

# BMJ Best Practice

## Epidermólise bolhosa

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>8</b>
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	19
<b>Tratamento</b>	<b>22</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	25
Novidades	30
<b>Acompanhamento</b>	<b>32</b>
Recomendações	32
Complicações	33
Prognóstico	36
<b>Diretrizes</b>	<b>38</b>
Diretrizes de diagnóstico	38
Diretrizes de tratamento	38
<b>Nível de evidência</b>	<b>39</b>
<b>Referências</b>	<b>40</b>
<b>Imagens</b>	<b>46</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>49</b>

## Resumo

- ◇ Fragilidade mecânica hereditária da pele e dos tecidos epiteliais.
- ◇ Manifesta-se como erosões, vesículas e cicatrizes recorrentes.
- ◇ Risco de complicações extracutâneas resultantes de formação recorrente de vesículas ou cicatrização de tecidos.
- ◇ Risco de morte infantil ou prematura entre alguns subtipos de epidermólise bolhosa.
- ◇ Risco elevado de morte em decorrência de carcinoma de células escamosas metastático durante a fase adulta em alguns subtipos de epidermólise bolhosa.

## Definição

A epidermólise bolhosa (EB) inclui >30 afecções hereditárias caracterizadas por fragilidade mecânica da pele e dos tecidos revestidos por epitélio.[1] A EB é subclassificada pelo nível ultraestrutural em que as vesículas surgem na pele, pelo fenótipo clínico e pelo genótipo.[2] A EB resulta de mutações em genes que codificam qualquer uma das, pelo menos, 20 diferentes proteínas estruturais da pele. Pessoas com os subtipos mais graves correm risco de morte prematura, incluindo morte em decorrência de carcinoma de células escamosas metastático, insuficiência renal, oclusão das vias aéreas superiores ou sepse.

## Epidemiologia

A incidência e a prevalência de epidermólise bolhosa (EB) hereditária nos EUA são de aproximadamente 19.6 por 1 milhão de nascidos vivos e 8.2 por 1 milhão, respectivamente, com base nos dados do National EB Registry.[4] [5] Taxas semelhantes foram relatadas em outros lugares do mundo, sugerindo que não existem diferenças globais significativas. Não há predileção por sexo ou etnia para nenhum tipo ou subtipo de EB. Aproximadamente dois terços de todos os pacientes com EB têm EB simples (EBS). Entre eles, cerca de dois terços têm EBS localizada que envolve quase exclusivamente as palmas das mãos e as solas dos pés.

## Etiologia

As mutações genéticas causam anormalidades proteicas específicas, resultando em graus variados de fragilidade mecânica e formação de vesículas, que são as características marcantes da epidermólise bolhosa (EB). Até o momento, foram descritas mutações em 20 genes associados a mais de 30 subtipos clínicos de EB.[6] Isso ocorre porque a adesão dermoepidérmica requer a presença de quantidades normais e de distribuição ultraestrutural adequada de muitas proteínas e proteoglicanos epidérmicos, dérmicos e da membrana basal.

A EB hereditária pode ser transmitida de forma autossômica dominante ou autossômica recessiva.[1] [7] Todos os subtipos de EB hereditária são causados por mutações que ocorrem nos genes que codificam proteínas estruturais específicas na epiderme ou zona da membrana basal da pele (junção dermoepidérmica [JDE]).[1] [7] Três subtipos suprabasais raros de EB simples (EBS) resultam de mutações nos genes de placofilina 1, placoglobina ou desmoplaquina.[2] [8] [9] Uma variante de EBS suprabasal denominada síndrome de descamação da pele acral (SDPA) está associada à clivagem da pele subcórnea e resulta de mutações no gene da transglutaminase-5. Ela é responsável pela maioria dos indivíduos com EBS estudados em Freiburg (Alemanha) que, de outro modo, não poderiam ser caracterizados molecularmente.[10] Uma mutação no gene da cistatina A também foi relatada como um alvo da mutação em SDPA.[11] A base molecular de outro subtipo suprabasal, a EBS superficial, ainda não está clara.[2] [12] Em 2016, mutações no gene KLHL24 foram identificadas em um subgrupo de pessoas com EBS que apresentavam características clínicas particulares.[13] [14]

A maioria dos subtipos basais de EBS é causada por mutações nos genes da queratina (K5 e K14).[1] [7] [15] Casos raros foram causados por mutações nos genes que codificam exofilina-5 (Slac2-b) e antígeno-1 do penfigoide bolhoso (BP230; BPAG-1).[16]

A EBS com pigmentação mosqueada (EBS-PM) é causada por mutações de K5, enquanto mutações no gene da plectina, um componente do hemidesmossomo, causam EBS tipo Ogna (EBS-Og), EBS com

distrofia muscular (EBS-DM) e, raramente, também causam EBS com atresia pilórica (EBS-AP).[17] [18] [19] [20]

A EBS com atresia pilórica resulta principalmente de mutações nos genes que codificam as duas cadeias alfa-6-beta-4 de integrinas, embora mutações da plectina também possam resultar no mesmo fenótipo.[21] [22] [23]

As mutações que ocorrem em qualquer um dos genes que codifica as 3 cadeias de laminina-332 são a causa de EB juncional generalizada grave (EBJ-gen grav) e da maioria dos casos de EB juncional generalizada intermediária (EBJ-gen intermed). Essas mutações afetam a integridade estrutural da lâmina lúcida e, presumivelmente, o filamento de ancoragem.[24]

As mutações do gene do colágeno tipo XVII (antígeno-2 de penfigoide bolhoso; BP180) são a etiologia de alguns casos de EBJ generalizada intermediária, principalmente o subtipo de EBJ anteriormente conhecido como EB atrófica generalizada benigna (EBBAG).[24]

A mutação no gene da subunidade alfa-3 da integrina tem sido observada em pacientes com EBJ com envolvimento renal e do trato respiratório.

Todas as formas de EB distrófica dominante (EBDD) e EB distrófica recessiva (EBDR) são causadas por mutações do gene do colágeno tipo VII.[25] Um componente importante da fibrila de ancoragem, essa proteína ajuda a fixar a lâmina densa à derme superior. A síndrome de Kindler é causada por mutações do gene da quindlina-1 (homólogo da família da fermitina 1).[26]

## Fisiopatologia

Embora exista uma correlação apenas modesta entre fenótipo e genótipo em alguns tipos de epidermólise bolhosa (EB), as mutações genéticas que ocorrem em regiões estruturalmente importantes de proteínas e proteoglicanos epidérmicos, dérmicos e da membrana basal estão associadas à atividade da doença intensa.

As mesmas mutações que causam vesículas cutâneas também causam muitas das complicações extracutâneas de EB, incluindo complicações nos olhos, nos tratos gastrointestinal e geniturinário e no trato respiratório superior.[27] [28] Anormalidades secundárias, incluindo aumento da expressão da collagenase tecidual, sem dúvida, contribuem para a cicatrização anormal de feridas.[29] Anemia e retardo de crescimento resultam, pelo menos parcialmente, da perda crônica de sangue, proteínas e nutrientes pela pele e pelo trato intestinal, bem como da presença de inflamação sistêmica crônica. A causa básica da carcinogênese em EB distrófica recessiva (EBDR) ainda é desconhecida, embora tenha sido sugerido que o local da mutação no gene do colágeno tipo VII possa desempenhar um papel importante.[30] [31] No entanto, está claro que o papilomavírus humano não contribui para o aparecimento de carcinomas de células escamosas em pacientes com EBDR.[32]

## Classificação

## Quarto consenso internacional sobre diagnóstico e subclassificação de epidermólise bolhosa (EB)[2]

Desde 1989, quatro reuniões de consenso internacional sucessivas foram realizadas para atualizar a classificação dos pacientes com EB, com base nos seguintes aspectos: onde, em termos ultraestruturais, as vesículas surgem na pele; fenótipo clínico (cutâneo e extracutâneo); padrão genético de herança e, a partir de junho de 2014, características genotípicas.

Desde o terceiro relatório, diversas novas variantes de EB foram descritas, bem como novos genes causadores. Essas informações agora formam a base de um quarto sistema de classificação revisado que engloba achados moleculares.[2] As reuniões estão em andamento em 2019 para atualizar esse esquema de classificação para incorporar novos genótipos e subtipos clínicos.

Sempre que possível, esses pacientes também foram agrupados com base nas proteínas estruturais anormais de sua pele. Embora exista uma correlação variável entre fenótipo e genótipo em alguns subtipos de EB, o quarto sistema de classificação utilizado atualmente leva em consideração os genes envolvidos, bem como os tipos específicos de mutação presentes, se conhecidos.

O quarto sistema de classificação se baseia em modificações dos três relatórios publicados anteriormente sobre diagnóstico e classificação de EB.[2] [3] Ele emprega uma nova técnica de "casca de cebola" pela qual os pacientes são caracterizados de forma sequencial, quando os dados permitem, por nível ultraestrutural de clivagem da pele presente, modo de herança, achados clínicos, características de imuno-histoquímica e/ou microscopia eletrônica, proteínas envolvidas e, finalmente, pelas mutações detectadas.

1. EB simples (EBS). Por definição, todos os indivíduos com EBS têm vesículas na epiderme.

### Subtipos basais de EBS

- EBS localizada (EBS-loc; anteriormente denominada Weber-Cockayne)
- EBS generalizada grave (EBS-gen grav; anteriormente denominada EBS de Dowling-Meara)
- EBS generalizada intermediária (EBS-gen intermed; anteriormente denominada EBS de Koebner)
- EBS com distrofia muscular (EBS-DM)
- EBS com pigmentação mosqueada (EBS-PM)
- EBS com atresia pilórica (EBS-AP)
- EBS autossômica recessiva K14 (EBS-AR14)
- EBS tipo Ogna (EBS-Og)
- EBS com eritema migratório circinado (EBS-migr)
- EBS autossômica recessiva – deficiência de BP230 (EBS-AR BP230)
- EBS autossômica recessiva – deficiência de exofilina 5 (EBS-AR exofilina 5).

### Subtipos suprabasais de EBS

- EBS superficial (EBSS)
- EB acantolítica (EBS-acant)
- EBS com deficiência de placofilina (EBS-placofilina; síndrome de displasia ectodérmica e fragilidade da pele)
- EBS com deficiência de desmoplaquina (EBS-desmoplaquina; síndrome do cabelo lanoso e fragilidade da pele)
- EBS com deficiência de placoglobina (EBS-placoglobina; deficiência de placoglobina/ fragilidade da pele)

- Síndromes de descamação da pele acral (SDPA).

2. EB juncional (EBJ). Todos os pacientes têm vesículas na lâmina lúcida da junção dermoepidérmica (JDE).

- EBJ generalizada grave (EBJ-gen grav; anteriormente denominada EBJ de Herlitz)
- EBJ generalizada intermediária (EBJ-gen intermed; anteriormente denominada não Herlitz, EBJ generalizada ou EB atrófica generalizada benigna [EBBAG])
- EBJ localizada (EBJ-loc)
- EBJ inversa (EBJ-inv ou EBJ-I)
- EBJ com atresia pilórica (EBJ-AP)
- EBJ de início tardio (EBJ-It)
- EBJ com envolvimento respiratório e renal (EBJ-RR)
- EBJ, síndrome laringo-oníco-cutânea (EBJ-LOC; anteriormente denominada síndrome de Shabbir).

