

Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva: Abordagem às Complicações Músculo- esqueléticas – Estudo de Caso

Lumira da Conceição Marques Semedo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado integrado)

Orientador: Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu
Co-orientadora: Prof. Doutora Christine Chiaverini

Mai de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Lumira da Conceição Marques Semedo, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 36262 de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde , declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 01/05/2023

Lumira da Conceição Marques Semedo

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Dedicatória

À minha querida avó Silvéria, que mesmo sendo uma mulher que não teve acesso à escola, nunca mediu esforços para que eu pudesse completar os meus estudos hoje.

Aos meus avós João e Silvia pelo amor incondicional.

Aos meus pais, que são a razão da minha existência.

Ao meu único e amado irmão, por ser a minha fonte de força e inspiração.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Pedro Miguel Martins de Azevedo Abreu pelo interesse demonstrado pelo caso, pela atenção e disponibilidade cedida.

À minha co-orientadora Christine Chiaverini, pela atenção e disponibilidade.

Ao meu irmão que permitiu que a sua história seja contada e fosse tema desta dissertação.

Aos meus pais e familiares, pelo apoio e amor incondicional, acima de tudo por sempre acreditarem em mim.

Às minhas colegas e amigas, Adrimely, Liana e Suzana, pela amizade, amor, carinho e conforto em todos os momentos, principalmente os mais difíceis.

Ao Admir por ser meu amigo, companheiro e tornar os meus dias mais leves.

À minha amiga, colega e companheira de luta Djessica, por esses 6 anos de amizade e de muitos obstáculos vencidos.

Resumo

Introdução: A epidermólise bolhosa (EB) é uma patologia rara, de alta variabilidade clínica e genética e de alto grau de severidade, que se caracteriza potencialmente pela formação de bolhas na pele, após traumatismos mínimos (traumas, fricção e altas temperaturas) ou, por vezes, espontaneamente. Além dessas manifestações, pode apresentar complicações extracutâneas, como gastrointestinais, músculo-esqueléticas, oculares e do trato geniturinário. A EB divide-se em quatro principais tipos. O subtipo epidermólise bolhosa distrófica inclui tanto a forma dominante como a recessiva, ambas associadas a mutações no gene COL71A, que codifica o colagénio tipo VII.

Objetivo: Este trabalho consiste num estudo de caso, de uma criança de 14 anos, portador de epidermólise bolhosa distrófica recessiva (EBDr), cujo objetivo é elaborar um pequeno enquadramento teórico sobre a patologia e uma apresentação detalhada das manifestações clínicas presentes no doente, dando ênfase às complicações músculo-esqueléticas e atuação perante tal condição.

Metodologia: Este estudo de caso foi realizado com base em artigos selecionados nas bases de dados *Pubmed* e *Science Direct*, informações disponibilizadas pela DEBRA internacional e DEBRA Portugal; informação providenciada de dissertações anteriormente publicadas e de páginas da *web*. A descrição do caso foi baseada nas informações fornecidas pelos pais do doente, relatórios de consultas médicas em Cabo Verde e em França, onde o paciente é seguido e também na observação realizada pelo dissertante.

Descrição do caso: Paciente do sexo masculino, 14 anos de idade, raça negra, grupo sanguíneo O RH+, pais sem história de consanguinidade. À nascença apresentava ausência da camada epidérmica nas extremidades inferiores, dos joelhos até o dorso do pé, bilateralmente, com bolhas de 1-2cm de diâmetro nas mãos e cavidade oral. Suspeitou-se de EBDr, confirmado, posteriormente, por biópsia cutânea através da imunofluorescência direta. Atualmente, além das bolhas generalizadas, ulcerações e prurido, apresenta lesões cicatrizais no palato e nos dois lados internos da bochecha, língua sem papilas e anquiloglossia relativamente acentuada, microstomia, simbléfaro do olho direito, retração e pseudosindactilia das mãos e dos pés, oncodistrofia, fimose, desnutrição agravada, atraso do crescimento, anemia ferropénica e síndrome de

inflamação crônica. Em 2013, realizou dilatação esofágica, devido à estenose dos terços superior e médio do esófago.

Discussão: As complicações músculo-esqueléticas, como todas as outras, comprometem a capacidade funcional/ motora/ psicológica do paciente e da família, afetando diretamente a realização de atividades de vida diária e reduzindo a qualidade e a esperança de vida. Fazem parte deste quadro: pseudosindactilia, osteopenia, dor lombar, fraturas e outros distúrbios reumatológicos e são os principais responsáveis pela dor nesses pacientes. Sendo que a EB afeta múltiplos sistemas do organismo, é mandatória a avaliação e controlo da dor, de forma contínua (atuando sobre os fatores agravantes e atenuantes), tendo em conta a idade e comparando sempre a dor crónica e a aguda, associada aos procedimentos.

Conclusão: Actualmente, o tratamento consiste apenas, nos cuidados de suporte integrado entre uma equipa multidisciplinar e as famílias. Os profissionais de saúde envolvidos no tratamento da EB e, em particular no controlo das manifestações músculo-esqueléticas, devem ser treinados e estar sensibilizados para melhor atuarem, prevenindo complicações reumatológicas e evitando outros danos com a terapêutica implementada. Da mesma forma, deve ser promovida discussão aberta entre os profissionais de saúde e os doentes/cuidadores. É preciso ouvir o doente e/ou cuidador pela sua experiência em lidar com esta patologia.

Palavras-chave

Epidermólise Bolhosa; Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva; Complicações músculo-esqueléticas

Abstract

Introduction: Epidermolysis bullosa (EB) is a rare pathology of high clinical and genetic variability and of a high degree of severity, which is potentially characterized by the formation of blisters on the skin after minimal trauma (trauma, friction, and high temperatures), or sometimes spontaneously. In addition to these manifestations, it may present extracutaneous complications, such as gastrointestinal, musculoskeletal, ocular, and genitourinary tract complications. EB is divided into four main types. The dystrophic epidermolysis bullosa subtype includes dominant and recessive forms associated with mutations in the COL7A1 gene, which encodes type VII collagen.

Objective: This study consists of a case study of a 14-year-old child with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (rEBD), whose aim is to elaborate a small theoretical framework on the pathology and a detailed presentation of the clinical manifestations present in the patient, emphasizing the musculoskeletal complications and our performance in this condition.

Methodology: This case study was based on articles selected in the Pubmed and Science Direct databases, the information provided by DEBRA International and DEBRA Portugal, and information was taken from previously published dissertations and web pages. The case description was based on the information provided by the patient's parents, reports of medical appointments in Cape Verde and France, where the patient is followed, and the observation made by the discourser.

Case description: Male patient, 14 years old, black race, blood group O RH+, parents with no history of consanguinity. At birth, the epidermal layer was absent in the lower extremities, from the knees to the dorsum of the foot, bilaterally, with blisters of 1-2cm in diameter on the hands and oral cavity. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa (rEBD) was suspected, later confirmed by skin biopsy by direct immunofluorescence. Currently, in addition to generalized blisters, ulcerations, and pruritus, it presents scar lesions on the palate and on the two inner sides of the cheek, tongue without papillae and relatively marked ankyloglossia, microstomy, symblepharon of the right eye, retraction and pseudosyndactyly of the hands and feet, onychodystrophy, phimosis, aggravated malnutrition, growth retardation, iron deficiency anemia, and chronic inflammation syndrome. In 2013, he performed an esophageal dilatation due to stenosis of the upper and middle thirds of the esophagus.

Discussion: Musculoskeletal complications, like all others, compromise the functional/motor/psychological capacity of the patient and family, directly affecting the performance of activities of daily living and reducing quality and life expectancy. Pseudosyndactyly, osteopenia, low back pain, fractures and other rheumatologic disorders are part of this picture and are mainly responsible for pain in these patients. Since EB affects multiple body systems, it indicates continuous evaluation and control of pain (acting on aggravating and mitigating factors), considering age and constantly comparing chronic and acute pain associated with procedures.

