



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)

CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

ALUNO:

JOÃO VICTOR DE ARAÚJO SANTOS

ORIENTADORA:

DRA. CARLA CHRISTINA DE LIMA PEREIRA

JOAO PESSOA – PB

SETEMBRO – 2013

**EPIDERMÓLISE BOLHOSA – COMPLICAÇÕES NA SUPERFÍCIE OCULAR:
RELATO DE CASO**

***EPIDERMOLYSIS BULLOSA – COMPLICATIONS IN OCULAR SURFACE:
CASE REPORT***

Autores: SANTOS, J. V. A.¹, PEREIRA, C. C. L.²,

1: Graduando em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba.

2: Médica oftalmologista do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) e preceptora da Residência Médica em Oftalmologia do Centro de Referência Oftalmológica (CEROF) da Paraíba.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Lauro Wanderley vinculado à Universidade Federal da Paraíba

RESUMO

As epidermólises bolhosas são dermatoses bolhosas congênitas que levam à formação de bolhas espontaneamente ou após trauma. São reconhecidos três grupos da doença, de acordo com o Segundo Consenso Internacional: simples, juncional e distrófica. Nas formas distróficas, o defeito genético deve-se à mutação no gene COL7A1, responsável pela codificação do colágeno VII, principal constituinte das fibrilas de ancoragem, que participam da aderência da lâmina densa à derme.

O diagnóstico é baseado na história clínica e nos achados histopatológicos. Este trabalho relata um caso de epidermólise bolhosa associado às alterações oftamológicas e tem por objetivo destacar as complicações oculares e tratamento cirúrgico realizado em um paciente portador desta enfermidade, com resultados satisfatórios.

Descritores: Epidermólise bolhosa; Opacidade da córnea, Relatos de casos, Ceratectomia.

ABSTRACT

Epidermolysis bullosa are bullous congenital leading to blistering spontaneously or after trauma. There are three recognized groups of the disease, according to the Second International Consensus: simplex, junctional and dystrophic. In the dystrophic forms, the genetic defect is due to mutations in the COL7A1 gene, responsible for encoding collagen VII, the major constituent of anchoring fibrils, which participate in the adhesion of dense lamina to the dermis.

Diagnosis is based on clinical history and histopathological findings. This study describes a case of epidermolysis bullosa associated with ophthalmology changes and aims to highlight the ocular complications and surgery performed on a patient with this disease, with satisfactory results.

Keywords: Epidermolysis bullosa; Corneal opacity, case reports, Keratectomy

INTRODUÇÃO

Epidermólise bolhosa (EB) é um grupo de desordens da pele caracterizado pela formação de bolhas após trauma mínimo¹. Existem três tipos principais de EB, classificados de acordo com o nível histológico de formação da bolha: EB simples (EBS), EB juncional (EBJ) e EB distrófica (EBD), além da inclusão de um quarto grupo (Síndrome de Kindler) após o terceiro consenso de EB. Estes três grupos principais são subdivididos de acordo com o padrão de herança, morfologia das lesões, distribuição do envolvimento, nível de clivagem e mutação envolvida².

A epidermólise bolhosa congênita é uma doença rara, porém de grande impacto na vida do paciente e de sua família, seja devido a dor física, ao sofrimento emocional ou impacto econômico³.

Não há dados epidemiológicos sobre a frequência da doença no Brasil. Nos Estados Unidos, estima-se a ocorrência de 50 casos de epidermólise bolhosa por 1.000.000 nascidos vivos, sendo 92% deles da forma EB simples, 5% da forma EB distrófica, 1% da forma EB juncional e 2% não classificados⁴. Estima-se que estes valores de incidência e prevalência sejam semelhantes em outras áreas do mundo, já que estudos em outros países não mostraram grandes variações nestes valores, sugerindo não haver interferência geográfica ou racial sobre a doença¹⁸.

A apresentação da epidermólise bolhosa varia de acordo com o tipo da doença, devendo-se suspeitar clinicamente de EB em pacientes que apresentam, desde a infância, formação de bolhas após traumas mínimos. O diagnóstico de certeza, no entanto, só pode ser feito através de biópsia cutânea e exame de imunofluorescência ou microscopia eletrônica, sendo este último o padrão ouro no diagnóstico⁵.