3. EB distrófica (EBD). Todos os pacientes com EBD têm vesículas abaixo da lâmina densa da JDE.

EB distrófica dominante (EBDD)

- EBDD generalizada (EBDD-gen; anteriormente denominada subtipo Cockayne-Touraine e subtipo Pasini)
- EBDD localizada (EBDD-loc)
- EBDD dermólise bolhosa do neonato (EBDD-DBN)
- EBDD pruriginosa (EBDD-Pr)
- EBDD pré-tibial (EBDD-Pt)
- EBDD acral (EBDD-ac)
- EBDD, apenas nas unhas (EBDD-unhas).

EB distrófica recessiva (EBDR)

- EBDR generalizada grave (EBDR-gen grav; anteriormente denominada EBDR de Hallopeau-Siemens)
- EBDR generalizada intermediária (EBDR-gen intermed; anteriormente denominada EBDR generalizada outra)
- EBDR inversa (EBDR-inv ou EBDR-I)
- EBDR, dermólise bolhosa do neonato (EBDR-DBN)
- EBDR acral (EBDR-ac)
- EBDR pruriginosa (EBDR-pr)
- EBDR centrípeta (EBDR-ce).

4. Síndrome de Kindler (doença mecanobolhosa hereditária com fotossensibilidade e poiquiloderma associadas, com vários níveis de clivagem abaixo, acima e/ou na JDE).



## Prevenção primária

Como essa doença é hereditária, a única medida realmente preventiva seria evitar novas gestações, a não ser que se pretenda realizar um diagnóstico pré-natal (e intervenção, em caso positivo) ou fertilização in vitro e diagnóstico pré-implantacional. Isso se aplica a pessoas com doença autossômica dominante confirmada ou a casais portadores silenciosos do mesmo tipo de forma autossômica recessiva de epidermólise bolhosa (EB).

## Rastreamento

Não existem testes para rastrear uma população assintomática quanto a estado de portador de epidermólise bolhosa (EB), devido à raridade dessas doenças, ao número de genes que deveriam ser sequenciados, ao custo desse rastreamento e à raridade de "hotspots" mutacionais na maioria desses genes.

## Prevenção secundária

A única ação preventiva que está disponível para epidermólise bolhosa (EB) hereditária é diagnóstico pré-natal ou pré-implantacional para pais que já sabem que carregam as mutações dessa doença.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um bebê a termo nasce com vesículas e erosões disseminadas na pele. Quando a equipe de enfermagem manuseia o bebê, sua pele se rompe com facilidade. O pai e a mãe, que são primos de primeiro grau, não têm história de doença de pele. Nos próximos dias, mais vesículas aparecem na pele e na boca, e a criança não consegue se alimentar direito.

### Caso clínico #2

Uma mulher de 25 anos de idade é encaminhada para uma avaliação de um nódulo vermelho, escamoso e sensível à palpação no braço. Ela tem uma história de pele frágil, vesículas e cicatrização ao longo da vida, mas não há história familiar de doença bolhosa. Ela tem baixa estatura, pesa <41 kg e tem deformidades em mitene nas mãos e nos pés. Há cicatrização disseminada na pele e couro cabeludo, com alopecia parcial. Sua boca é pequena e ela não consegue projetar a língua entre os lábios. Ela tem muitos dentes cariados ou ausentes.

## Outras apresentações

A epidermólise bolhosa (EB) hereditária (especialmente os subtipos graves, como EB generalizada grave e formas generalizadas de EB juncional (EBJ) e EB distrófica (EBDR) (geralmente se manifesta com vesículas e erosões no momento ou logo após o nascimento. Os subtipos mais leves podem não ser clinicamente aparentes por semanas ou meses após o nascimento. Os subtipos mais graves desenvolvem milia, unhas distróficas ou ausentes, cicatrização atrófica e/ou hiper ou hipopigmentação focal pós-inflamação. Uma característica cutânea patognomônica da EBJ generalizada grave (EBJ-gen grav) é a presença de tecido de granulação exuberante em disposição periorifical simétrica, bem como ao longo do pescoço e nas dobras ungueais proximais. Em subtipos mais leves (isto é, EBS localizada [EBS-loc]), somente vesículas focais podem estar presentes. Distribuições comuns das lesões na pele em EB hereditária incluem os padrões generalizado e localizado (por exemplo, palmas das mãos e solas dos pés na EBS localizada). As distribuições inversa (isto é, intertriginosa), acral e centrípeta ocorrem com menos frequência. Alguns subtipos de EB podem ter traços extracutâneos, como distrofia muscular, deformidades acrais e atresia pilórica.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

### Achados físicos

O diagnóstico de epidermólise bolhosa (EB) é sugerido no nascimento, ou durante a primeira infância, pela presença de fragilidade mecânica da pele, vesículas e erosões recorrentes e feridas com cicatrização inadequada. Indícios cutâneos adicionais incluem a presença de milia, cicatrização atrófica, unhas distróficas ou ausentes, vesículas herpetiformes (observadas exclusivamente em EB simples [EBS] generalizada grave), hiperpigmentação reticulada (EBS com pigmentação mosqueada) e/ou tecido de granulação exuberante (EB juncional [EBJ] generalizada grave). A manifestação desses sinais

cutâneos varia de acordo com o subtipo de EB. O início na segunda ou terceira infância é mais indicativo de EBS localizada (EBS-loc) ou EBJ de início tardio (EBJ-lt).

A resolução das vesículas nos primeiros 1 a 2 anos de vida é característica de dermólise bolhosa do neonato, um subtipo raro de ambos os tipos de EB distrófica.[33]

Distribuições comuns das lesões na pele incluem os padrões generalizado e localizado (por exemplo, palmas das mãos e solas dos pés na EBS localizada). As distribuições inversa (isto é, intertriginosa), acral e centrípeta ocorrem com menos frequência. Por definição, EB distrófica recessiva inversa (EBDR-I) e EBJ inversa (EBJ-I) têm distribuições inversas, mas, até o primeiro ano de vida, podem se apresentar com envolvimento generalizado da pele. De modo similar, a distribuição centrípeta é observada somente na EBDR centrípeta (EBDR-Ce), mas também pode ter uma distribuição mais generalizada após os primeiros 1 a 2 anos de vida.[34]

Os subtipos de EB também podem ser sugeridos pela presença de achados extracutâneos específicos (incluindo EBS com distrofia muscular [EBS-DM]), hipoplasia do esmalte dos dentes (todos os subtipos de EBJ), atresia pilórica (EBS-AP e EBJ-AP), doença grave das vias aéreas superiores (principalmente nas formas generalizadas de EBJ e síndrome laringo-onico-cutânea), estenose ou estreitamento traqueolaríngeo (em EBJ generalizada grave e generalizada intermediária) e pseudossindactilia (EBDR com mais frequência que EB distrófica dominante [EBDD] e EBJ). Algumas destas complicações ocorrem somente na terceira infância ou na fase adulta, impedindo a subclassificação exata com base nos achados clínicos em alguns neonatos e lactentes.[7] [27] [28]

[Fig-1]

## Identificação dos fatores de risco

O único fator de risco conhecido para EB é história familiar positiva. A maioria dos pacientes com formas autossômicas dominantes confirmadas de EB tem história familiar positiva com a presença da doença em um dos pais. Penetrância incompleta é muito incomum na EB autossômica dominante.

## Investigações

Devido à sobreposição considerável dos achados clínicos entre os muitos tipos e subtipos de EB, o mapeamento de antígeno por imunofluorescência (MAI) e/ou microscopia eletrônica (ME) de transmissão devem ser realizados em todos os pacientes recém-diagnosticados com EB, a não ser que o diagnóstico e a classificação já tenham sido confirmados em outro membro da família afetado. Como há muito menos laboratórios com experiência na realização e na interpretação de ME de transmissão na pele com EB do que com MAI, e como a ME é muito mais cara e trabalhosa, o MAI é o método preferido, caso não seja possível realizar os dois testes.

O MAI, realizado em espécimes de pele de vesículas recém-induzidas criopreservados, é usado para determinar o nível exato de clivagem da pele, pela coloração com anticorpos para proteínas específicas da membrana basal. Quando outros anticorpos monoclonais são empregados, o MAI ajuda a diferenciar a EBJ generalizada grave da EBJ generalizada intermediária e a EBDD da EBDR, além de identificar casos de EBS com distrofia muscular, dermólise bolhosa do neonato e síndrome de Kindler. Ele é tão preciso quanto a ME para diferenciar EBS, EBJ, EBDD e EBDR.[2] [7] [35]

O exame de microscopia eletrônica de transmissão é realizado em pele colhida de uma vesícula espontânea recente ou de uma vesícula recém-induzida por tração. Isso permite a visualização direta do nível ultraestrutural em que as vesículas se formam, separando os pacientes entre os que têm níveis

de clivagem da pele intraepidérmicos (EBS), intralâmina lúcida (EBJ), sublâmina densa (EBDD, EBDL) e mistos (síndrome de Kindler). A semiquantificação de estruturas específicas (hemidesmossomos; fibrilas de ancoragem) também pode sugerir subtipos específicos de EB, embora haja uma sobreposição considerável entre alguns subtipos de EB, o que reduz a sensibilidade e a especificidade desses achados laboratoriais.[1] [2] [7] [35]

A análise mutacional do ácido desoxirribonucleico (DNA) confirmará o tipo de EB presente, bem como a forma genética de transmissão.[2] [7] No entanto, atualmente, o exame de DNA não é feito rotineiramente sem a confirmação prévia dos genes mais provavelmente afetados, devido ao número de genes que precisariam ser sequenciados. Infelizmente, a correlação entre genótipo e fenótipo é fraca entre alguns subtipos de EB, o custo da análise mutacional do DNA ainda é alto e o teste pode não estar disponível para todos os pacientes. Consequentemente, o exame de DNA só é recomendado como rotina quando o diagnóstico está sendo contemplado no pré-natal ou para uso em fertilização in vitro pré-implantacional. No entanto, o exame de DNA sem dúvida será o exame de rotina no futuro quando testes de análise mutacional mais baratos e mais rápidos forem disponibilizados e, o mais importante, quando terapias moleculares se transformarem em uma opção prática. Atualmente, o sequenciamento completo do exoma permite um diagnóstico rápido e eficiente para pacientes com suspeita de EB, e painéis genéticos para EB são estabelecidos nos departamentos genéticos.[6]

A microscopia óptica de rotina não é recomendada como parte da investigação diagnóstica convencional, devido à baixa sensibilidade e especificidade para diferenciar com precisão inclusive os 4 tipos principais de EB por técnicas de coloração de rotina.

## Encaminhamento para especialista para diagnóstico

Todo paciente com EB hereditária, principalmente neonatos, deve ser avaliado por um dermatologista que tenha experiência em diagnóstico e tratamento dessa doença. Quando há dúvida sobre o diagnóstico exato, o encaminhamento para um centro especializado em EB ou centro acadêmico de dermatologia é recomendado. As pessoas com características extracutâneas manifestas são encaminhadas para especialistas clínicos ou cirúrgicos experientes na avaliação e no subsequente tratamento desses desfechos específicos.

## Fatores de risco

### Fortes

#### História familiar de EB

- A história familiar de EB é o único fator de risco conhecido para essa doença.
- Embora mutações espontâneas ocorram entre as formas autossômicas dominantes (AD) de EB, a maioria dos pacientes tem história familiar positiva com a presença da doença em um dos pais.
- Entre aqueles que não têm uma história familiar positiva, em especial aqueles com EB distrófica, análises mutacionais subsequentes demonstraram herança autossômica recessiva (AR) em lugar de transmissão AD, na maioria dos casos.
- Penetrância incompleta entre as formas AD de EB é extremamente rara.
- O risco para um dos pais afetado heterozigoto para EB AD ter um filho afetado é de 50% em cada gestação; nenhum outro filho será afetado.