Conclusion: The treatment consists only of integrated supportive care between a multidisciplinary team and the families. Health professionals treating EB and controlling musculoskeletal manifestations should be trained and sensitized to act better, preventing rheumatic complications and avoiding other damages with the implemented therapy. Likewise, promote open discussions between health professionals and patients/caregivers. Listening to the patient and caregiver for their experience in dealing with this pathology is necessary.

Keywords

Epidermolysis bullosa; Recessive dystrophic epidermolysis bullosa; Musculoskeletal complications.

Índice

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Abstract	xii
Índice	xv
Lista de Figuras	xviii
Lista de Tabelas	xx
Lista de Acrónimos	xxii
Capítulo 1	1
Introdução	1
1. Definição e classificação	1
1.1 Epidermólise bolhosa simples (EBS)	1
1.2 Epidermólise bolhosa juncional (EBJ)	1
1.3 Epidermólise bolhosa distrófica (EBD)	2
1.4 Síndrome de Kindler	2
2. Epidemiologia	2
3. Fisiopatologia	3
3.1 Epidermólise bolhosa simples	3
3.2 Epidermólise bolhosa Juncional	3
3.3 Epidermólise bolhosa distrófica	4
3.4 Síndrome de Kindler	4
4. Manifestações clínicas	5
4.1 Epidermólise bolhosa simples	5
4.2 Epidermólise bolhosa juncional	5
4.3 Epidermólise bolhosa distrófica	6
4.4 Síndrome de Kindler	7
5. Diagnóstico	8
6. Tratamento	9
7. Prognóstico	10
Objetivo	12
Metodologia	13
Capítulo 2	14
Descrição do caso	14
Capítulo 3	19

Discussão	19
1. Dor músculo-esquelética	19
1.1 Dor articular	19
1.2 Dor óssea	20
1.3 Dor lombar	21
Capítulo 4	23
Conclusão	23
Referências Bibliográficas	24
Anexos	26

Lista de Figuras

Figura 1: Membrana basal epidérmica e moléculas que contribuem para o seu bom funcionamento. (Na figura estão indicadas as porções e as moléculas alteradas, nos respectivos tipos de EB), Adaptado de (3)	5
Figura 2: Pseudosindactilia das mãos.....	7
Figura 3: Equipa multidisciplinar e suas áreas de atuação. Retirado de (1).....	10
Figura 4: Recém-nascido com curativos nos membros inferiores por ausência de camada epidérmica dos joelhos até o dorso do pé, bilateralmente. (também são observadas algumas lesões nas mãos).....	15
Figura 5: Microstomia e anquiloglossia observada no paciente.	16

Lista de Tabelas

Tabela 1: Resultados das análises clínicas realizados à nascença, segundo o relatório médico. (NOTA: os valores circundados são os alterados)	17
Tabela 2: Medicação habitual e posologia	17
Tabela 3: Estratégias de gestão da dor para doentes com EB.	22

Lista de Acrónimos

AINE's	Anti-inflamatórios não esteroides
CINTESIS	Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços em Saúde
DEBRA	<i>Dystrophic Epidermolyses Bullosa Research Association</i>
EB	Epidermólise Bolhosa
EBS	Epidermólise Bolhosa Simples
EBJ	Epidermólise Bolhosa Juncional
EBD	Epidermólise Bolhosa Distrófica
EBDd	Epidermólise Bolhosa Distrófica dominante
EBDr	Epidermólise Bolhosa Distrófica recessiva
OP	Osteoporose
SK	Síndrome de <i>Kindler</i>

Capítulo 1

Introdução

1. Definição e classificação

A epidermólise bolhosa (EB) é uma patologia rara, de alta variabilidade clínica e genética e de alto grau de severidade, que se caracteriza potencialmente pela formação de bolhas na pele após traumatismos mínimos, ou por vezes, espontaneamente. Nesta doença, as proteínas adesivas da membrana basal estão afetadas, não funcionando corretamente e podem até mesmo estar ausentes, de modo que há formação de bolhas e lacerações quando as camadas da pele são separadas por traumas, fricção, altas temperaturas, ou ocorrer espontaneamente (1). Essas bolhas podem resultar em cicatrizes mutilantes e até mesmo evoluir para carcinomas espinocelulares. Além da pele, podem estar associadas manifestações extracutâneas, como gastrointestinais, oculares e do trato geniturinário. A sua classificação depende da morfologia e do nível de agressividade, sendo as de herança dominante relacionadas às formas menos graves e as recessivas às formas mais graves. As mutações ditam a variabilidade fenotípica e as suas combinações refletem o grau de severidade (2,3). Existem evidências de vários subtipos, mas atualmente foram identificados quatro principais, de acordo com o local onde ocorre a clivagem na junção dermoepidérmica:

1.1 Epidermólise bolhosa simples (EBS)

É a forma mais benigna da doença, compondo cerca de 70% das EB. A clivagem dá-se nos queratinócitos na região da epiderme, tornando-os frágeis. Logo, há uma rutura da epiderme, quando alguma tensão é acionada. Foram descritas inúmeras variantes, mas as principais são: EBS generalizada e a EBS localizada. A maioria dos indivíduos que apresentam esta condição são heterozigotos. Geralmente, há uma pequena formação de bolhas e afeta predominantemente as mãos e os pés (EBS localizada), embora existam casos mais graves, que atingem o corpo todo (EBS generalizada). (1,4,5)

1.2 Epidermólise bolhosa juncional (EBJ)

Esta variante constitui 5% das EB; a separação do tecido ocorre à nível da transição dermoepidérmica ou a nível dos hemidesmossomos, um pouco acima da membrana basal

e manifesta-se pela formação generalizada de bolhas pelo corpo. Ainda é subdividida em EBJ generalizada intermediária e EBJ generalizada severa. Tanto na EBJ generalizada severa como na intermediária, os hemidesmossomos e os filamentos de ancoragem estão reduzidos e, em alguns casos da forma severa, os filamentos chegam a estar ausentes. São constatadas também, manifestações extracutâneas que atingem o trato geniturinário, entre outros. Ainda na EBJ, existe uma variante 100 % fatal na infância, antigamente chamado de “*Herlitz*”. (1,5,6)

1.3 Epidermólise bolhosa distrófica (EBD)

Compõe 25% das EB; é o subtipo mais associado ao carcinoma espinocelular (aproximadamente 90% dos casos). Resulta da clivagem que acontece dentro da região dérmica, resultando na formação generalizada de bolhas e cicatrizes pelo corpo. É subdividida, segundo o modo de herança em EBD dominante (esta com múltiplas variantes) e EBD recessiva (EBDr) (este com inúmeras variantes). Porém, as duas principais são a generalizada severa e a localizada). A EBDr é a forma mais grave, caracterizada por uma extrema fragilidade da pele, formação generalizada de vesículas e bolhas, crostas, erosões, cicatrizes atróficas, oncodistrofia, pseudosindactilia (mãos e pés) e contraturas articulares, que causam incapacidade funcional/motora acentuada. Atinge tanto a pele como estruturas extracutâneas, resultando até mesmo no atraso de crescimento da criança. Existem outros subtipos de EBD, embora sejam bastante raros, como por exemplo: EBD dominante pruriginosa, EBD recessiva pruriginosa e EBD recessiva inversa. (1,7,8)

1.4 Síndrome de Kindler (SK)

É um subtipo de EB raro, em que a clivagem pode ocorrer em qualquer parte da membrana basal. É caracterizada pela formação de bolhas devido à traumas ou exposição solar, atrofia cutânea, poiquilodermia (maioritariamente na face) nas primeiras idades de vida. A fotossensibilidade e a poiquilodermia costumam melhorar com a idade, mas o resto tem uma evolução negativa com o passar do tempo. Existe uma predisposição para desenvolver carcinomas cutâneos agressivos, podendo causar mortes prematuras. Geralmente o envolvimento das mucosas esofágica, ocular, urogenital e anal ocorre por volta da adolescência, sendo a oral a mais afetada. (1,3,6,9)

2. Epidemiologia

A EB é uma doença rara que acomete igualmente todas as raças, etnias e sexo. A escassez de dados dificulta a quantificação da prevalência e incidência desta patologia.

