, Ruiz del Portal G, Sanchez P, Arce MF, Herrera E. Squamous cell carcinoma secondary to recessive dystrophic epidermolysis bullosa: report of eight tumours in four patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999; 13: 198-204.
15. Webr F, Bauer JW, Sepp N, Högl W, Salmhofer W, Hintner H, et al. Squamous cell carcinoma in junctional and dystrophic epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol.* 2001; 81: 189-92.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Thaiz Gava Rigoni Gürtler
Av. Nossa Senhora dos Navegantes, 451
Ed. Petro Tower - conj 809-811
Clinica AngioDerm - Enseada do Suá
29050-335 - Vitória - Espírito Santo
Tel.: (27) 2123-1020
E-mail: thaizrig@hotmail.com