A epidermólise bolhosa distrófica (EBD) pode associar-se a herança autossômica dominante (EBDA) ou recessiva (EBDR), a depender do subtipo. Ela decorre da mutação no gene que codifica o colágeno tipo VII, ocasionando defeito na ancoragem de fibrilas e, conseqüentemente, separação da lâmina sub-basal⁶. A EBD recessiva constitui o subtipo mais agressivo, a pele torna-se atrófica e as constantes agressões levam a deformidades de mãos e pés⁷.

Os achados na pele variam desde a formação de bolhas, miliária e ausência ou distrofia das unhas. Quanto ao envolvimento extracutâneo surgem diversas alterações. A

nível ocular, pode haver acometimento conjuntival com erosões ou bolhas de forma recorrente, ocorrendo com maior frequência em pacientes com EBJ e EBDR. Ambas as formas podem acontecer na infância e ocasionar cicatrizes e progressiva perda visual, se não tratadas⁸⁻¹⁰.

As complicações oculares podem surgir e envolvem inflamação, formação de bolhas e cicatrizes oculares superficiais. Como prevenção, recomenda-se exames oftalmológicos periódicos, com avaliação acurada da superfície ocular, visando detectar processo inflamatório e lesões conjuntivais e corneanas predisponentes. Nesses casos, o uso de lubrificantes oculares, antibióticos e anti-inflamatórios tópicos e até o tratamento cirúrgico na ocorrência de complicações, como simbléfaro e ectrópio, devem ser realizados, a fim de preservar a superfície ocular e a acuidade visual¹⁵.

O tratamento da EB, geralmente, é de suporte. A utilização de gazes esterilizadas, antibióticos, nutrição adequada e analgésicos têm sido os principais pilares da terapêutica¹¹. A descoberta das moléculas envolvidas em cada subtipo possibilita que novas medidas terapêuticas sejam elaboradas, fim de garantir uma melhor qualidade de vida a estes pacientes. As novas perspectivas terapêuticas incluem a engenharia genética aplicada a pele¹², com o uso de células-tronco¹³.

Na faixa etária abaixo dos 6 anos de idade, ressalta-se a importância da prevenção da ambliopia, que corresponde à baixa visão, com ou sem lesão orgânica¹⁹ e é a maior responsável pela visão reduzida unilateralmente durante a fase pré-escolar do que outras causas combinadas, com a prevalência de 2 a 4% na América do Norte²⁰.

Neste trabalho, será relatado um caso de um paciente portador de EBD com comprometimento ocular, internado para tratamento e controle do quadro sistêmico, que foi submetido a tratamento cirúrgico oftalmológico com melhora do quadro.

RELATO DE CASO

J.D.R.L., masculino, 6 anos, natural de Princesa Isabel – PB e procedente de Tavares - PB, encaminhado em fevereiro de 2012 ao serviço de Clínica Médica do HULW apresentando lesões bolhosas que se iniciaram ao nascimento e evoluíram para exulcerações e cicatrizes fibróticas em todo o corpo (Figuras 1). Na admissão, também apresentava mutilações nos dedos das mãos, (Figura 2) e pés, características de pseudosindactilia, sendo diagnosticado epidermólise bolhosa. A mãe informa não ter

havido anormalidades durante a sua gestação, tendo o filho nascido de parto normal sem complicações. Os pais são consanguíneos em 1º grau, sem história familiar prévia conhecida.

Foi conduzido de forma adequada pelo Departamento de Pediatria e Dermatologia do HULW, recebendo alta do mesmo no 20º dia de internação e, após 2 meses, apresentou quadro de hiperemia conjuntival e prurido ocular. Mãe procurou serviço oftalmológico durante uma internação para tratamento e controle do quadro sistêmico. Relata história familiar negativa para a doença e pré-natal sem intercorrências, com 7 consultas e 3 exames de USG, todos normais. Fazia uso de lubrificante ocular de caroximetilcelulose 5mg/mL (Lacrifilm®), 4 a 5 vezes ao dia, com alívio do prurido e da hiperemia conjuntival em ambos os olhos (AO).

Ao exame físico

O paciente apresenta um bom estado geral, apresentando sinais vitais dentro da normalidade, acianótico, anictérico, eupnéico, corado e hipohidratado (1+/4+). PA 110 x 60 mmHg. Durante a inspeção observamos um paciente com baixa estatura para a idade.

Ao exame oftalmológico

Acuidade visual: boa, mantida e centrada, em olho direito (OD) e não boa, não mantida e não centrada em olho esquerdo (OE), sendo difícil ser avaliada pela Escala de Snellen, devido a um déficit cognitivo; paciente reativo à oclusão de OD;

Biomicroscopia: hiperemia conjuntival (+2/4+) em AO; Olho esquerdo (OE): simbléfaro contíguo com pannus inferior atingindo córnea paracentral inferior medialmente e opacificação corneana atingindo área central e paracentral medial, além de discreto afinamento temporal inferior (Figura 3);

À fundoscopia: OD: sem alterações; OE: impossível pela opacidade de meios.