Segundo a *Dystrophic EB Research Association* (DEBRA) de Portugal, em 2011, deu-se início ao Registo Nacional de EB. Iniciativa promovida pela própria associação, em parceria com o Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços em Saúde (CINTESIS, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto) e o Hospital de Santa Maria. Relativamente a estes registos, foi constatada uma prevalência de 7,9/1.000.000 e uma incidência, em média, de 41,9/1.000.000 de nados vivos, em 2010 e 2014. Ainda, de acordo com a dita associação, neste momento, a nível nacional, estão referenciados 84 doentes, número este, que se acredita ser subestimado. Desses, 48% estão associados à EBS, 2% à EBJ, 37% à EBD e 13% com subtipo indeterminado (10).

Estima-se que a nível mundial exista uma prevalência de 500.000 casos. (1)

3. Fisiopatologia

A EB é uma doença genética e hereditária, podendo ser transmitida, tanto de modo dominante, como recessivo. Ela é resultante de mutações que alteram as moléculas (proteínas) responsáveis pelo bom funcionamento da membrana basal, prejudicando a sua capacidade de adesão. (11)

O nível de gravidade varia de acordo com o tipo de mutação genética e o local onde a proteína mutada se encontra. (12)

3.1 Epidermólise Bolhosa Simples

É causada pelo comprometimento de proteínas intracelulares, responsáveis pelo bom funcionamento dos queratinócitos. O padrão de herança é maioritariamente dominante, resultante de mutações nos genes KRT5, KRT14, PLEC TGM5, DSP, PKP1, entre outros. A herança autossómica dominante é possível, embora seja rara. A mutação dos genes KRT5 e KRT14 é a que mais prevalece. Às mutações do PLEC, gene que codifica a plectina, estão associadas as distrofias musculares e atresia pilórica, provocando má ligação entre os hemidesmosomas e os filamentos intermediários. (13,14,15)

3.2 Epidermólise Bolhosa Juncional

O seu padrão de herança é autossómica recessiva e pode ser subdividida em dois grandes grupos: EBJ intermediário e EBJ grave. Estão associadas a esse tipo de EB alterações de vários genes, como por exemplo, LAMA3, LAMB3 e LAMC2 (provocam a redução ou ausência de produção da proteína laminina 332 e, consequentemente, há

formação de bolhas cutâneas) e COL17A1, responsável pelo colagénio XVII. Existem outras formas de EBJ que são consideradas raras, como a EBJ localizada, EBJ com atresia pilórica, EBJ inversa, EBJ com doença intersticial do pulmão e síndrome nefrótico, EBJ de início tardio e EBJ associado à síndrome laringo-ónico-cutâneo. (16)

3.3 Epidermólise Bolhosa Distrófica

A EBD pode ser herdada de forma dominante e recessiva. Existem evidências de herança *de novo*. A EBD em todos os seus variantes, mesmo as mais raras, é causada pela alteração do gene COL7A1, em ambas as formas de herança. Na EBDd, herdada de modo dominante, há uma substituição de glicina (constituente do colagénio VII) na cadeia alfa 1, num dos alelos do COL7A1. Enquanto na EBDr, herança autossómica recessiva, existem modificações em ambos os alelos COL7A1. Estas mutações, fazem que com haja uma formação precoce e prematura do gene em questão, resultando na síntese defeituosa das fibrilhas de ancoragem ou, na sua forma mais grave, a ausência da sua produção. (8,15)

3.4 Síndrome de Kindler

Resulta das mutações do gene FERMT1, que contém informações envolvidas na codificação da proteína homóloga 1 da família Fermitina (kindlina-1). Esta proteína encontra-se localizada nos queratinócitos da membrana epidérmica basal, de forma polar, próxima à superfície celular, nas áreas entre o hemidesmosomos. A sua função consiste na adesão, polarização, proliferação e migração dos queratinócitos. Ainda desempenha o seu papel a nível da organização e ancoragem dos microfilamentos de actina, e associada à integrina. A síndrome de *Kindler* é herdada de forma autossómica recessiva. É o subtipo mais raro que afeta não só a pele, como também, a mucosa oral, intestinal e urogenital. (9,12,15,17)

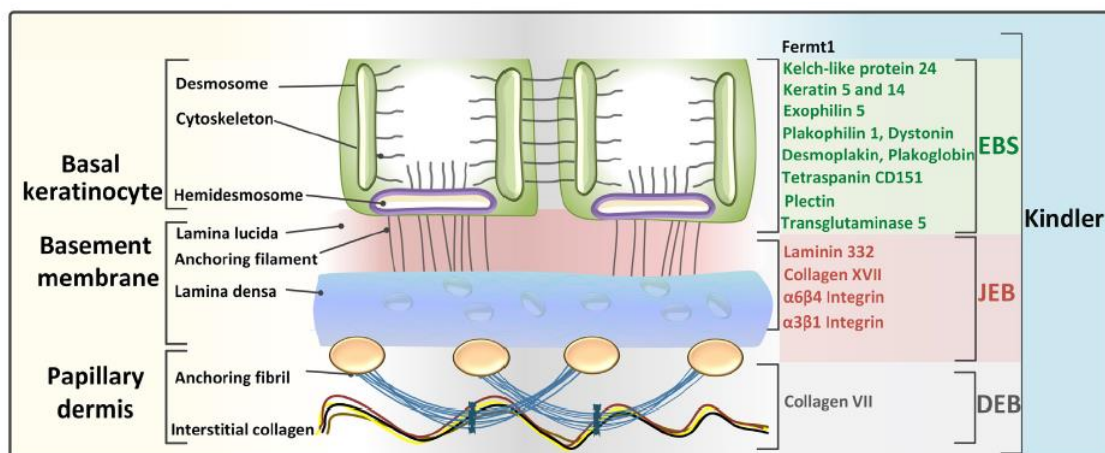


Figura 1: Membrana basal epidérmica e moléculas que contribuem para o seu bom funcionamento. Na figura estão indicadas as porções e as moléculas alteradas, nos respetivos tipos de EB. Adaptado de (3)

4. Manifestações clínicas

A EB é caracterizada pela extrema fragilidade da pele, associada a formação de bolhas e lesões, por traumas mínimos. Concomitantemente, existem patologias secundárias que necessitam de intervenções de outras áreas médicas. As manifestações clínicas, a severidade das lesões e o atingimento de outros órgãos variam de acordo com o local e a natureza das mutações e, conseqüentemente, os tipos e subtipos da patologia (1,6).

4.1 Epidermólise bolhosa simples

Nesta variante, as primeiras apresentações clínicas ocorrem ao nascimento e é caracterizada por bolhas que afetam, sobretudo as palmas das mãos, os pés e as unhas, embora o corpo todo também possa ser afetado. É verificado um agravamento das lesões nos períodos húmido e quente, e é marcado por prurido. A pele nos pés torna-se mais espessa (queratodermia), como as unhas também; e essas ainda podem mudar de cor (onicodistrofia). Por vezes, as mucosas não são afetadas, não alterando os dentes e o cabelo. Podem surgir também manchas e alterações benignas da pele. Normalmente, as bolhas não causam atrofia da pele, nem cicatrizes e podem melhorar durante a adolescência. Nas formas mais graves, estão associadas outras patologias como a atresia pilórica e outras distrofias musculares. (1,6,11,18)

4.2 Epidermólise bolhosa junctional

Manifesta-se pela formação, à nascença, de grande quantidade de bolhas, erosões, cicatrizes e atrofia da pele, que se podem tornar extensas. Normalmente, afeta os membros inferiores, parte superior dos pés e tornozelos estão ulcerados. As unhas são afetadas (onicodistrofia), assim como a mucosa oral e os olhos (há bolhas e erosões na córnea, crescimento de vasos sanguíneos finos na superfície da clara da córnea, cicatrizes e adesão da pálpebra interna à superfície externa do globo ocular). O esmalte dentário é igualmente afetado. Pode haver hipopigmentação ou hiperpigmentação da pele. Pode ocorrer alopecia cicatricial e não cicatricial, como também o afinamento do cabelo. Usualmente, são verificados aplasia cutânea, milia e pseudosindactilia. Existem vários subtipos e a forma mais severa (generalizada) está associada ao maior risco de complicações extracutâneas e de morte prematura. Na forma grave, é comum a presença de anemia, embora apareça em menor grau na EBJ intermediária. Neste subtipo (EBJ

grave), também a mucosa laríngea é afetada, resultando na rouquidão, estridor e obstrução das vias aéreas, sendo este potencialmente fatal. Juntamente com estes, são persistentes lesões nas nádegas.