- Por definição, cada um dos pais de um filho com EB AR é um portador silencioso da mutação causadora. Em cada nova gestação, o risco de ter um filho afetado, um portador silencioso ou uma criança geneticamente normal é 25%, 50% ou 25%, respectivamente.
- Se um paciente com uma forma AR de EB, que é, por definição, homozigoto ou heterozigoto composto para a mutação, optar por ter filhos e tiver um parceiro geneticamente normal, toda a sua descendência será composta por portadores silenciosos da doença.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### história familiar positiva de EB (comum)

- O único fator de risco conhecido para EB é história familiar positiva. A maioria dos pacientes com formas autossômicas dominantes confirmadas de EB tem história familiar positiva com a presença da doença em um dos pais.

#### fragilidade mecânica da pele (comum)

- Muito excepcionalmente, os pacientes com EB terão histórico de pele mecanicamente frágil.
- Se uma tração mínima for aplicada na pele aparentemente normal, uma descamação (sinal de Nikolsky) poderá ser induzida.

#### vesículas e erosões recorrentes (comum)

- Traços característicos de todas as formas de EB.

[Fig-2]

#### feridas com cicatrização inadequada (comum)

- O aumento da expressão da collagenase tecidual supostamente contribui para a cicatrização anormal de feridas.[29]

#### início de sinais cutâneos no nascimento ou na primeira infância (comum)

- Quando a formação de vesículas disseminada ocorre nessa faixa etária precoce, um dos subtipos mais generalizados de EB é mais provável.
- Algumas das complicações extracutâneas talvez só ocorram na terceira infância ou na fase adulta.

#### resolução das vesículas nos primeiros 1 a 2 anos de vida (comum)

- Característica de dermólise bolhosa do neonato, um subtipo raro de ambos os tipos de EB distrófica.[33]

#### distribuição generalizada ou localizada do envolvimento da pele (comum)

- O padrão mais comum de distribuição dos subtipos de EB é generalizado ou localizado (por exemplo, palma das mãos e sola dos pés na EBS localizada [EBS-loc]).

#### combinação de milia, cicatrização e unhas distróficas (comum)

- Embora todos os principais tipos e subtipos de EB se sobreponham de modo considerável, essa combinação de sinais é mais sugestiva de EB distrófica (EBD).

#### ausência de milia, cicatrização e unhas distróficas (comum)

- Mais condizente com EBS.[36]

### **tecido de granulação exuberante (comum)**

- Praticamente patognomônico de EB juncional (EBJ) generalizada grave.[36]  
[Fig-1]

### **vesículas herpetiformes (comum)**

- A disposição policíclica ou arqueada de bolhas ou vesículas é patognomônica de EBS generalizada grave.[36]

### **pseudossindactilia (comum)**

- Ocorre com mais frequência em EB distrófica recessiva (especialmente EBDR generalizada grave [EBDR-gen grav]).  
[Fig-3]
- Também pode ocorrer em todos os outros subtipos de EBDR, em EB distrófica dominante (EBDD) e, raramente, até mesmo em EB juncional generalizada intermediária.[37] [38]

### **hipoplasia do esmalte (comum)**

- Observada somente na EB juncional (EBJ) e ocorre em todos os pacientes com EBJ.[39]

### **hiperpigmentação reticulada (comum)**

- Característica da EB simples com pigmentação mosqueada (EBS-PM).

### **distrofia muscular (comum)**

- Associada ao subtipo EB simples com distrofia muscular (EBS-DM). É importante notar que essa complicação pode não se manifestar antes do início da fase adulta em alguns pacientes.

### **estenose ou estreitamento traqueolaríngeo (comum)**

- Ocorre quase exclusivamente na EBJ, com mais frequência na EBJ generalizada grave.[40]

### **doença grave das vias aéreas superiores (comum)**

- Associada aos subtipos generalizados de EBJ e EBJ com síndrome laringo-onico-cutânea.

### **início na segunda ou terceira infância (incomum)**

- Mais indicativo de EB simples, EB simples (EBS) localizada ou EB juncional de início tardio.

### **distribuição inversa (intertriginosa), acral ou centrípeta do envolvimento da pele (incomum)**

- Estas distribuições são raras, mas, quando presentes, são patognomônicas para subtipos específicos de EB: EB distrófica recessiva inversa (EBDR-I); EB juncional inversa (EBJ-I) e EBDR centrípeta (EBDR-Ce).
- Esses padrões geralmente só ficam mais aparentes depois do primeiro ano de vida.
- Os tipos de distribuição têm implicações prognósticas específicas.

### **cardiomiopatia grave (incomum)**

- Relatada em vários pacientes com um subtipo raro associado a mutações no gene KLHL24.[41] [42]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>mapeamento antigênico por imunofluorescência</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado em espécimes de biópsia de pele criopreservados obtidos de uma lesão recém-induzida.</li> <li>Realizado em todos os lactentes com epidermólise bolhosa (EB) nos quais a ausência de história familiar positiva impede a subclassificação exata.</li> <li>Separa a afecção nos principais tipos de EB.</li> <li>Há uma concordância de 97% com microscopia eletrônica de transmissão.</li> <li>As anormalidades antigênicas mais comuns são expressão ausente do colágeno tipo VII, laminina-332, plectina e quindlina-1 em, respectivamente: EB distrófica recessiva generalizada grave (EBDR-gen grav); EB juncional generalizada intermediária (EBJ-gen intermed); EB simples com distrofia muscular (EBS-DM) e síndrome de Kindler.[2]</li> <li>Expressão reduzida do colágeno tipo VII pode ser observada na pele na EB distrófica recessiva generalizada intermediária (EBDR-gen intermed) e EBDR inversa (EBDR-I), enquanto a expressão reduzida da laminina-332 ou do colágeno tipo XVII pode ser observada em EBJ-gen intermed.[2]</li> <li>A coloração granular intraepidérmica de colágeno tipo VII é diagnóstica de EB distrófica com dermólise bolhosa do neonato.[43] [44]</li> </ul>	<b>coloração alterada com anticorpos específicos</b>
<b>microscopia eletrônica de transmissão</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Esse teste pode ser usado, em vez do mapeamento antigênico por imunofluorescência, para diferenciar entre os principais tipos de EB.</li> <li>A semiquantificação de estruturas específicas ajudará na subclassificação dos pacientes com EB.[2] [7]</li> </ul>	<b>a ausência de hemidesmossomos e fibrilas de ancoragem é sugestiva de EB juncional generalizada grave (EBJ-gen grav) e EBDR-gen grav; a presença de depósitos estelares em disposição perinuclear nos ceratinócitos é diagnóstica de EB distrófica com dermólise bolhosa do neonato (EBD-DBN); tonofilamentos agrupados nos ceratinócitos são diagnósticos de EB simples generalizada grave</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>análise mutacional do ácido desoxirribonucleico (DNA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada como exame de rotina na maioria dos laboratórios principalmente para o diagnóstico pré-natal ou para fertilização in vitro pré-implantacional.[2]</li> <li>Como 18 genes foram associados à EB, não é viável e é muito caro, no momento, sequenciar qualquer gene sem primeiro saber, por meio de mapeamento do antígeno por imunofluorescência (MAI) ou microscopia eletrônica, se o paciente tem EBS, EBJ ou EB distrófica (EBD). Atualmente, o sequenciamento completo do exoma permite um diagnóstico rápido e eficiente para pacientes com suspeita de EB, e painéis genéticos para EB são estabelecidos nos departamentos genéticos.[6]</li> </ul>	<b>mutações genéticas detectadas e modo de transmissão identificado</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Hiperkeratose epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As vesículas formadas na primeira infância podem ser semelhantes às de epidermólise bolhosa (EB), embora a pele geralmente não seja muito frágil.</li> <li>A cavidade oral não é envolvida.</li> <li>Em crianças mais velhas, a pele do braço desenvolve espessamento uniforme e escamas característicos, principalmente nas fossas antecubitais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A microscopia eletrônica de transmissão demonstra falta de aderência intraepidérmica de ceratinócitos.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Porfirias congênicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algumas porfirias, assim como alguns tipos de EB, podem estar associadas à formação de vesículas ou bolhas na pele com milia, embora a fragilidade mecânica geralmente esteja ausente.</li> <li>• Em um dos tipos, protoporfiria eritropoiética, uma sensação de ardência ou queimação, principalmente na face, ocorre logo após uma breve (isto é, minutos) exposição à luz solar.</li> <li>• Com o tempo, alterações com aspecto pavimentoso e cicatrização se desenvolvem na face.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Níveis de porfirinas urinárias específicas são elevados em pacientes que têm uma forma congênita de porfiria.</li> </ul>
<b>Ausência de formação completa da pele (aplasia cutis)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactentes com aplasia cutis, na ausência de EB, geralmente têm áreas da pele do couro cabeludo com depressão em forma de cunha.</li> <li>• Vesículas e fragilidade mecânica estão ausentes.</li> <li>• Por outro lado, quando a aplasia cutis ocorre em um paciente com EB (síndrome de Bart), essas lesões geralmente aparecem nos pés, nos tornozelos e nos punhos.[45]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente, não são realizados exames para a diferenciação.</li> <li>• Uma biópsia de pele pode ser realizada para confirmar definitivamente o diagnóstico, mas apenas os achados clínicos geralmente são adequados.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Doenças imunobolhosas (por exemplo, penfigoide, pênfigo, EB adquirida, dermatose linear por imunoglobulina A [IgA])</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raras em neonatos e lactentes.</li> <li>• A maioria dos pacientes não tem fragilidade mecânica clinicamente significativa, nem outros achados cutâneos (milia, distrofia ungueal, cicatrização) que são característicos de EB hereditária.</li> <li>• Outros membros da família geralmente não são afetados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A imunofluorescência direta é positiva em todas as doenças imunobolhosas, com padrões indicativos das doenças específicas.</li> <li>• A pele com penfigoide bolhoso tem imunoglobulina G (IgG) e C3 ao longo da junção dermoepidérmica (JDE).</li> <li>• A dermatose linear por IgA (dermatose bolhosa crônica da infância) tem somente IgA em disposição linear ao longo da JDE.</li> <li>• A EB adquirida tem várias imunoglobulinas e C3 ao longo da JDE.</li> <li>• O pênfigo tem IgG e C3 em um padrão intercelular na epiderme.</li> <li>• O soro desses pacientes contém autoanticorpos específicos que possuem padrões de ligação idênticos na pele humana normal ou no substrato de teste do esôfago de macacos, ou pode ser identificado por testes ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática) específicos que agora estão comercialmente disponíveis.</li> </ul>
<b>Infecções virais congênicas ou adquiridas (varicela, herpes simples)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais comum na forma vesicular que bolhosa.</li> <li>• Não associado a outros achados cutâneos normalmente observados em EB.</li> <li>• A pele não é mecanicamente frágil.</li> <li>• A história materna pode ser positiva para infecção durante a gestação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A preparação de Tzanck do fluido da vesícula demonstra células gigantes multinucleadas.</li> <li>• Alterações citopáticas características são observadas em culturas virais incubadas com fluido da vesícula.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Impetigo bolhoso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incomum na primeira infância.</li> <li>Geralmente, uma erupção bem localizada.</li> <li>Vesículas tensas surgem em pele avermelhada.</li> <li>Os locais típicos incluem a virilha, o tronco e o umbigo.</li> <li>As lesões rompidas são cobertas por uma crosta cor de mel.</li> <li>A pele não é mecanicamente frágil.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A cultura bacteriana do fluido da vesícula revela <i>Staphylococcus aureus</i>.</li> </ul>
<b>Síndrome da pele escaldada estafilocócica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocorre em lactentes e crianças pequenas.</li> <li>Geralmente adjacente a um local de infecção cutânea, como meato acústico externo ou narinas.</li> <li>As erosões surgem na pele avermelhada, principalmente no rosto e na parte superior do tórax.</li> <li>A ausência de vesículas é notória.</li> <li>A pele ao redor parece escaldada e a superfície pode ser facilmente descamada com uma leve tração lateral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia de pele revela clivagem superficial logo abaixo do nível do estrato córneo.</li> <li>É possível fazer a cultura de <i>S aureus</i> na pele adjacente infectada.</li> </ul>
<b>Mastocitose bolhosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bolhas ou vesículas tensas e localizadas surgem na pele aparentemente normal ou em placas dérmicas firmes ou nódulos.</li> <li>Ocasionalmente, as lesões podem ser induzidas ao esfregar levemente a pele (sinal de Darier).</li> <li>Milia está ausente.</li> <li>As lesões geralmente são pruriginosas.</li> <li>A história familiar é negativa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia de pele revela coleções densas de mastócitos na derme, bem como na cavidade vesicular.</li> </ul>
<b>Outras genodermatoses (por exemplo, paquioníquia congênita, síndrome de Hay-Wells, acrodermatite enteropática, ictiose bolhosa de Siemens e incontinência pigmentar)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muito raramente, essas doenças podem se manifestar com vesículas ou bolhas.</li> <li>No entanto, cada uma delas tem outros achados clínicos que permitem diferenciá-las rapidamente de EB hereditária.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cada uma dessas entidades tem achados de diferenciação na biópsia de pele.</li> <li>Níveis baixos de zinco sérico são característicos de acrodermatite enteropática.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Líquen plano</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As lesões cutâneas não bolhosas em pacientes com 2 subtipos raros de EB distrófica (EB distrófica pré-tibial [EBD]; EBD pruriginosa) podem se assemelhar às lesões do líquen plano (pápulas ou pequenas placas violáceas).</li> <li>Manchas bucais brancas (estrias de Wickham) típicas de líquen plano, não de EB.</li> <li>Os pacientes com líquen plano geralmente apresentam alterações na unha associadas (pterígio).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia de pele revela características histológicas de rotina distintas, incluindo infiltrado em forma de banda (liquenoide) dos linfócitos ao longo da JDE, aumento da camada granular na epiderme e hiperplasia epidérmica serrilhada.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Quarto consenso internacional sobre diagnóstico e subclassificação de epidermólise bolhosa (EB)[2]