Foi realizado tratamento com intensa lubrificação com colírio em gel em AO e corticóide milesimal em OE para a observância da regressão da neovascularização. Houve melhora significativa do quadro sintomático, embora a neovascularização se mantivesse, portanto foi indicada a cirurgia de exérese do simbléfaro e do pannus, com

introdução de lente escleral em OE, que foi realizada no CEROF, dia 25.05.12, sem intercorrências.



Figura 1: Exulcerações e cicatrizes fibróticas na pele



Figura 2: Pseudosindactilia das mãos e lesões dos membros inferiores



Figura 3: Pannus atingindo córnea central e paracentral inferior com simbléfaro e leucoma em eixo visual em olho esquerdo

RESULTADOS

O acompanhamento pós operatório foi realizado quinzenalmente durante os 3 primeiros meses, e, devido à boa evolução do quadro clínico, passou a ser acompanhado mensalmente nos 4 meses seguintes.

Ao exame no 1º dia pós operatório de OE (Figura 4): quemose conjuntival (2+/4+), hiperemia (2+/4+) e secreção mucóide abundante, apresentando boa evolução do quadro clínico com uso de corticóide associado a antibiótico Cloridrato de moxifloxacino e Dexametasona (Vigadexa[®]), além de lubrificante em gel Ácido poliacrílico (Vidisic[®]). Sendo acompanhado mensalmente por 4 meses, evoluiu com melhora do quadro, sem sintomas e sinais referidos.

Em julho de 2013, ao exame oftalmológico, apresentava melhora da acuidade visual: OD: 20/30 e OE 20/100; Biomicroscopia: OE: conjuntiva calma, fundo-de-saco inferior formado, com discreto simbléfaro residual, córnea central transparente e leucoma cicatricial infero-medial em área da excisão do pannus, câmara anterior ampla.

Atualmente, faz uso de colírio lubrificante 4 vezes ao dia e pomada oftálmica de Dexametasona 0,1%, Sulfato de neomicina 0,5% e Sulfato de polimixina B 600 mil UI (Nepodex[®] 3 vezes ao dia).



Figura 4: 1º dia de pós operatório de exérese de pannus corneano e simbléfaro com uso de lente escleral em OE



Figuras 5, 6 e 7: 3º mês de pós operatório:
Conjuntiva calma e fundo-de-saco inferior refeito e leucoma cicatricial inferior corneana inferior.

DISCUSSÃO

O envolvimento ocular na epidermólise bolhosa distrófica foi relatada pela primeira vez no início do século passado e, desde então, tem sido pequeno o número de relatos de casos e comentários publicados. Na literatura oftalmológica, principalmente na brasileira, o tema tem sido pouco abordado, nos últimos anos.

A EB é uma doença genética com severidade clínica altamente variável, que resulta na formação de bolhas (vesículas) na pele e mucosas, podendo ser espontâneas ou provocadas por trauma mínimo. O subtipo distrófico (EBD), relativamente raro, engloba tanto a forma autossômica dominante, como a forma recessiva e todas são devidas a mutações no gene COL71A, que codifica o colágeno tipo VII¹⁴.

No presente estudo, descrevemos um caso de uma criança de 6 anos, com EB distrófica recessiva, severa generalizada, presente desde o nascimento, com envolvimento de múltiplos sistemas. Apresenta atraso do crescimento, disfagia, pseudosindactilia das mãos e pés e manifestações oculares. A nível oftalmológico, as lesões culminaram com sequelas cicatriciais da superfície ocular, mais especificamente, da conjuntiva bulbar e da córnea, ocasionando baixa visual e sintomas locais, como hiperemia conjuntival e lacrimejamento.

Devido ao comprometimento, optou-se pelo procedimento cirúrgico como terapêutica adequada, devido ao comprometimento oftalmológico grave, o que piorava ainda mais a qualidade de vida do paciente e de sua família, no contexto biopsicosocial. A exérese de simbléfaro e do pannus corneano teve como principal objetivo melhorar a acuidade visual do paciente, evitar a ambliopia e, por conseguinte, melhorar a sintomatologia referida. Na primeira infância, a ambliopia é uma condição patológica que afeta 5% da população geral, decorrente da privação visual¹⁶ e tem tratamento falho, devendo-se, portanto intervir precocemente, a fim de estimular o córtex visual e restabelecer a sua plasticidade¹⁷.