Particularmente na forma intermediária, as bolhas não costumam desenvolver tecido de granulação crônica. Há evidências de aparecimento, na idade adulta, de carcinoma espinocelular cutâneo. (6,16)

4.3 Epidermólise bolhosa distrófica

a) Epidermólise bolhosa distrófica dominante (EBDd)

Este subtipo é relativamente mais leve que a EBDr, embora seja difícil a distinção entre os dois subtipos, tendo em conta somente a aparência dos sintomas manifestados. Apresenta-se por envolvimento generalizado da pele, embora podendo haver casos de manifestações localizadas. As suas manifestações características são formação de bolhas, quistos de milium, oncodistrofia e cicatrizes atróficas, que acomete mais as extremidades e áreas ósseas como cotovelos, joelhos, tornozelos e parte superior das mãos. Estas tendem a aparecer desde o nascimento ou na primeira infância. Com o decorrer do tempo, pode ser verificado uma disfagia progressiva, resultante de sucessivas lesões (formação de bolhas) e cicatrizações. Há atingimento dos olhos, resultando em erosões, formação de *pannus*, cicatriz, simbléfaro e redução da acuidade visual. As articulações tornam-se mais difíceis de se endireitarem. A má nutrição é muitas vezes notada, em consequência de lesões que afetam a alimentação como bolhas esofágicas, lesões na mucosa oral, destruição do esmalte dentário. Também há um aumento de demanda metabólica em virtude das feridas crônicas, infecções e inflamação, e, muitas vezes, esta demanda não é suprida pelos motivos anteriormente citados como fatores que afetam a alimentação. (6,8,19)

b) Epidermólise bolhosa distrófica recessiva (EBDr)

É a forma mais comum e a severa da EBD. Neste subtipo é verificado uma fragilidade extrema da pele, formação generalizada de inúmeras bolhas, crostas, erosões, oncodistrofia, cicatrizes atróficas, pseudosindactilia nas mãos e pés e uma incapacidade funcional/motora resultante das contraturas articulares (mãos, pés, cotovelos, joelhos, anca). As bolhas generalizadas estão presentes desde o nascimento e, por repetições, causam feridas crônicas. Essas bolhas predominam nas áreas ósseas, resultando em extensas cicatrizes que levam a contraturas de flexão nas grandes articulações, não podendo ser endireitadas. É observado o desenvolvimento de pseudosindactilia progressiva das mãos e dos pés. Ainda à nível reumatológico, há contraturas de flexão e

reabsorção óssea da extremidade dos dedos das mãos e dos pés que, juntamente com a pseudosindactilia, provocam deformidades “em luva” das mãos e dos pés. A mobilidade reduzida, inflamação crônica, déficit de vitamina D e cálcio, e atraso da puberdade, causam osteopenia, osteoporose (OP) e fraturas vertebrais. É comum o surgimento de pele ulcerada, mais frequentemente na parte interna das pernas e na parte superior dos pés e tornozelos. É frequente a superlotação e desalinhamento dentário, como também, o desenvolvimento de cárie devido à microstomia e anquiloglossia observado neste subtipo. Ao longo da vida é verificado perda de cabelo e unhas. Geralmente, há envolvimento de outros órgãos e sistemas, como por exemplo, gastrointestinal (estenose esofágica, obstipação, etc.), urogenital (estenose uretral) e ocular. Em algum estágio da vida, o doente pode apresentar uma insuficiência renal, devido a uma lesão renal aguda, glomerulonefrite pós-estreptocócica, amiloidose renal ou nefropatia por IgA. As cardiomiopatias raramente foram evidenciadas.

A presença de fatores que afetam a alimentação e o aumento da demanda metabólica, resultam numa nutrição deficiente e, conseqüentemente, em anemia, maioritariamente ferropénica, e atraso de crescimento. Estes pacientes são candidatos a monitorização regular devido à grande probabilidade de desenvolvimento de carcinoma epidermóide da pele, que é comum, e está associada frequentemente à morte a partir da adolescência, devido a traumas repetidos, feridas e cicatrizes. (6,8)



Figura 2: Pseudosindactilia das mãos.

4.4 Síndrome de Kindler

É uma patologia bastante rara caracterizada por uma fragilidade cutânea e formação generalizada de bolhas ao nascimento, que tende a afetar predominantemente, as extremidades. Essa formação de bolhas tende a regredir com a idade, é substituída progressivamente pela poiquilodermia, com início no topo das mãos e no pescoço no decorrer da infância evoluindo, posteriormente, pelo corpo todo. Constatam cicatrizes atróficas, pseudosindactilia, distrofia das unhas e fotossensibilidade. Há espessamento da pele (palmas das mãos e plantas dos pés) e perda de dermatóglifos (cristas e linhas da pele nas mãos, como impressões digitais). São complicações frequentes: conjuntivite, *ectropion*, gengivites hemorrágicas, perda prematura de dentes, esofagite, colite severa e estenose uretral. O couro cabeludo não é afetado.

Neste tipo, o carcinoma espinocelular surge nas extremidades, lábios ou cavidade oral, normalmente durante a idade jovem, com um prognóstico não satisfatório, sendo causa de morte prematura. (6,9,20)

5. Diagnóstico

Perante um recém-nascido com ausência de pele nas extremidades, principalmente nos pés, tornozelos e pernas, e formação de bolhas logo após o nascimento, ou nos primeiros dias de vida, deve-se colocar a hipótese de EB, contactar um dermatologista o mais rapidamente possível e este excluir outras patologias que possam ser compatíveis com a clínica presente.

O diagnóstico definitivo é confirmado através da biópsia cutânea (1ª fase de diagnóstico em recém-nascidos) de uma amostra com bolha recente (máximo de 12h). Os resultados são obtidos rapidamente (em poucas horas). As técnicas utilizadas são a imunofluorescência direta e microscopia eletrônica de transmissão, respetivamente. Essas técnicas são suficientes para identificar o local da clivagem de tecidos e formação de bolhas. Através do mapeamento com a imunofluorescência direta pode-se saber se há redução ou ausência de alguma proteína. Pela microscopia eletrônica de transmissão, realiza-se o exame direto da pele sob o microscópio, usado normalmente para resolver casos mais difíceis. A análise de DNA é necessária para averiguar o modo de hereditariedade e as mutações envolvidas e, conseqüentemente, identificar os subtipos de EB. Este teste genético é feito através do sequenciamento de *Sanger*, que identifica a variante responsável pela EB, analisando um gene especificamente, ou através do sequenciamento de nova geração, identificando a variante responsável da EB, fazendo análise de todos os genes da EB, numa única vez só.

Quando já com o diagnóstico estabelecido, a pessoa com EB e sua família devem procurar aconselhamento genético. É mandatório dever ser transmitida toda a informação com clareza e detalhadamente sobre o que é a EB, o seu padrão hereditário, os resultados

específicos dos testes de laboratório, o prognóstico e a gravidade da patologia, as possibilidades para um planeamento familiar e a realização do exame pré-natal. (1,6,12)

6. Tratamento

Atualmente, não existe um tratamento curativo para EB, embora haja estudos a trabalharem no desenvolvimento de terapias génicas. A terapêutica baseia-se no tratamento paliativo e cuidados de suporte individualizados e a mesma integra cuidados de múltiplas áreas médicas, simultaneamente.