Desde 1989, quatro reuniões de consenso internacional sucessivas foram realizadas para atualizar a classificação dos pacientes com EB, com base nos seguintes aspectos: onde, em termos ultraestruturais, as vesículas surgem na pele; fenótipo clínico (cutâneo e extracutâneo); padrão genético de herança e, a partir de junho de 2014, características genotípicas.

Desde o terceiro relatório, diversas novas variantes de EB foram descritas, bem como novos genes causadores. Essas informações agora formam a base de um 4º sistema de classificação revisado que engloba achados moleculares. As reuniões estão em andamento em 2019 para atualizar esse esquema de classificação para incorporar novos genótipos e subtipos clínicos.

Sempre que possível, esses pacientes também foram agrupados com base nas proteínas estruturais anormais de sua pele. Embora exista uma correlação variável entre fenótipo e genótipo em alguns subtipos de EB, o 4º sistema de classificação utilizado atualmente leva em consideração os genes envolvidos, bem como os tipos específicos de mutação presentes, se conhecidos.

O 4º sistema de classificação se baseia em modificações feitas no relatório do 3º consenso internacional sobre diagnóstico e subclassificação de EB.[2] [3] Emprega uma técnica de "casca de cebola" pela qual os pacientes são caracterizados de forma sequencial, quando os dados permitem, por nível ultraestrutural de clivagem da pele, modo de herança, achados clínicos, características de imuno-histoquímica e/ou microscopia eletrônica, proteínas envolvidas e, finalmente, pela análise mutacional.

1. EB simples (EBS). Por definição, todos os indivíduos com EBS têm vesículas na epiderme.

Subtipos basais de EBS

- EBS localizada (EBS-loc; anteriormente denominada Weber-Cockayne)
- EBS generalizada grave (EBS-gen grav; anteriormente denominada EBS de Dowling-Meara)

- EBS generalizada intermediária (EBS-gen intermed; anteriormente denominada EBS de Koebner)
- EBS com distrofia muscular (EBS-DM)
- EBS com pigmentação mosqueada (EBS-PM)
- EBS com atresia pilórica (EBS-AP)
- EBS autossômica recessiva K14 (EBS-AR14)
- EBS tipo Ogna (EBS-Og)
- EBS com eritema migratório circinado (EBS-migr)
- EBS autossômica recessiva – deficiência de BP230 (EBS-AR BP230)
- EBS autossômica recessiva – deficiência de exofilina 5 (EBS-AR exofilina 5).

#### Subtipos suprabasais de EBS

- EBS superficial (EBSS)
- EB acantolítica (EBS-acant)
- EBS com deficiência de placofilina (EBS-placofilina; síndrome de displasia ectodérmica e fragilidade da pele)
- EBS com deficiência de desmoplaquina (EBS-desmoplaquina; síndrome do cabelo lanoso e fragilidade da pele)
- EBS com deficiência de placoglobina (EBS-placoglobina; deficiência de placoglobina/ fragilidade da pele)
- Síndromes de descamação da pele acral (SDPA).

#### 2. EB juncional (EBJ). Todos os pacientes têm vesículas na lâmina lúcida da junção dermoepidérmica (JDE).

- EBJ generalizada grave (EBJ-gen grav; anteriormente denominada EBJ de Herlitz)
- EBJ generalizada intermediária (EBJ-gen intermed; anteriormente denominada não Herlitz, EBJ generalizada ou EB atrófica generalizada benigna [EBBAG])
- EBJ localizada (EBJ-loc)
- EBJ inversa (EBJ-inv ou EBJ-I)
- EBJ com atresia pilórica (EBJ-AP)
- EBJ de início tardio (EBJ-It)
- EBJ com envolvimento respiratório e renal (EBJ-RR)
- EBJ, síndrome laringo-onico-cutânea (EBJ-LOC; anteriormente denominada síndrome de Shabbir).

#### 3. EB distrófica (EBD). Todos os pacientes com EBD têm vesículas abaixo da lâmina densa da JDE.

##### EB distrófica dominante (EBDD)

- EBDD generalizada (EBDD-gen; anteriormente denominada subtipo Cockayne-Touraine e subtipo Pasini)
- EBDD localizada (EBDD-loc)
- EBDD dermólise bolhosa do neonato (EBDD-DBN)
- EBDD pruriginosa (EBDD-Pr)
- EBDD pré-tibial (EBDD-Pt)
- EBDD acral (EBDD-ac)
- EBDD, apenas nas unhas (EBDD-unhas)

##### EB distrófica recessiva (EBDR)

- EBDR generalizada grave (EBDR-gen grav; anteriormente denominada EBDR de Hallopeau-Siemens)

- EBDR generalizada intermediária (EBDR-gen intermed; anteriormente denominada EBDR generalizada outra)
- EBDR inversa (EBDR-inv ou EDBR-I)
- EBDR, dermólise bolhosa do neonato (EBDR-DBN)
- EBDR acral (EBDR-ac)
- EBDR pruriginosa (EBDR-pr)
- EBDR centrípeta (EBDR-ce).

4. Síndrome de Kindler (doença mecanobolhosa hereditária com fotossensibilidade e poiquilodermia associadas, com vários níveis de clivagem abaixo, acima e/ou na JDE).

## Tipo indeterminado

Em neonatos e alguns lactentes, não existem achados clínicos suficientes para permitir a determinação exata dos subtipos específicos de EB (por exemplo, um neonato com EB juncional [EBJ] confirmada). Os lactentes são temporariamente classificados como tendo formas indeterminadas de EB (por exemplo, EBJ indeterminada) e só posteriormente são reclassificados, quando a extensão do envolvimento cutâneo e extracutâneo pode ser melhor avaliada. Essa abordagem conservadora é importante principalmente durante o período neonatal quando, na ausência de outros membros da família afetados com um fenótipo clínico mais característico, qualquer tentativa de subclassificação excessivamente rigorosa pode resultar em fornecimento de informações prognósticas incorretas para os pais da criança.

## Abordagem passo a passo do tratamento

Os objetivos do tratamento de pacientes com epidermólise bolhosa (EB) incluem prevenção de novas lesões, melhora da cicatrização de feridas e prevenção ou correção de complicações cutâneas e extracutâneas. Uma medida importante é evitar tudo que possa resultar em trauma na pele ou outros tecidos com revestimento ou superfície epitelial.

### Curativos para prevenir vesículas e infecção

Curativos com revestimento de proteção limpos são aplicados nas áreas da pele (por exemplo, cotovelos e joelhos) em que pode ocorrer maior quantidade de tração mecânica.

É recomendado limpar diariamente a pele com cuidado, embora antissépticos cirúrgicos sejam desnecessários. Os pacientes com feridas generalizadas graves podem se beneficiar de banhos ocasionais ou compressas embebidas em soluções que contêm cloro diluído (como alvejante doméstico bem diluído).

As feridas abertas são cobertas com curativos esterilizados não aderentes ou levemente aderentes. Todos os curativos são mantidos na pele, cobertos com gaze tubular limpa ou esterilizada, ou algum outro curativo ou tecido flexível sintético. Um relatório do consenso está disponível com um resumo dos diversos curativos que podem ser úteis para o tratamento de EB.[46] A escolha dos curativos deve se basear no subtipo de EB, na extensão da doença e no local da ferida, bem como na frequência, no custo e na disponibilidade de curativos.

### Agente antibacteriano tópico

Alguns especialistas recomendam aplicar primeiro um creme ou uma pomada antibacteriana tópica embaixo do curativo, incluindo aqueles que contêm polimixina B, bacitracina e/ou sulfadiazina de prata, contanto que não haja nenhuma alergia conhecida a algum componente dessas preparações. Ocasionalmente, as feridas são cobertas com curativos impregnados de prata.

### Drenagem estéril de vesículas grandes

As vesículas grandes requerem drenagem estéril para melhorar a cicatrização e diminuir a dor.

### Suplementação nutricional

A ingestão alimentar normal deve ser incentivada. Em crianças gravemente afetadas, especialmente naquelas com EB distrófica recessiva (EBDR) e EB juncional (EBJ), a extensão da atividade da doença oral, esofágica e no intestino delgado pode impedir a ingestão de quantidades adequadas de nutrientes, em especial aqueles contidos em alimentos sólidos. Essas crianças devem receber alimentos moles ou pastosos ricos em nutrientes e, se necessário, devem receber pelo menos suplementação parcial por meio de tubos de gastrostomia. Se houver dificuldade de sucção, devido à presença de vesículas ou erosões dolorosas ao longo do palato, sondas de alimentação modificadas, como aquelas usadas para bebês com fenda palatina, podem ser úteis.

### Tetraciclina

A tetraciclina (ou um derivado, como minociclina) pode ser usada como um possível agente supressor para reduzir a formação de vesículas em pacientes com EB simples (EBS).[47] 1[B]Evidence Deve ser



usada somente em crianças com >8 anos de idade, pois o uso antes dessa idade pode resultar em descoloração permanente do esmalte dos dentes.