Neste caso, o resultado foi satisfatório com gradativa melhora, observada à biomicroscopia, do aspecto da conjuntiva excisada e da região corneana, mostrando transparência da área central e paracentral da córnea, possibilitando melhora visual, restando apenas leucoma cicatricial inferior, que não prejudica a acuidade visual e não acarreta sintomas evidentes. Não foi encontrado caso semelhante na literatura, evidenciando sua rara incidência (1:1.000.000).

CONCLUSÃO

A EB tem um impacto médico e socioeconômico significativos, afetando os aspectos pessoais, físicos, emocionais e profissionais de todos os doentes e de suas famílias, envolvendo os mais diversos sistemas, inclusive o visual. Não havendo cura definitiva, o tratamento visa o alívio dos sintomas e a recuperação ou manutenção da acuidade visual, através de lubrificantes oculares, antibióticos e anti-inflamatórios tópicos nos casos mais leves e, a exemplo do caso relatado, mediado por tratamento cirúrgico, como a exérese do pannus corneano central e simbléfaro inferior e o uso da lente escleral, proporcionando um resultado final satisfatório. O procedimento cirúrgico acarretou transparência corneana, que permitiu uma melhora da acuidade visual e da superfície conjuntival, mostrando que, nos casos mais severos e em crianças em fase de desenvolvimento da visão – primeiros seis anos de vida, pode consistir uma boa opção terapêutica.

REFERENCIAS

1. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci.* Apr 2010; 1194:213-22.
2. Fine JD, Eady RAJ. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatology.* 2008; 58:931-50.
3. Margari F, Lecce PA, Santamato W et al. Psychiatric Symptoms and Quality of Life in Patients Affected by Epidermolysis Bullosa. *J Clin Psychol Med Settings.* 2010, 17:333-339.
4. Fine JD, Bauer EA. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry.* Baltimore, Md: Johns Hopkins University Press; 1999.
5. Petronius D, Bergman R, Izhak OB et al. A Comparative Study of Immunohistochemistry and Electron Microscopy Used in the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa. *Am Jour Dermatopathol.* 2003; 25(3):198-203.
6. Mitsuhashi Y, Hashimoto I. Genetic abnormalities and clinical classification of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol R.* 2003; 295(1):29-33.
7. Bruckner-Tuderman L. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Pathogenesis and Clinical Features. *Dermatol Clin.* 2010; 28:107-14.
8. Fine, JD & Mellerio, JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61(3):367-84.
9. Fine, JD & Mellerio, JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61(3):387-402.
10. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, et al. The eye in epidermolysis bullosa. *Br J Ophthalmol.* Mar 1999; 83(3):323-6.

11. Falabella AF, Schachner L, Valencia IC et al. The Use of Tissue-Engineered Skin (Apligraf) to Treat a Newborn with Epidermolysis Bullosa. *Arch Dermatol.* 1999; 135:1219-22.
12. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nature Medicine.* 2005; 12:1397-9.
13. Di Nunzio F, Maruggi G, Ferrari S et al. Correction of Laminin-5 Deficiency in Human Epidermal Stem Cells by Transcriptionally Targeted Lentiviral Vectors. *Molecular Therapy.* 2008; 16(12):1977-85.
14. Marinkovich MP, Bauer EA (2008) Inherited Epidermolysis Bullosa. In: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*, Seventh Edition (Wolff K, et al. ed), pp505-516. McGraw-Hill
15. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, Brosnahan D, Harper J, Russell-Eggitt I, Taylor DSI, Atherton D (1999) The eye in epidermolysis bullosa. *Br J Ophthalmol* 83:323-326.
16. Carlton J, Kaltenthaler E. Amblyopia and quality of life: a systematic review. *Eye (Lond).* 2011;25(4):403-13
17. McCoy PA, Huang HS, Philpot BD. Advances in understanding visual cortex plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2009;19(3):298-304
18. Risser J, Lewis K, Weinstock MA. Mortality of bullous skin disorders from 1979 through 2002 in the United States. *Arch Dermatol.* Sep 2009;145(9):1005-8
19. Yamane Y. Estrabismo. In: Dantas AM. *Oftamologia pediátrica.* Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1995. p. 455.
20. Slamovits T. Basic and clinical science course: Section 8, 1996-1997. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 1996. p.275-8.