Os cuidados de suporte consistem em prevenir a formação de bolhas, minimizando os traumas, as fricções e protegendo a pele de exposições a temperaturas altas e húmidas, associado ao tratamento das feridas (limpeza da pele, drenagem das bolhas e pensos atraumáticos).

A limpeza da pele é realizada através de banhos combinados com a troca de pensos. Para o alívio da dor causada pelo contacto da pele exposta a água, recomenda-se a adição de sal diluída numa concentração de 0.9%.

A drenagem das bolhas é feita através de agulhas hipodérmicas estéreis, para limitar a sua extensão e dano nos tecidos subjacentes. Também é recomendado o uso de antibiótico em spray, após a drenagem para evitar infeções secundárias. É irrefutável o desbridamento das feridas com hidrogéis para reduzir a inflamação.

O penso atraumático é utilizado com o intuito de induzir a cicatrização e impedir a dor e o sangramento na remoção. Também para as dores é efetuado terapêutica farmacológica (paracetamol, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)) e não farmacológica (relaxamento, musicoterapia). O uso de corticosteroides sistémicos tem-se mostrado pouco eficiente.

Para complicações, como por exemplo, estenose esofágica, má nutrição devido ao acometimento do trato gastrointestinal, carcinomas, pseudosindactilia, recomenda-se vigilância periódica e intervenção cirúrgica, em último caso.

O exercício físico, tal como a fisioterapia, é de extrema importância para a mobilidade e saúde dos ossos.

É fundamental que haja um acompanhamento psicológico do doente e até mesmo da família, que vise proporcionar a aceitação da doença, evitar a sobreproteção e isolamento do paciente.

Atualmente estão a decorrer inúmeras pesquisas clínicas com o intuito de compreender a biologia e genética de todos os tipos de EB, descobrir novas abordagens para o diagnóstico e tratamento desta patologia, desenvolver terapias génicas, celulares

para o tratamento da mesma, melhorar o seu manejo, aliviar os sintomas, entender a natureza do cancro de pele na EB e desenvolver estratégias de prevenção desses sintomas.

Neste momento estão em estudo terapêuticas que possam ser posteriormente implementadas, como a substituição de proteínas, terapia celular e terapia genética. A substituição de proteínas consiste em trocar ou compensar, aumentando a proteína defeituosa ou ausente nos portadores de EB, através de injeções localizadas, aplicações de micro-agulhas e terapia sistémica. A terapia celular, pretende usar as *stem cells*, fibroblastos ou células corrigidas por genes, injetando-os local ou sistematicamente, de modo a resultar uma expressão temporária ou permanente da proteína defeituosa e, conseqüentemente, permitir a reparação do tecido ou órgãos afetados. Esta terapia compreende o transplante de medula óssea, injeções de fibroblastos e aplicação de células corrigidas. Por fim, a terapia genética consiste em desenvolver métodos que utilizem genes “naïve” nas células do doente, fazendo com que a célula produza a proteína correta e em quantidade suficiente e adequada para melhorar ou curar os sintomas da patologia. Esta compreende a terapia genética localizada e terapia com células estaminais. (1,2,6,11,15,19)

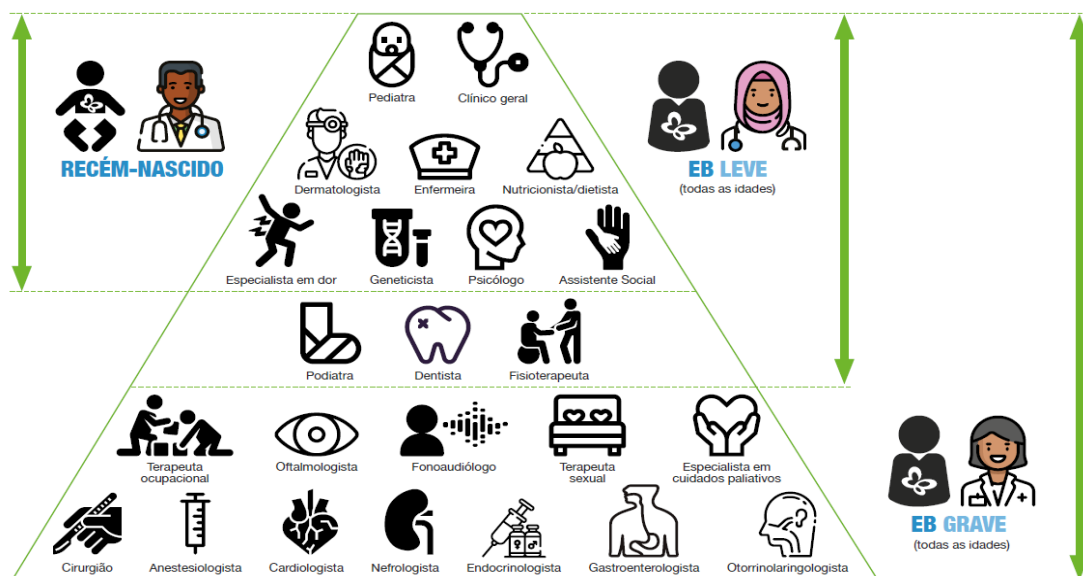


Figura 3: Equipa multidisciplinar e suas áreas de atuação. Retirado de (1)

7. Prognóstico

O prognóstico da EB difere consoante o tipo e o subtipo. A expectativa de vida varia desde a normal até à reduzida, tendo em conta os tipos mais fatais (EBDr e EBJ grave). Pacientes portadores de EBS e EBDd possuem uma esperança média semelhante à população não portadora da doença; contudo apresentam uma morbilidade significativa.

rEBD: Abordagem às Complicações Músculo-esqueléticas – Estudo de Caso

A EBJ está associada ao alto risco de morte prematura, enquanto EBDr, particularmente, a generalizada severa está associada ao maior risco de morte por metastização dos carcinomas das células escamosas, a partir da adolescência. Nos portadores de EBDr, ao atingirem a meia-idade, quase todos já terão registado um carcinoma epidermóide, com uma mortalidade de 80%.

Também são identificadas complicações como deformidades articulares (com acentuada incapacidade funcional e motora) e a sobre-infeção bacteriana seguida de sépsis (principal causa de morte no período neonatal).

É de extrema importância o diagnóstico e a instituição de terapia precoce, envolvendo uma equipa interdisciplinar, sendo a cooperação entre o pediatra e a dermatologista obrigatória. Isto sem dúvida contribui de maneira positiva na evolução do quadro clínico e na melhoria da esperança média de vida dos portadores de EB. (6,11,19,21)

Objetivo

Este trabalho consiste num pequeno enquadramento teórico sobre a EB hereditária e numa abordagem de um caso - de uma criança de 14 anos - portador de EBDr, no qual se faz uma apresentação detalhada das manifestações clínicas presentes no doente, dando ênfase às complicações músculo-esqueléticas e atuação perante tal condição.

Com esta dissertação pretende-se dar a conhecer e chamar a atenção, de uma forma muito breve, uma patologia extremamente rara e não observada por muitos clínicos. Também, a partir da mesma, pretende-se demonstrar a importância do trabalho de uma equipa interdisciplinar, visto que esta patologia requer cuidados de múltiplas áreas médicas em conjunto e como se pode atuar diante da mesma, nomeadamente no controlo da dor músculo-esquelética e complicações do foro reumatológico associadas a esta patologia. Daí a importância de se ter a DEBRA, associação sem fins lucrativos, que atua somente a nível nacional, cujo objetivo consiste na divulgação da EB, promoção do conhecimento da doença, melhoria dos cuidados de saúde especializados e integrados prestados, e da qualidade de vida dos doentes e famílias com EB, reduzindo ao mínimo a sua dor diária.