## Cloreto de alumínio tópico

Cloreto de alumínio tópico pode ser usado como um adstringente na palma das mãos e/ou na sola dos pés para reduzir a formação de vesículas secundárias à hiperidrose em pessoas com EBS.[48] 2[C]Evidence

## Estilo de vida e atividades

Embora evitar trauma mecânico seja a base da prevenção da formação de vesículas em EB, deve-se incentivar crianças e adultos afetados a adotar um estilo de vida da maneira mais normal possível. Em formas mais leves de EB, algumas atividades esportivas podem inclusive ser praticadas. É fundamental que as crianças se desenvolvam psicologicamente da maneira mais normal possível. Ensino doméstico não é necessário para a maioria das crianças com EB, e as interações sociais com os colegas são extremamente importantes para o bem-estar da criança e dos pais. Muitas ocupações que envolvem atividade física extenuante, incluindo serviço militar, não são uma possibilidade.

## Subtipos de EB que exigem intervenções especiais

Os cuidados diários de crianças e adultos com EB geralmente são fornecidos por pediatras e clínicos, respectivamente. Todas as complicações extracutâneas, incluindo anemia grave, retardo de crescimento ou envolvimento de algum órgão extracutâneo direcionado, devem suscitar intervenção clínica ou cirúrgica imediata. Essas complicações geralmente ocorrem em pacientes com EBS, EBS generalizada grave, EBJ (todos os subtipos) e EBDR (todos os subtipos), e podem ocorrer logo no primeiro ano de vida.[27] [28] A vigilância rigorosa para observar os primeiros sinais de sua presença é importante para o tratamento global dessa doença. Anormalidades dentárias, primárias e secundárias, são características em pacientes com EBJ e EBDR. Todos os pacientes com EBJ desenvolvem hipoplasia do esmalte localizada ou generalizada, caracterizada pela presença de depressões na superfície dos dentes. A não ser que medidas restauradoras sejam tomadas durante a primeira infância, esses dentes desenvolverão cáries progressivas, com eventual perda de dentes.[49] Cáries secundárias e perda prematura de dentes são comuns em pacientes com EBDR e resultam de alterações na remoção de alimentos da cavidade oral, complicada pela alimentação frequente. Microstomia e anquiloglossia também são achados comuns em pacientes com EBJ e EBDR. Problemas psiquiátricos, principalmente depressão, costumam ocorrer em crianças e adultos com formas graves de EB hereditária. O encaminhamento para um psiquiatra é importante para o bem-estar geral desses indivíduos.

## Questões sensíveis ao tempo ou de emergência

Outras complicações podem exigir uma intervenção mais rápida. Infecção sistêmica (geralmente bacteriana) é uma complicação que costuma ser observada somente em neonatos e lactentes. Deve ser tratada imediatamente. Um choro rouco ou qualquer outro sinal de estenose traqueolaríngea precoce (que ocorre principalmente em lactentes com EBJ) exige avaliação imediata de um otorrinolaringologista. Se as vias aéreas superiores estiverem mesmo que parcialmente comprometidas, muitos especialistas em EB recomendam traqueostomia para prevenir a ocorrência posterior de obstrução súbita das vias aéreas e morte. As feridas de longa duração e que não apresentam melhora, ou a presença de nódulos em crianças ou adultos com EBDR ou EBJ, devem passar por uma biópsia de espessura total da pele para descartar a complicação de carcinoma de células escamosas. Se este último for confirmado, a excisão de espessura total abrangente será mandatória.[50]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )		
<b>suspeita de estenose ou obstrução traqueolaríngea</b>		
	1a	traqueostomia
<b>suspeita de infecção sistêmica</b>		
	1a	antibióticos de amplo espectro para cobrir prováveis patógenos ou sensibilidade conhecida

Em curso ( resumo )		
<b>epidermólise bolhosa simples (EBS), EB juncional (EBJ), EB distrófica (EBD), síndrome de Kindler</b>		
	1a	curativos
	adjunto	agente antibacteriano tópico
	mais	drenagem estéril de vesículas grandes
	mais	suplementação nutricional
	mais	recomendação sobre estilo de vida e monitoramento de complicações
■ <b>epidermólise bolhosa simples (EBS)</b>	mais	cloreto de alumínio
	adjunto	tetraciclina

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### suspeita de estenose ou obstrução traqueolaríngea

1a

#### traqueostomia

- » O envolvimento traqueolaríngeo ocorre em até cerca da metade das crianças com epidermólise bolhosa junctional generalizada grave (EBJ-gen grav), e uma porcentagem menor daquelas com outros subtipos de EBJ, durante a primeira infância.[40] 3[A]Evidence
- » Pode ser súbita e, se não for controlada imediatamente, fatal.
- » O risco dessa complicação diminui por volta dos 6 anos de idade.
- » Considerada em qualquer lactente ou criança pequena com EBJ que tenha evidência de envolvimento das vias aéreas superiores (por exemplo, choro rouco).[40] Exige avaliação imediata de um otorrinolaringologista.
- » Se as vias aéreas superiores estiverem mesmo que parcialmente comprometidas, muitos especialistas em EB recomendam traqueostomia para prevenir a ocorrência posterior de obstrução súbita das vias aéreas e morte.
- » A traqueostomia pode ser removida na terceira infância ou no início da fase adulta se não houver recorrência de atividade da doença traqueolaríngea clinicamente significativa.

#### suspeita de infecção sistêmica

1a

#### antibióticos de amplo espectro para cobrir prováveis patógenos ou sensibilidade conhecida

- » Infecção sistêmica (geralmente bacteriana) é uma complicação que costuma ser observada somente em neonatos e lactentes. Deve ser tratada imediatamente. Um antibiótico de amplo espectro deve ser administrado por via intravenosa, com base nos organismos mais provavelmente envolvidos, com alterações posteriores baseadas nos resultados das culturas.

## Agudo

» Sepses ocorre principalmente em crianças mais gravemente afetadas (EB simples generalizada grave; EB juncional generalizada grave e EB distrófica recessiva generalizada grave). Isso pode ocorrer em decorrência de erosões disseminadas na pele e/ou nas superfícies mucosas.

» Pode levar a óbito.[51] 3[A]Evidence

## Em curso

**epidermólise bolhosa simples (EBS), EB juncional (EBJ), EB distrófica (EBD), síndrome de Kindler**

### 1a curativos

- » É necessário colocar curativos estéreis ou limpos nas feridas abertas dos pacientes, seguidos por gaze tubular ou em rolo para proteção. Os tipos de curativo incluem curativos sintéticos não aderentes/semiaderentes, gaze impregnada de vaselina e curativos impregnados de prata.
- » É recomendado limpar diariamente a pele com cuidado. Feridas generalizadas graves podem se beneficiar de banhos ocasionais ou compressas embebidas em soluções que contêm cloro diluído.
- » Para prevenir a formação de vesículas, curativos com revestimento de proteção limpos são aplicados nas áreas da pele (por exemplo, cotovelos e joelhos) em que pode ocorrer maior quantidade de tração mecânica.
- » Um relatório do consenso está disponível com um resumo dos diversos curativos que podem ser úteis para o tratamento de EB.[46] A escolha dos curativos deve se basear no subtipo de EB, na extensão da doença e no local da ferida, bem como na frequência, no custo e na disponibilidade de curativos.

### adjunto agente antibacteriano tópico

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **bacitracina/neomicina/polimixina B tópica:** aplicar na(s) área(s) afetada(s) em cada troca de curativo

**OU**

## Em curso

» **bacitracina de uso tópico:** (5000 unidades/g) aplicar na(s) área(s) afetada(s) em cada troca de curativo

**Opções secundárias**

» **sulfadiazina de prata de uso tópico:** (1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) em cada troca de curativo

**Opções terciárias**

» **mupirocina tópica:** (2%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) em cada troca de curativo

» As feridas da pele se epitelizam melhor se forem cobertas com uma pomada para produzir um ambiente úmido e ligeiramente anaeróbio.

» Aplicar uma pomada antibiótica tópica leve na superfície dessas feridas tem sido recomendado como rotina, a não ser que o paciente seja alérgico a  $\geq 1$  de seus componentes.

» Produtos que contêm polimixina ou bacitracina são a opção preferida.

» Ocasionalmente, as feridas são cobertas com curativos impregnados de prata.

» A sulfadiazina de prata pode ser usada nas feridas que estão superficialmente infectadas por bactérias Gram-positivas, apesar da cobertura da ferida com outros agentes.

» A pomada de mupirocina é usada somente em feridas sem boa resposta clínica que estão infectadas por *Staphylococcus aureus* confirmado por cultura e que não requerem antibioticoterapia sistêmica. O uso disseminado crônico pode predispor ao supercrescimento por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

**mais drenagem estéril de vesículas grandes**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As vesículas grandes requerem drenagem estéril para melhorar a cicatrização e diminuir a dor.

**mais suplementação nutricional**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A suplementação nutricional consiste em suplementos líquidos enriquecidos com

## Em curso

proteínas e carboidratos e polivitamínicos com zinco, selênio, carnitina e ferro.

» A alimentação por tubos de gastrostomia pode ser útil para melhorar a ingestão nutricional em crianças gravemente afetadas que não conseguem ingerir quantidades suficientes de nutrientes oralmente (especialmente aquelas com EB distrófica recessiva [EBDR] e EBJ).<sup>[52]</sup>  
3[A]Evidence

» A dificuldade de sucção, devido à presença de vesículas ou erosões dolorosas ao longo do palato, pode ser tratada com o uso de sondas de alimentação modificadas.

### mais **recomendação sobre estilo de vida e monitoramento de complicações**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Embora evitar trauma mecânico seja a base da prevenção da formação de vesículas em EB, deve-se incentivar crianças e adultos afetados a adotar um estilo de vida da maneira mais normal possível.

» Em formas mais leves de EB, algumas atividades esportivas podem inclusive ser praticadas. É fundamental que as crianças se desenvolvam psicologicamente da maneira mais normal possível.

» Ensino doméstico não é necessário para a maioria das crianças com EB, e as interações sociais com os colegas são extremamente importantes para o bem-estar da criança e dos pais. Muitas ocupações que envolvem atividade física extenuante, incluindo serviço militar, não são uma possibilidade.

» Os cuidados diários de crianças e adultos com EB geralmente são fornecidos por pediatras e clínicos, respectivamente. Todas as complicações extracutâneas, incluindo anemia grave, retardo de crescimento ou envolvimento de algum órgão extracutâneo direcionado, devem suscitar intervenção clínica ou cirúrgica imediata.

### mais **cloreto de alumínio**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **cloreto de alumínio tópico:** (20%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia conforme tolerado

### ■ **epidermólise bolhosa simples (EBS)**

## Em curso

» Cloreto de alumínio tópico pode ser usado como um adstringente na palma das mãos e/ou na sola dos pés para reduzir a formação de vesículas secundárias à hiperidrose.[48] 2[C]Evidence

» Descontinuado caso se desenvolva ressecamento excessivo.

## adjunto

**tetraciclina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **tetraciclina**: 250-500 mg por via oral duas vezes ao dia

» Tetraciclina podem ser usadas como um possível agente supressor para reduzir a formação de vesículas.[47] 1[B]Evidence Até 4 meses de terapia podem ser necessários para determinar a potencial eficácia.

» Devem ser usadas somente em crianças com >8 anos de idade, pois o uso antes dessa idade pode resultar em descoloração permanente do esmalte dos dentes. No entanto, no Reino Unido, foram aprovadas para crianças com ≥12 anos de idade.



## Novidades

### Timosina beta 4

Em estudos com animais, a timosina beta 4, uma proteína de baixo peso molecular, parece melhorar a cicatrização de feridas epiteliais quando aplicada diretamente na superfície da ferida. Isso é possível, em parte, pela up-regulation de  $\geq 1$  proteína de matriz extracelular, principalmente laminina-332.[55] Os resultados de um ensaio clínico duplo-cego multicêntrico realizado em pacientes com epidermólise bolhosa juncional (EBJ) e EB distrófica recessiva (EBDR) para determinar a segurança e a eficácia de três diferentes concentrações de timosina beta 4 ainda não foram publicados. No entanto, está sendo considerado um ensaio clínico de fase 2 com um número maior de pacientes e uma concentração desse medicamento.