Metodologia

Para a realização deste trabalho foram selecionados nas bases de dados *Pubmed* e *Science Direct*, 13 artigos dos últimos 20 anos, embora um seja de 1985. As palavras-passes utilizadas foram: *Epidermolysis bullosa*, *Epidermolysis bullosa Simplex*, *Junctional Epidermolysis Bullosa*, *Recessive dystrophic epidermolysis bullosa*, *epidermolysis bullosa and musculoskeletal complications*.

Adicionalmente, parte da informação foi disponibilizada pela DEBRA internacional e DEBRA Portugal; outra parte, retirada de dissertações anteriormente publicadas. Também houve recorrência a páginas da *web*.

A descrição do caso foi baseada nas informações fornecidas pelos pais do doente, relatórios de consultas médicas em Cabo Verde e em França, onde o paciente é seguido e também na observação realizada pelo dissertante.

Capítulo 2

Descrição do caso

Paciente do sexo masculino, 14 anos de idade, raça negra, grupo sanguíneo O RH+, nascido a 6 de outubro de 2008, na cidade da Praia, Cabo Verde, onde reside atualmente.

Parto distócico por cesariana (devido a cesariana anterior), às 40 semanas. Apresentação pélvica, líquido amniótico claro, porém reduzida, considerada oligoamnios. APGAR 9/10, peso à nascença 3,250 kg (P25-50), perímetro cefálico 34,2 cm (P10-25) e comprimento de 48,8 cm (P25-50).

Mãe, de 32 anos, gesta 2, para 2, segunda gravidez com algumas intercorrências, devido aos sinais de pré-eclampsia. Pai de 41 anos e irmã de 11 anos, ambos saudáveis. Avó materna hipertensa e avô materno diabético insulínico dependente (diabetes *mellitus* I). Avós paternos ambos saudáveis, mas tia (irmã do pai) diagnosticada com esquizofrenia. Os pais não apresentam nenhum historial de consanguinidade.

Ao exame objetivo, à nascença, recém-nascido com bom aspeto geral, hemodinamicamente estável, mucosas coradas e hidratadas. É observada ausência da camada epidérmica nas extremidades inferiores, dos joelhos até o dorso do pé, bilateralmente, com bolhas de 1-2cm de diâmetro nas mãos e cavidade oral, o que traduziu na dificuldade de sucção do seio materno. Posteriormente, houve formação de bolhas a nível do tronco. As fontanelas encontravam-se normotensas, sem bolhas no couro cabeludo. Auscultação pulmonar com murmúrio vesicular audível em todos os focos, sem sinais de dificuldade respiratória, e com uma frequência de 44 ciclos por minuto. Auscultação cardíaca normal, S1 e S2 presentes, sem evidência de sopros. Abdómen globuloso, mole e depressível, sem evidências de visceromegalia, com vasos do cordão umbilical normal.

O paciente foi internado sob suspeita de EBD_r, subtipo generalizado e severo, confirmado posteriormente por biópsia cutânea através da imunofluorescência direta.

No hospital da cidade da Praia foi instituído o tratamento com ampicilina e gentamicina durante 10 dias, hidratação, curativo local e proteção com antibiótico unguento. Apresentou alguma melhoria das lesões nos membros inferiores, porém evoluía com anemia. Foi feita mudança na antibioterapia e passou a ser realizada a flucloxacilina, por 21 dias. Adicionalmente, foi iniciado, ao décimo quinto dia de vida, um ciclo de tratamento com corticosteroides durante 10 dias. Foram realizadas um total de 3 transfusões. Manteve-se o recém-nascido hemodinamicamente estável e, de seguida, foi

transferido para o Centro Hospitalar Universitário de Nice, onde tem seguimento até à data.



Figura 4: Recém-nascido com curativos nos membros inferiores por ausência de camada epidérmica dos joelhos até o dorso do pé, bilateralmente. Também são observadas algumas lesões nas mãos.

Durante a sua evolução, tem lidado com a formação generalizada de bolhas e lesões, que muitas vezes resultam em ulcerações e feridas infetadas. Em 2013, realizou uma dilatação esofágica devido à estenose dos terços superior e médio do esófago, procedimento que se demonstrou um sucesso. No pós-cirúrgico, fez corticosteroides orais durante 3 dias e esomeprazol durante algumas semanas, sem complicações. Realizou tratamento de 2 cáries dentárias.

Atualmente, além das bolhas generalizadas, ulcerações e prurido, apresenta lesões cicatrizais no palato e nos dois lados internos da bochecha, língua sem papilas e anquiloglossia relativamente acentuada, microstomia, simbléfaro do olho direito, retração e pseudosindactilia das mãos e dos pés, oncodistrofia, fimose, desnutrição agravada, atraso do crescimento, anemia ferropénica e síndrome de inflamação crónica. À data da última consulta de Pediatria, 30/08/2022, pesava 29,0 kg ($P < 5$), tinha de comprimento 148 cm (P_5), consequentemente um Índice de Massa Corporal de 13,24 ($P < 5$). Cumpre uma dieta baseada em alimentos moles e líquidos.



Figura 5: Microstomia e anquiloglossia observada no paciente.



Figuras 6 e 7: Paciente com formação de bolhas e lesões generalizadas.

Nas últimas análises clínicas realizadas em França, além de ser portador de anemia microcítica, apresenta ainda hiponatremia e hipoalbuminemia, e elevação de proteína C reativa, evidenciando um estado de inflamação crónica. Nas amostras bacteriológicas, foram encontradas *pseudomonas aeruginosa*, com antibiograma sensível ao ácido fusídico.

Tabela 1: Resultados das análises clínicas realizados à nascença, segundo o relatório médico. Os valores circundados são os alterados.

Análises clínicas	À nascença	Agosto 2018	Agosto 2019	Agosto 2021	Agosto 2022
Hematócrito	49%	-----	34%	-----	-----
Hemoglobina	17,3 g/dl	8,10 g/dl	10,6 g/dl	10,5 g/dl	10,2 g/dl
VGM	-----	70.6 fl	83,4 fl	77 fl	-----
Leucócitos	3,8 g/l	-----	12,6 g/l	-----	11,3 g/l
Plaquetas	289000	525000	614000	4270000	390000
PCR	0,27 g/dl	32,6 g/dl	-----	52 g/dl	37,1 g/dl
VS	-----	-----	-----	31	-----
VDRL	Negativo	-----	-----	-----	-----
Ferritina	-----	12 µg/l	40 µg/l	20 µg/l	13 µg/l
Ferro sérico	-----	3,2 µmol/l	3,1 µmol/l	3,2 µmol/l	-----
Albumina	-----	29,4 g/l	30,4 g/l	29,1 g/l	25,4 g/l
Na+	-----	-----	-----	-----	135 mmol/l
Vitamina D	-----	12,7 ng/ml	24 ng/ml	18,1 ng/ml	37,8 ng/ml

Presentemente, está instituída terapêutica com cremes hidratantes, antibiótico, sedativo, corticoide, soluções antissépticas, laxante, suplementação com ferro, dieta proteica e suplementação com vitamina D, lubrificante ocular e paracetamol. Na sua última visita à equipa médica de Nice, fez perfusão de ferro, VENOFER 90mg ao longo de 1h30, a uma taxa de 30ml/h, em Agosto e Setembro de 2022. Adicionalmente, foi feita suplementação com uma ampola de ácido fólico.

Para os curativos, são utilizados: Mepilex®, Urgotull® e Mepitel®.

Tabela 2: Medicação habitual e posologia

Medicação	Posologia
Dexeryl + vaselina	Todos os dias, sempre depois do banho
Ácido fusídico	Em SOS, se feridas infetadas
Betametasona 0,1%	Aplicar nas feridas após o banho
Laroxyl 40 mg	5 gotas à noite
Chlorhexidine/ benzalkonium/ alcool benzylique	Solução para colocar na água do banho
Forlax 10 mg	Após o pequeno-almoço
Ferro	Feredetato de sódio 10 ml ao pequeno-almoço
Fortimel (200 ml): 29 g de proteínas	Um de manhã e outro durante o lanche à tarde
Colecalciferol 2,5 mg	Uma ampola de 2 ml de 3 em 3 meses
Hialuronato de sódio 0,18%	Uma gota em cada olho, uma vez por dia
Paracetamol	300mg em SOS



Figura 8: Ferida ulcerada no ombro direito.

Capítulo 3

Discussão

Abordagem do doente com EB: complicações músculo-esqueléticas e outras reumatológicas e tratamento de suporte

Atualmente, não existe cura definitiva para a EB, embora decorram pesquisas neste sentido. O tratamento existente nesse momento, visa oferecer cuidados de suporte integrado entre uma equipa multidisciplinar e a família, com o intuito de proporcionar o alívio dos sintomas e o reconhecimento precoce das complicações. (1,6).

As complicações músculo-esqueléticas, como todas as outras, comprometem a capacidade funcional/ motora/ psicológica do paciente e da família, afetando diretamente a realização de atividades de vida diária e reduzindo a qualidade e a esperança de vida. Neste sentido é necessário que esses cuidados sejam prestados e adquiridos de forma contínua, durante toda a vida. (11) Sendo que a EB afeta múltiplos sistemas do organismo, é indicativo a avaliação e controlo da dor, de forma contínua (atuando sobre os fatores agravantes e atenuantes), tendo em conta a idade e comparando sempre a dor crónica e a aguda, associada aos procedimentos. A dor, independentemente do subtipo de EB, é o sintoma mais comumente experienciado pelos doentes, tendo como principal fonte as lesões da pele. (6)

1. Dor músculo-esquelética

As complicações músculo-esqueléticas são as mais experienciadas pelos pacientes com EB e são potenciais responsáveis da dor nesses doentes. Fazem parte deste quadro de complicações: pseudosindactilia, osteopenia, dor lombar, fraturas e outros distúrbios reumatológicos.(22)

1.1 Dor articular

A perda da função das mãos devido a uma pseudosindactilia gerada pelas cicatrizes e sequelas de inúmeras lesões é considerada a mais importante complicação músculo-esquelética. A pseudosindactilia pode-se instalar-se numa idade muito precoce e afeta mãos, pés, tornozelos e pulsos. Pacientes com EBS desenvolvem lesões hiperqueratóticas que são geradores de dor, nas regiões plantares.

Com a terapia ocupacional podem-se conseguir bons resultados, melhorando a função e reduzindo a dor, através de equipamentos, ortóteses especialmente desenhadas e criadas para estas pessoas e roupas também especialmente criadas e adaptadas. A fisioterapia e a terapia ocupacional desempenham um papel crucial na mobilidade destes pacientes. Particular atenção ao peso destes doentes: é essencial ter atenção ao tipo de calçado, às unhas e ortóteses, assim como ao tratamento da hiperqueratose, para uma boa gestão da dor. Ainda que de forma não consubstanciada por evidência científica, é recomendada a referência dos doentes para programas que auxiliam na manutenção e recuperação da força muscular, prevenção e redução de contraturas articulares, como também a otimização da mobilidade.

Por outro lado, as intervenções cirúrgicas têm demonstrado bons resultados no que diz respeito ao aumento da mobilidade e atenuação da dor nesses doentes.

Os doentes com EB também podem desenvolver quadros de artrite, situações inflamatórias estas que podem estar envolvidos na origem da dor. Contudo, nestes pacientes os marcadores inflamatórios encontram-se geralmente elevados, pelo que, de forma isolada, não são úteis para estabelecer o diagnóstico de patologia articular. Os exames imagiológicos serão os mais adequados nessas situações. (22,23)



Figuras 9 e 10: Paciente com pseudosindactilia das mãos e dos pés e retração digital dos dedos das mãos.

1.2 Dor óssea

Atualmente a osteopenia, OP e fraturas são consideradas complicações comumente experienciados pelos pacientes com os tipos mais graves de EB e são promotores de dor óssea e articular naqueles. São várias as causas que estão na origem dessas complicações, incluindo a mobilidade reduzida, o atraso da puberdade, a exposição limitada da pele à luz solar, a ingestão nutricional inadequada relativa à necessidade metabólica e a inflamação

crónica presente. Esta última causa aumento da atividade dos osteoclastos, o que traduz na diminuição da densidade óssea. E, como consequência da OP, muitos pacientes desenvolvem fraturas. Embora a incidência de fraturas vertebrais em doentes com rEBD seja desconhecida, esta pode estar subestimada, em virtude da clínica silenciosa que as fraturas da coluna torácica e lombar possam apresentar, sem dor lombar perceptível ou localizada à palpação. Entretanto alguns pacientes podem apresentar dor lombar e assim sendo, deve ser mantido um alto grau de suspeita. O tratamento da dor derivada da OP baseia-se no tratamento *standard* da OP em doentes não portadores de EB, através da suplementação com vitamina D e cálcio, prática de exercício físico e terapêutica com bifosfonatos. De igual modo, no caso de pacientes com EB devem ser consideradas intervenções nutricionais, físicas, farmacológicas e psicológicas.

A dor em lactentes e pacientes de qualquer outra idade com EB, é de igual forma generalizada. Porém, é preciso ter em conta as questões farmacológicas, fisiológicas e de desenvolvimento. Além disso, é recomendado que os pacientes sejam avaliados, se necessário, antes e depois das intervenções. A nível farmacológico, as soluções de sacarose devem ser administradas na dor leve e moderada, ou como coadjuvante. Os analgésicos padrão devem ser usados em doentes com EB de qualquer idade, desde que sejam consideradas as dosagens e monitorização adequadas. (22)

1.3 Dor lombar

Os pacientes mais velhos com EB podem apresentar dor lombar, não só relacionada com osteopenia anteriormente mencionada, mas também devida a fatores biomecânicos. Doentes com EB podem apresentar marcha anormal e posturas compensatórias devido a formações bolhosas nos pés e a hiperqueratose dolorosa. Da mesma maneira, a mobilidade limitada pode adicionar um componente miofascial à dor.

A abordagem da dor lombar engloba cuidados adequados dos pés, avaliação de fatores mecânicos primários e secundários, avaliação e tratamento de osteopenia e fraturas, fisioterapia, analgesia farmacológica e terapia cognitivo-comportamental. O tratamento da dor lombar nos pacientes com EB é extrapolada da terapêutica padrão recomendada para a população em geral, dada a falta de evidência científica nos casos de EB.

Os AINE's são os fármacos comumente usados nestas situações e são considerados apropriados para esses tipos de dor. Todavia, deve-se ter em atenção os efeitos adversos dos mesmos; os inibidores de cicloxigenase-2 podem provocar um aumento da perda de sangue das feridas e/ou distúrbios gastrointestinais. O paracetamol não causa tais efeitos e pode ser útil.

O tramadol e outros opióides, como por exemplo a metadona, também são benéficos para dores mais graves.

De modo a detetar precocemente a osteopenia e prevenir a sua progressão para a OP, e consequentemente a ocorrência de fraturas, a realização da triagem de rotina para a densidade mineral óssea pode ser útil nesses casos. A terapêutica multidisciplinar é útil tanto para a dor lombar da população em geral, como também para os pacientes com EB. (22)

Segundo as diretrizes da DEBRA Portugal, as estratégias de gestão de dor são aquelas descritas na tabela abaixo.

Tabela 3: Estratégias de gestão da dor para doentes com EB. Adaptado de (6).