### Terapia gênica ex vivo

Uma tentativa de comprovação precoce de terapia gênica para EB juncional generalizada intermediária foi relatada na Itália. Um paciente transplantado com um pequeno explante de ceratinócito autólogo gerado em cultura com correção do gene da laminina-332 permaneceu livre de vesículas no local do enxerto de pele artificial por muitos anos.[56] Uma criança de sete anos com EJB generalizada foi tratada com sucesso similar com ceratinócito autólogo com correção do gene da laminina-332 em terapia ex vivo em grandes áreas de superfície.[57] Um ensaio clínico de fase 1 que utiliza uma abordagem ex vivo similar está em andamento com um pequeno número de pacientes com EBDR generalizada intermediária, usando ceratinócitos corrigidos com o gene do colágeno tipo VII normal e aplicados como enxertos de pele em locais afetados da pele.[58]

### Transplante de células-tronco

Têm sido registrados dados de sete crianças com EBDR inscritas em um ensaio clínico experimental de células-tronco retiradas da medula óssea.[59] Os dados do acompanhamento em curto prazo são promissores, com melhora clínica observada em algumas crianças que receberam esse tratamento. No entanto, ainda é muito cedo para saber se esses benefícios persistirão por períodos maiores. Um desses pacientes morreu um pouco antes de receber o transplante, supostamente devido a complicações da quimioterapia, e uma segunda criança morreu depois do transplante. Com base nesses primeiros resultados, outros ensaios clínicos com células-tronco estão sendo desenvolvidos atualmente em outros lugares. Estudos abrangentes, para incluir modelos de camundongos, também estão em andamento para determinar se outras fontes ou tipos de células-tronco (isto é, mesenquimais, pluripotenciais induzíveis) podem ser usados para transplante nesses pacientes.[60] [61] [62] [63]

### Terapias de proteínas recombinantes e células alogênicas

Dados de diversos modelos de camundongo para EBDR sugerem que talvez seja possível fornecer colágeno tipo VII molecularmente normal, por via intravenosa ou por meio de fibroblastos normais, para que se incorporem na pele desprovida dessa proteína. Se pudesse ser administrado com segurança em humanos, sem riscos de autoimunidade, trombose ou acidente vascular cerebral (AVC), esse tratamento, embora não curativo, teoricamente poderia pelo menos temporariamente restaurar a integridade estrutural dos tecidos afetados, resultando na interrupção da formação de vesículas. Com base nesses dados laboratoriais, um ensaio clínico no qual colágeno tipo VII recombinante seria infundido por via intravenosa em um número limitado de pacientes com EBDR generalizada foi considerado. Outros pacientes com EBDR generalizada estão sendo tratados com injeções intradérmicas de fibroblastos alogênicos humanos em feridas não cicatrizadas na pele, com base em dados preliminares de um número limitado de pacientes que receberam esse tratamento.[64] Vale ressaltar que benefícios semelhantes foram observados em alguns pacientes que recebem somente injeções de soro fisiológico nas feridas, sugerindo que pode haver outros mecanismos que provocaram a melhora nos pacientes tratados com fibroblastos.

### TXA127

TXA127 é uma versão sintética da angiotensina (1-7), um peptídeo que ocorre naturalmente, causa vasodilatação e tem efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antifibróticos.[65] [66] Mostrou resultados

promissores no tratamento da fibrose resultante de fragilidade da pele e feridas crônicas causadas por EB em estudos pré-clínicos. A Food and Drug Administration dos EUA concedeu à TXA127 a designação de doença pediátrica rara para o tratamento da EB distrófica recessiva, e a European Medicines Agency concedeu a ela o estatuto de medicamento órfão para o tratamento da EB.

## Diacereína

A diacereína é um medicamento derivado da antraquinona que demonstrou reduzir a atividade da interleucina-1-beta e outras citocinas pró-inflamatórias na epiderme e na derme em estudos pré-clínicos. Atualmente, a diacereína tópica (pomada a 1%) está sendo analisada no estudo de fase 2 controlado por placebo DELIVERS para o tratamento da EB simples (EBS). Esse estudo avaliará a redução da área de superfície corporal coberta pelas lesões de EBS tratadas, alterações na dor, prurido e mobilidade, além de sua segurança e tolerabilidade.[67] A Food and Drug Administration dos EUA concedeu à diacereína tópica a designação de doença pediátrica rara.

## Ubidecarenona tópica

Até os 55 anos, 90% das pessoas com o subtipo EBDR de Hallopeau-Siemens terão tido pelo menos 1 carcinoma de células escamosas (CCE), e quase 80% terá morrido como resultado do CCE metastático, apesar da ressecção cirúrgica agressiva.[53] A ubidecarenona age sobre o metabolismo desregulado em células cancerígenas, desencadeando a apoptose.[68] Em 2018, a Food and Drug Administration dos EUA concedeu a uma formulação tópica (também conhecida como BPM 31510) a designação de medicamento órfão para o tratamento da EB. Atualmente, há um estudo de fase 1 em andamento para investigar a segurança, eficácia e farmacocinética da ubidecarenona creme a 3% em todos os subtipos de EB.[69]

## Terapias antifibróticas

Várias substâncias químicas mostraram resultados promissores na redução da fibrose em tecidos, inclusive na pele. Como a fibrose dérmica agora é considerada uma característica essencial da fisiopatologia inicial da carcinogênese na pele com EBDR, foram propostos vários ensaios clínicos para testar essa hipótese. Um ensaio multicêntrico que envolve um medicamento cardíaco comum, losartana (um antagonista do receptor de angiotensina II), está em andamento e baseia-se em achados promissores em um modelo com camundongos para essa doença.[70]

## Terapias anticâncer sistêmicas

Vários medicamentos quimioterápicos diferentes, mais recentemente incluindo os inibidores de PD-1, estão sendo explorados como potencial terapia para carcinoma metastático de células escamosas na EBDR generalizada. Até o momento, os dados são limitados, com base em achados de curto prazo em indivíduos ou em um número pequeno de pacientes.

## Recomendações

### Monitoramento

Durante os primeiros 1 a 2 anos de vida, seria prudente que crianças com epidermólise bolhosa (EB) generalizada fossem observadas pelo menos a cada 6 meses por um pediatra ou dermatologista. Todas essas crianças devem ser monitoradas quanto a possível infecção bacteriana e retardo do crescimento pôndero-estatural, especialmente durante o primeiro ano de vida.

Aquelas com EB juncional (EBJ) devem ser monitoradas rigorosamente durante os primeiros 6 anos de vida quanto ao possível envolvimento traqueolaríngeo.

Assim que uma criança com EB distrófica recessiva (EBDR) chega ao início da adolescência, exames de pele do corpo inteiro devem ser realizados, de preferência, anualmente para identificar a existência de um possível carcinoma de células escamosas (CCE) precoce.

Ainda não existem diretrizes estabelecidas com relação à frequência de realização de contagens sanguíneas ou outros exames laboratoriais, ou se os pacientes com EBDR devem ser monitorados quanto a uma possível cardiomiopatia precoce ou insuficiência renal, embora muitos especialistas recomendem exames de rotina neste último caso nos subtipos com risco mais elevado.

### Instruções ao paciente

Os pais devem ser instruídos sobre como manusear, dar banho, fazer curativos estéreis e proteger com segurança e eficiência a pele da criança para minimizar o risco de novas vesículas e infecção secundária. Deve-se reforçar que as vesículas devem ser drenadas de modo estéril para aliviar a dor.

Embora seja importante enfatizar que se deve evitar lesões físicas em excesso na pele (incluindo a manutenção de um ambiente doméstico e escolar fresco e limpo), os pais também devem ser incentivados a permitir que os filhos participem do máximo possível de atividades para que as crianças aprendam a interagir socialmente com os colegas. No entanto, o ensino doméstico pode ser necessário para algumas crianças gravemente afetadas.

A cobertura cuidadosa dos dedos deve ser considerada como parte do tratamento preventivo diário das crianças com risco de formação de membranas. Aconselhamento nutricional deve ser fornecido para otimizar a ingestão e promover o crescimento e o desenvolvimento. Os pais devem ser instruídos sobre sinais sugestivos de complicações sistêmicas precoces, incluindo sepse, doença ou insuficiência renal, comprometimento esofágico ou das vias aéreas superiores e cardiomiopatia, e aconselhados a consultar o médico da criança se tiverem dúvidas.

Todas as crianças com EBDR e >10 anos de idade devem passar por uma consulta com o dermatologista quando houver alguma lesão cutânea que esteja demorando mais que o normal para cicatrizar, e os pais devem ser instruídos sobre o risco de ocorrência de CCE nesse quadro clínico.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>retardo do crescimento pômbero-estatural</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Característica típica entre os pacientes com epidermólise bolhosa juncional generalizada grave (EBJ-gen grav).</p> <p>Pode ser fatal durante a primeira infância.[51] 3[A]Evidence</p>		
<b>anemia</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Anemia multifatorial grave é comum entre os subtipos mais graves de EB, principalmente EBJ-gen grav e EB distrófica recessiva generalizada grave (EBDR-gen grav).[37]</p> <p>Resulta da perda crônica de ferro e outros nutrientes por feridas abertas, bem como da má absorção de nutrientes no trato intestinal.</p> <p>Melhora apenas modesta com suplementação de ferro por via oral ou infusão.</p>		
<b>retardo de crescimento</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Retardo de crescimento moderado a grave é típico entre pacientes com EBJ-gen grav e EBDR-gen grav.[37] 3[A]Evidence</p> <p>Resulta de ingestão e absorção inadequadas de nutrientes.</p> <p>Compensado apenas parcialmente com suplementação nutricional agressiva, incluindo alimentação por gastrostomia.</p> <p>Como alguns lactentes têm dificuldade de sucção, devido a dolorosas vesículas e erosões orais, sondas de alimentação modificadas, como aquelas usadas em lactentes com fenda palatina, podem ser úteis.</p>		
<b>deformidades das mãos e dos pés (pseudossindactilia)</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Praticamente todos os pacientes com EBDR-gen grav e um número menor de pacientes com outros subtipos de EBDR, EB distrófica dominante (EBDD) e EBJ desenvolvem pelo menos deformidades parciais em mitene e membranas interdigitais.[38] 3[A]Evidence [Fig-3]</p> <p>Inicialmente, aparecem nos pés, mas, por fim, também podem envolver gravemente as mãos, causando comprometimento funcional significativo.</p> <p>Degloving cirúrgico de deformidades das mãos (em mitene) pode melhorar a funcionalidade pelo menos temporariamente.[38] 3[A]Evidence</p> <p>No entanto, pode ser necessário repetir a cirurgia em sequência para prevenir a recorrência de uma nova progressão das membranas interdigitais.</p> <p>Membranas interdigitais geralmente não são tratadas.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>carcinoma de células escamosas (CCE)</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>O CCE aparece na pele de pelo menos 90% de todos os pacientes com EB distrófica recessiva generalizada grave por volta dos 50 anos de idade.<a href="#">[53]</a> 3[A]Evidence</p> <p>Frequências mais baixas ocorrem em outros subtipos de EBDR e em EBJ.</p> <p>A ocorrência de vários CCEs primários é o padrão típico observado em pacientes com EBDR generalizada.</p> <p>Embora sejam histologicamente bem diferenciados, esses tumores são bem agressivos.</p> <p>As feridas de longa duração e que não apresentam melhora, ou a presença de nódulos em crianças ou adultos com EBDR ou EBJ, devem passar por uma biópsia de espessura total da pele para descartar a CCE.</p> <p>Se o CCE for confirmado, a excisão de espessura total abrangente será mandatória.<a href="#">[50]</a></p> <p>Apesar da excisão cirúrgica completa aparente, cerca de 80% de todos os pacientes com EBDR generalizada grave acabam morrendo de CCE metastático.</p>		
<b>anormalidades da cavidade oral</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Todos os pacientes com EBJ desenvolvem hipoplasia do esmalte, que resulta de defeitos da laminina-332 nos dentes.<a href="#">[39]</a> 3[A]Evidence</p> <p>Cáries graves ocorrem em seguida, com a perda prematura dos dentes.</p> <p>Os pacientes com EBDR-gen grav desenvolvem vesículas graves e cicatrização na cavidade oral, inclusive na língua.</p> <p>Incapacidade de projetar a língua (anquiloglossia) e diâmetro reduzido da boca (microstomia) são complicações comuns.</p> <p>Cáries graves secundárias podem ocorrer nestes últimos pacientes em decorrência da retenção prolongada de partículas de alimento na cavidade oral.</p> <p>A intervenção odontológica agressiva, iniciada na primeira infância, pode compensar parcialmente a gravidade de algumas dessas complicações.</p>		
<b>depressão</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>A maioria dos pacientes afetados mais gravemente por EB costuma ter depressão moderada a grave em decorrência de sua deficiência.<a href="#">[74]</a> 4[A]Evidence</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>estenose esofágica</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Desenvolve-se precocemente no primeiro ano de vida e, inicialmente, manifesta-se como disfagia intermitente para alimentos sólidos.</p> <p>Praticamente todos os pacientes com EBDR-gen grav e a maioria dos pacientes com algum outro subtipo grave de EB terão essa complicação.<a href="#">[52]</a> <a href="#">3[A]Evidence</a></p> <p>Pode ser tratada, quando sintomática, com dilatação esofágica.</p> <p>Se não tratada, prejudica a ingestão de nutrientes, principalmente alimentos sólidos.</p> <p>Raramente associada à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).<a href="#">3[A]Evidence</a></p>		
<b>insuficiência renal crônica (IRC)</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Embora a frequência real de IRC em EB seja desconhecida, o risco cumulativo vitalício de morte por IRC em EBDR-gen grav é de aproximadamente 12%.<a href="#">[71]</a> <a href="#">3[A]Evidence</a></p> <p>A IRC costuma se desenvolver em decorrência de glomerulonefrite (supostamente pós-estreptocócica) ou amiloidose renal.</p> <p>A diálise tem sido usada em alguns pacientes.</p>		
<b>erosões ou cicatrizes corneanas</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Erosões corneanas dolorosas ocorrem em um subgrupo de pacientes com EBJ e EBDR.</p> <p>A frequência de cicatrização é muito mais baixa.<a href="#">[54]</a> <a href="#">3[A]Evidence</a></p>		
<b>distrofia muscular</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Observadas em associação com um subtipo raro de EB simples (EBS com distrofia muscular [EBS-DM]).</p> <p>Podem ser leves ou graves e podem ser de início tardio.</p>		
<b>cardiomiopatia dilatada</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Alguns pacientes com EBDR-gen grav correm o risco de evoluir para cardiomiopatia dilatada.<a href="#">[72]</a> <a href="#">[73]</a></p> <p>Embora a causa ainda seja controversa, ela pode resultar de deficiência de carnitina.</p> <p>Outro fator contribuinte parece ser IRC. Essa complicação pode ser fatal.</p> <p>Foi observada cardiomiopatia grave em vários pacientes com um subtipo raro associado a mutações no gene KLHL24.<a href="#">[41]</a> <a href="#">[42]</a></p>		
<b>atresia pilórica</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Algumas crianças com EBJ têm atresia pilórica congênita.<a href="#">[75]</a></p> <p>Isso pode ser reparado com cirurgia.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>glomerulonefrite</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Uma complicação rara de EBDR, especialmente naqueles com EBDR-gen grav.</p> <p>Embora não confirmado, provavelmente resulta de infecções crônicas da pele por estreptococos.</p> <p>Essa afecção pode causar IRC.[71]</p>		
<b>amiloidose renal</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Uma complicação conhecida da EBDR-gen grav e pode causar IRC.[71]</p>		
<b>estenose uretral</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Estenoses uretrais dolorosas podem surgir nos subtipos mais graves de EB em decorrência da formação de repetidas vesículas em torno do meato uretral.[76]</p> <p>A maioria pode ser tratada com dilatações repetidas, mas alguns pacientes tiveram as estenoses agravadas devido a essas manipulações cirúrgicas. Se forem graves, as estenoses uretrais crônicas devem ser tratadas, pois sua presença tem sido atribuída ao desenvolvimento de hidroureter, hidronefrose e, posteriormente, doença renal crônica em alguns pacientes.</p>		
<b>osteoporose</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Sabe-se que a osteoporose ocorre em pacientes com subtipos generalizados de EBDR. É promovida, em parte, por imobilização crônica ou atividade física reduzida e pode ser associada a fraturas patológicas e dor nos ossos.</p>		

## Prognóstico

Como não há uma cura definitiva para epidermólise bolhosa (EB) hereditária, todo tratamento tem o objetivo de melhorar a funcionalidade e o bem-estar do paciente. O prognóstico para a maioria dos pacientes com EB simples (EBS) é excelente, com exceção da EBS generalizada grave, na qual a mortalidade infantil precoce é um risco. Além disso, os pacientes com EBS com distrofia muscular (EBS-DM) podem desenvolver distrofia muscular progressiva com o aumento da idade, e aqueles com um subtipo raro associado a mutações no gene KLHL24 podem desenvolver cardiomiopatia que representa risco de vida na infância.

O prognóstico para EB juncional (EBJ), principalmente EBJ generalizada grave, não é bom, com cerca de metade de todas as crianças morrendo até 1 ano de idade e alguns poucos chegando aos 25 anos de idade.[51]

O prognóstico da EB distrófica dominante (EBDD) é semelhante ao da EBS, embora cicatrização, deformidade e formação de vesículas estejam presentes pela vida inteira. Entre os subtipos de EB distrófica recessiva (EBDR), o pior prognóstico é observado na EBDR generalizada grave (EBDR-gen grav). Entre os pacientes com EB distrófica recessiva de Hallopeau-Siemens, existe um risco cumulativo vitalício



de aproximadamente 12% de morte devido à insuficiência renal crônica até os 35 anos de idade.[71] O carcinoma de células escamosas (CCE) é a principal preocupação em adultos com EBDR generalizada grave e, em menor grau, em pacientes com outros subtipos de EBDR e EBJ (especialmente aqueles com EBJ generalizada intermediária), aparecendo precocemente por volta dos 12 anos de idade. Por volta dos 50 anos de idade, praticamente 90% terão desenvolvido pelo menos um CCE. Entre eles, aproximadamente 87% terão morrido, como resultado direto de CCE metastático, que não apresenta resposta clínica para a radioterapia e/ou quimioterapia.[53]

O prognóstico para a maioria dos pacientes com síndrome de Kindler é bom.

## Diretrizes de diagnóstico

### Internacional

#### Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification

**Publicado por:** Fourth International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of Epidermolysis Bullosa

**Última publicação em:** 2014

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Providing care for patients with skin conditions: guidance and resources for commissioners

**Publicado por:** NHS Dermatology Care Closer to Home Group

**Última publicação em:** 2008

## Nível de evidência

1. Formação de vesículas: há evidências de qualidade moderada de que a tetraciclina oral é eficaz na supressão do desenvolvimento de vesículas.[\[47\]](#)  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Formação de vesículas: há evidências de baixa qualidade de que o hexaidrato de cloreto de alumínio tópico, usado como um adstringente na palma das mãos e/ou na sola dos pés, reduz a formação de vesículas secundárias à hiperidrose em pessoas com epidermólise bolhosa simples (EBS).[\[48\]](#)  
**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
3. Complicações de epidermólise bolhosa (EB): há evidências de alta qualidade de que a EB está associada a uma variedade de complicações que afetam as mãos e os pés, o trato respiratório superior, o olho externo, os rins, os dentes e a cavidade oral, os tecidos moles e o trato gastrointestinal, com aumento do risco de retardo de crescimento, câncer e morte prematura.[\[38\]](#) [\[39\]](#) [\[40\]](#) [\[51\]](#) [\[52\]](#) [\[53\]](#) [\[54\]](#)  
**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
4. Epidermólise bolhosa (EB) e depressão: há evidências de alta qualidade de que existe uma associação entre a EB grave e a presença de depressão.[\[74\]](#)  
**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

## Artigos principais

- Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol. 2014;70:1103-1126. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. Am Acad Derm. 2008;58:931-950. [Resumo](#)

## Referências

1. Fine J-D, Burge SM. Genetic blistering diseases. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, et al, eds. Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010: 39.1-39.37.
2. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol. 2014;70:1103-1126. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. Am Acad Derm. 2008;58:931-950. [Resumo](#)
4. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al. The epidemiology of inherited EB: findings within American, Canadian, and European study populations. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, et al, eds. Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1999:101-113.
5. Pfendner E, Uitto J, Fine JD. Epidermolysis bullosa carrier frequencies in the US population. J Invest Dermatol. 2001;116:483-484. [Resumo](#)
6. Kiritsi D, Nyström A. Recent advances in understanding and managing epidermolysis bullosa. F1000Res. 2018 Jul 17;7: F1000 Faculty Rev-1097. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol. 2000;42:1051-1066. [Resumo](#)
8. McGrath JA, McMillan JR, Shemano CS, et al. Mutations in the plakophilin 1 gene result in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. Nat Genet. 1997;17:240-244. [Resumo](#)
9. Jonkman MF, Pasmooij AM, Pasmans SG, et al. Loss of desmoplakin tail causes lethal acantholytic epidermolysis bullosa. Am J Hum Genet. 2005;77:653-660. [Texto completo](#) [Resumo](#)

10. Kiritsi D, Cosgarea I, Franzke CW, et al. Acral peeling skin syndrome with TGM5 gene mutations may resemble epidermolysis bullosa simplex in young individuals. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1741-1746. [Resumo](#)
11. Kronic AL, Stone KL, Simpson MA, et al. Acral peeling skin syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation in the CSTA gene encoding cystatin A. [Resumo](#)
12. Fine JD, Johnson L, Wright T. Epidermolysis bullosa simplex superficialis: a new variant of epidermolysis bullosa characterized by subcorneal skin cleavage mimicking peeling skin syndrome. *Arch Dermatol.* 1989;125:633-638. [Resumo](#)
13. Lin Z, Li S, Feng C, et al. Stabilizing mutations of KLHL24 ubiquitin ligase cause loss of keratin 14 and human skin fragility. *Nat Genet.* 2016 Oct 31;48(12):1508-1516. [Resumo](#)
14. He Y, Maier K, Leppert J, et al. Monoallelic Mutations in the Translation Initiation Codon of KLHL24 Cause Skin Fragility. *Am J Hum Genet.* 2016 Nov 23;99(6):1395-1404. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Fuchs EV. The molecular biology of epidermolysis bullosa simplex. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, et al, eds. *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry.* Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1999:280-299.
16. Groves RW, Liu L, Dopping-Hepenstal P, et al. A homozygous nonsense mutation within the dystonin gene coding for the coiled-coil domain of the epithelial isoform of BPAG1 underlies a new subtype of autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1551-1557. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Uttam J, Hutton E, Coulombe PA, et al. The genetic basis of epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:9079-9084. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Uitto J, Pulkkinen L, Smith FJ, et al. Plectin and human genetic disorders of the skin and muscle. *Exp Dermatol.* 1996;5:237-246. [Resumo](#)
19. Koss-Harnes D, Høyheim B, Anton-Lamprecht I, et al. A site-specific plectin mutation causes dominant epidermolysis bullosa simplex Ogna: two identical de novo mutations. *J Invest Dermatol.* 2002;118:87-93. [Resumo](#)
20. McLean WH, Pulkkinen L, Smith FJ, et al. Loss of plectin causes epidermolysis bullosa with muscular dystrophy: cDNA cloning and genomic organization. *Genes Dev.* 1996;10:1724-1735. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Vidal F, Aberdam D, Miquel C, et al. Integrin b4 mutations associated with junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Nat Genet.* 1995;10:229-234. [Resumo](#)
22. Shimizu H, Suzumori K, Hatta N, et al. Absence of detectable alpha 6 integrin in pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome. Application for prenatal diagnosis in a family at risk for recurrence. *Arch Dermatol.* 1996;132:919-925. [Resumo](#)