Medidas preventivas	Terapêutica
Evitar traumas através do uso de penso com espumas, colchões e assentos suaves, roupa interior do avesso, sapatos adaptados ou macio, dois pares de meias (o interior do avesso), remoção de pensos durante o banho e o não uso de adesivos.	Farmacológica (dor nociceptiva): <ul style="list-style-type: none">• Dor leve: paracetamol + AINEs• Dor moderada: paracetamol + AINEs + morfina• Dor severa: paracetamol + AINEs + morfina/opióides fortes
Evitar expansão das bolhas a partir da drenagem do fluido das bolhas, mas mantendo o teto.	Farmacológica (dor neuropática) <ul style="list-style-type: none">• Antidepressivos tricíclicos (nortriptilina, desipramina), gabapentina, pregabalina, outros antiepiléticos
Prevenir a infeção local realizando da limpeza adequada das mãos antes da troca de pensos, cobrindo feridas abertas e controlando a colonização local	Não-farmacológica <ul style="list-style-type: none">• Relaxamento/distração (jogos, televisão, música)• Musicoterapia• Estimulação física (por exemplo: vibração, arrefecimento, etc)

Capítulo 4

Conclusão

A descrição deste caso é de considerável interesse clínico devido à sua raridade e severidade. E o tratamento destes doentes com EB apresenta-se como um desafio.

A EB é considerada uma das mais complexas patologias conhecidas. Pelo fato de ser rara, poucas são as informações científicas e médicas. Da mesma forma, investimentos na investigação e desenvolvimento de fármacos são escassos. Não existe nenhuma legislação específica para esta doença debilitante o que resulta em cuidados de saúde precários, exclusão social, económica, profissional e cultural, com impacto médico e socioeconómico significativo. O prognóstico depende do tipo de EB, porém as complicações podem ser graves nos subtipos mais severos, resultando numa baixa qualidade e esperança de vida. Portanto, a EB afeta diretamente a vida dos doentes e das suas famílias. Atualmente não existe cura, embora encontram-se pesquisas a serem efetuadas neste sentido e algumas com resultados promissores. Atualmente, o tratamento consiste nos cuidados de suporte integrado entre uma equipa multidisciplinar e as famílias.(6)

Em 2010, foi criada a DEBRA Portugal, na sequência da necessidade da divulgação da EB proporcionando a aquisição de mais informações sobre a doença e a sua abordagem. A associação tinha como missão a melhoria dos cuidados de saúde e qualidade de vida dos doentes e famílias com EB, fazendo com que a sua dor diária fosse minimizada. (24) Mas, atualmente, encontra-se encerrada.

Diante do exposto, os diversos profissionais de saúde que são envolvidos no tratamento da EB, e em particular no controlo das manifestações músculo-esqueléticas, devem ser treinados e estar sensibilizados para atuarem com a melhor *leggis artis* de modo a prevenir complicações músculo-esqueléticas/reumatológicas e, com esses tratamentos, também evitar provocar mais danos, por exemplo a nível gastrointestinal. Pela mesma razão, devem-se promover discussões abertas entre os profissionais de saúde e os doentes/cuidadores. Por último e não menos importante, é preciso ouvir o doente e/ou cuidador pela sua experiência em lidar com esta patologia.

Referências Bibliográficas

1. DEBRA internacional. O QUE É EB? [Internet]. [citado 21 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: https://af13d689-15eb-4199-8733-e91a7bb8ae3f.usrfiles.com/ugd/af13d6_ce66747b021b4e129ddc86a6643fa112.pdf
2. Ramalho SC, Egypto IAS do, Egypto L e V do. APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA: RELATO DE CASO / CLINICAL PRESENTATIONS OF BULLY EPIDERMOLYSIS: CASE REPORT. Brazilian Journal of Development. 2021;7(3):25484–93.
3. Has C, Nyström A, Saeidian AH, Bruckner-Tuderman L, Uitto J. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. Vols. 71–72, Matrix Biology. Elsevier B.V.; 2018. p. 313–29.
4. Coulombe PA, Kerns ML, Fuchs E. Epidermolysis bullosa simplex: A paradigm for disorders of tissue fragility. Vol. 119, Journal of Clinical Investigation. The American Society for Clinical Investigation; 2009. p. 1784–93.
5. Nlm Citation :, Pfindner EG, Lucky A; W, Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM. Junctional Epidermolysis Bullosa. 2008.
6. Couto CS, Gouveia C, Miguéns C, Marques R, Apoio RN. Guia prático na abordagem ao doente com Epidermólise Bolhosa.
7. Nlm Citation :, Pfindner EG, Lucky A; W, Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM. Dystrophic Epidermolysis Bullosa. 2006.
8. DEBRA internacional. EB DISTRÓFICO [Internet]. DEBRA internacional. [citado 25 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.debra-international.org/dystrophic-eb>
9. Torres-Iberico R, Condori-Fernández Y, Apagüño-Ruiz C, Andia-Ticona M, Pomar-Morante R. Kindler Syndrome: A Multidisciplinary Management Approach. Actas Dermosifiliogr. 1 de Novembro de 2020;111(9):775–80.
10. DEBRA. Registo Nacional [Internet]. DEBRA. 2019 [citado 8 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://debra.med.up.pt/registo-nacional-de-eb/>
11. Integrado M, Medicina E, Sofia A, Santos F. Dissertação-Artigo tipo Case Report EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA RECESSIVA-CASE REPORT. 2010.
12. Paula Mourato A. Epidermólise Bolhosa Abordagem a um Caso Clínico Discente: Rafael Costa Figueiredo (nº12633). 2013.
13. DEBRA internacional. EB SIMPLEX [Internet]. DEBRA internacional. [citado 21 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.debra-international.org/eb-simplex>

14. Chiavérini C, Charlesworth A, Meneguzzi G, Lacour JP, Ortonne JP. Epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. Vol. 28, *Dermatologic Clinics*. 2010. p. 245–55.
15. Branco C. EPIDERMOLYSIS BULLOSA, UMA SENTENÇA DE MORTE: TERAPIAS GENÉTICAS E CELULARES EPIDERMOLYSIS BULLOSA, A DEATH SENTENCE: GENE AND CELL THERAPY.
16. DEBRA internacional. EB JUNCIONAL [Internet]. DEBRA internacional. [citado 21 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.debra-international.org/junctional-eb>
17. Herz C, Aumailley M, Schulte C, Schlötzer-Schrehardt U, Bruckner-Tuderman L, Has C. Kindlin-1 is a phosphoprotein involved in regulation of polarity, proliferation, and motility of epidermal keratinocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 24 de Novembro de 2006;281(47):36082–90.
18. Santos JC, Gomes DL. Epidermólise Bolhosa: Uma Rara Doença de Interesse Em Anestesia/agia. Vol. 35, *Rev Bras Anest*. 1985.
19. Marques D, da Costa F. UNIVERSIDADE DE LISBOA FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA ABORDAGEM DO PACIENTE COM EPIDERMÓLISE BOLHOSA EM MEDICINA DENTÁRIA. 2011.
20. DEBRA internacional. KINDLER [Internet]. DEBRA internacional. [citado 25 de Fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.debra-international.org/kindler-eb>
21. Marchili MR, Spina G, Roversi M, Mascolo C, Pentimalli E, Corbeddu M, et al. Epidermolysis Bullosa in children: the central role of the pediatrician. *Orphanet J Rare Dis*. 1 de Dezembro de 2022;17(1).
22. Miklos AC, Li C, Sorrell CD, Lyon LA, Pielak GJ. An upper limit for macromolecular crowding effects. *BMC Biophys*. 31 de Maio de 2011;4(1).
23. Hernández-Martín A, Torrelo A. ACTAS Dermo-Sifiliográficas ACTAS Dermo-Sifiliográficas Inherited Epidermolysis Bullosa: From Diagnosis to Reality PALABRAS CLAVE. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2010;101(6):495–505. Disponível em: www.elsevier.es/adwww.elsevier.es/ad
24. DEBRA Portugal. Quem somos [Internet]. DEBRA Portugal. [citado 26 de Abril de 2023]. Disponível em: <https://debra.med.up.pt/debra-portugal/>

Anexos



Relatórios.pdf



Relatório de
pediatria.pdf



Relatório ORL.pdf



Relatório de
Oftalmologia.pdf