23. Pfindner E, Uitto J. Plectin gene mutations can cause epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Invest Dermatol.* 2005;124:111-115. [Resumo](#)
24. Varki R, Sadowski S, Pfindner E, et al. Epidermolysis bullosa. I. Molecular genetics of the junctional and hemidesmosomal variants. *J Med Genet.* 2006;43:641-652. [Resumo](#)
25. Varki R, Sadowski S, Uitto J, et al. Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype/genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J Med Genet.* 2007;44:181-192. [Resumo](#)
26. Siegel DH, Ashton GH, Penagos HG, et al. Loss of kindlin-1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin-extracellular-matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome. *Am J Hum Genet.* 2003;73:174-187. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Fine JD, Mellerio J. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:387-402. [Resumo](#)
28. Fine JD, Mellerio J. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:367-384. [Resumo](#)
29. Bauer EA. Collagenase in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Ann NY Acad Sci.* 1985;460:311-320. [Resumo](#)
30. Ortiz-Urda S, Garcia J, Green CL, et al. Type VII collagen is required for Ras-driven human epidermal tumorigenesis. *Science.* 2005;307:1773-1776. [Resumo](#)
31. Pourreyron C, Cox G, Mao X, et al. Patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa develop squamous-cell carcinoma regardless of type VII collagen expression. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2438-2444. [Resumo](#)
32. Purdie KJ, Pourreyron C, Fassihi H, et al. No evidence that human papillomavirus is responsible for the aggressive nature of recessive dystrophic epidermolysis bullosa-associated squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2010;130:2853-2855. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Hashimoto K, Matsumoto M, Iacobelli D. Transient bullous dermolysis of the newborn. *Arch Dermatol.* 1985;121:1429-1438. [Resumo](#)
34. Fine JD, Osment LS, Gay S. Dystrophic epidermolysis bullosa. A new variant characterized by progressive symmetrical centripetal involvement with scarring. *Arch Dermatol.* 1985;121:1014-1017. [Resumo](#)
35. Fine JD, Smith LT. Non-molecular diagnostic testing of inherited epidermolysis bullosa: current techniques, major findings, and relative sensitivity and specificity. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, et al, eds. *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry.* Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1999:48-78.
36. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al. Cutaneous and skin-associated musculoskeletal manifestations of inherited EB: the National Epidermolysis Bullosa Registry experience. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, et al, eds. *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory*

- advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1999:114-146.
37. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al. Extracutaneous features of inherited EB: the National Epidermolysis Bullosa Registry experience. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, et al, eds. Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1999:147-174.
  38. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Pseudosyndactyly and musculoskeletal contractures in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry, 1986-2002. J Hand Surg (Br). 2005;30:14-22. [Resumo](#)
  39. Wright JT, Fine JD, Johnson L. Hereditary epidermolysis bullosa: oral manifestations and dental management. Pediatr Dent. 1993;15:242-248. [Resumo](#)
  40. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Tracheolaryngeal complications of inherited epidermolysis bullosa. Laryngoscope. 2007;117:1652-1660. [Resumo](#)
  41. Bolling MC, Jonkman MF. KLHL24: Beyond skin fragility. J Invest Dermatol. 2019 Jan;139(1):22-4. [Resumo](#)
  42. Yenamandra VK, van den Akker PC, Lemmink HH, et al. Cardiomyopathy in patients with epidermolysis bullosa simplex with mutations in KLHL24. Br J Dermatol. 2018 Aug 14;179(5):1181-1183. [Texto completo](#) [Resumo](#)
  43. Fine JD, Horiguchi Y, Stein DH, et al. Intraepidermal type VII collagen. Evidence for abnormal intracytoplasmic processing of a major basement protein in rare patients with dominant and possibly localized recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol. 1990;22:188-195. [Resumo](#)
  44. Fine JD, Johnson LB, Cronce D, et al. Intracytoplasmic retention of type VII collagen and dominant dystrophic epidermolysis bullosa: reversal of defect following cessation of or marked improvement in disease activity. J Invest Dermatol. 1993;101:232-236. [Resumo](#)
  45. Bart BJ, Gorlin RJ, Anderson VE, et al. Congenital localized absence of skin and associated abnormalities resembling epidermolysis bullosa. A new syndrome. Arch Dermatol. 1966;93:296-304. [Resumo](#)
  46. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol. 2012;67:904-917. [Texto completo](#) [Resumo](#)
  47. Weiner M, Stein A, Cash S, et al. Tetracycline and epidermolysis bullosa simplex: a double-blind, placebo-controlled, crossover randomized clinical trial. Br J Dermatol. 2004;150:613-614. [Resumo](#)
  48. Younger IR, Priestley GC, Tidman MJ. Aluminum chloride hexahydrate and blistering in epidermolysis bullosa simplex. J Am Acad Dermatol. 1990;23:930-931. [Resumo](#)



49. Atar M, Körperich EJ. Systemic disorders and their influence on the development of dental hard tissues: a literature review. J Dent. 2010;38:296-306. [Resumo](#)
50. Mellerio JE, Robertson SJ, Bernardis C, et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. Br J Dermatol. 2016;174:56-67. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. J Pediatr. 2008;152:276-280. [Resumo](#)
52. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;46:147-158. [Resumo](#)
53. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Inherited epidermolysis bullosa (EB) and the risk of life-threatening skin-derived cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. J Am Acad Dermatol. 2009;60:203-211. [Resumo](#)
54. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Am J Ophthalmol. 2004;138:254-262. [Resumo](#)
55. Fine JD. Epidermolysis bullosa: a genetic disease of altered cell adhesion and wound healing, and the possible clinical utility of topically applied thymosin beta4. Ann NY Acad Sci. 2007;1112:396-406. [Resumo](#)
56. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. Nat Med. 2006;12:1397-1402. [Resumo](#)
57. Hirsch T, Rothoef T, Teig N, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. Nature. 2017 Nov 8;551(7680):327-332. [Resumo](#)
58. ClinicalTrials.gov. Clinical trial NCT01263379. Gene transfer for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. October 2010. [Texto completo](#)
59. Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. N Engl J Med. 2010;363:629-639. [Resumo](#)
60. Uitto J. Regenerative medicine for skin diseases: iPS cells to the rescue. J Invest Dermatol. 2011;131:812-814. [Resumo](#)
61. Tolar J, Xia L, Riddle MJ, et al. Induced pluripotent stem cells from individuals with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol. 2011;131:848-856. [Resumo](#)
62. Petrova A, Ilic D, McGrath JA. Stem cell therapies for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol. 2010;163:1149-1156. [Resumo](#)
63. Itoh M, Kiuri M, Cairo MS, et al. Generation of keratinocytes from normal and recessive dystrophic epidermolysis bullosa-induced pluripotent stem cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108:8797-8802. [Texto completo](#) [Resumo](#)

64. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa: recent basic and clinical advances. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22:453-458. [Resumo](#)
65. El-Hashim AZ, Renno WM, Raghupathy R, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits allergic inflammation, via the MAS1 receptor, through suppression of ERK1/2- and NF-κB-dependent pathways. *Br J Pharmacol*. 2012 Jul;166(6):1964-76. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Benter IF, Yousif MH, Dhaunsi GS, et al. Angiotensin-(1-7) prevents activation of NADPH oxidase and renal vascular dysfunction in diabetic hypertensive rats. *Am J Nephrol*. 2007 Sep 20;28(1):25-33. [Resumo](#)
67. ClinicalTrials.gov. Clinical trial NCT03154333. Safety and efficacy of diacerein 1% ointment topical formulation compared to placebo for subjects with epidermolysis bullosa simplex (EBS). Oct 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
68. Nastke M-D, Gaur N, Dowal L, et al. Abstract 1680: BPM31510, an anti-cancer agent selectively causes activation and proliferation of T cells, demonstrating potential utility in an immune-oncology setting [abstract]. *Cancer Res* 2017 Jul 1;77(13) 1680. [Texto completo](#)
69. ClinicalTrials.gov. Clinical trial NCT02793960. Topical BPM31510 3.0% Cream in Patients With Epidermolysis Bullosa. Jan 2019 [internet publication]. [Texto completo](#)
70. EU Clinical Trials Register. Clinical trial 2015-003670-32. A dual-center prospective phase I/II trial to establish safety, tolerability and to obtain first data on efficacy of losartan in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB). Aug 2017. [Texto completo](#)
71. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Inherited epidermolysis bullosa and the risk of death from renal disease: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:651-660. [Resumo](#)
72. Melville C, Atherton D, Burch M, et al. Fatal cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 1996;135:603-606. [Resumo](#)
73. Fine JD, Hall M, Weiner M, et al. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2008;159:677-682. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Impact of inherited epidermolysis bullosa on parental interpersonal relationships, marital status, and family size. *Br J Dermatol*. 2005;152:1009-1014. [Resumo](#)
75. Berger TG, Detlefs RL, Donatucci CF. Junctional epidermolysis bullosa, pyloric atresia, and genitourinary disease. *Pediatr Dermatol*. 1986;3:130-134. [Resumo](#)
76. Fine JD, Johnson B, Weiner M, et al. Genitourinary complications of inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry and review of the literature. *J Urol*. 2004;172:2040-2044. [Resumo](#)

## Imagens



*Figura 1: Contrações axilares e tecido de granulação em uma criança com epidermólise bolhosa juncional generalizada grave (EBJ-gen grav)*

*Do acervo de J.D. Fine, MD*



*Figura 2: Extensa formação de vesículas na perna, nos pés e nas mãos de um lactente com EB simples generalizada grave (EBS-gen grav)*

*Do acervo de J.D. Fine, MD*



*Figura 3: Deformidades nas mãos, cicatrização extensa de punhos e pernas em uma criança com EB distrófica recessiva generalizada grave (EBDR-gen grav)*

*Do acervo de J.D. Fine, MD*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 13, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Jo-David Fine, MD, MPH, FRCP**

---

Professor of Dermatology and Pediatrics

Vanderbilt University School of Medicine, Head, National Epidermolysis Bullosa Registry, Nashville, TN

DIVULGAÇÕES: J-DF is an author of a number of references cited in this topic.

### // Colegas revisores:

#### **Helmut Hintner, MD**

---

Professor and Chair

Department of Dermatology, Paracelsus Private Medical School, Salzburg, Austria

DIVULGAÇÕES: HH is an author of a reference cited in this topic.

#### **Nanette Silverberg, MD**

---

Clinical Professor of Dermatology

Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York City, NY

DIVULGAÇÕES: NS declares that she has no competing interests.