



ARTIGO ORIGINAL

Epidermólise bolhosa hereditária: perfil clínico-epidemiológico de 278 pacientes em hospital terciário em São Paulo, Brasil^{☆,☆☆}



Chan I. Thien ^{ID}*, Vanessa Rolim Bessa ^{ID}, Isadora Zago Miotto ^{ID},
Luciana Paula Samorano ^{ID}, Maria Cecília Rivitti Machado ^{ID}
e Zilda Najjar Prado de Oliveira ^{ID}

Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Recebido em 17 de março de 2023; aceito em 23 de junho de 2023

PALAVRAS-CHAVE

Atenção terciária à saúde;
Brasil;
Epidemiologia;
Epidermólise bolhosa;
Epidermólise bolhosa distrófica;
Epidermólise bolhosa juncional;
Epidermólise bolhosa simples

Resumo

Fundamentos: Epidermólise bolhosa (EB) é um grupo de doenças hereditárias raras, caracterizadas por fragilidade da pele e mucosas. Dados epidemiológicos de EB no Brasil são escassos.

Objetivos: Descrever aspectos epidemiológicos de pacientes com EB diagnosticados no Departamento de Dermatologia de um hospital terciário, de 2000 até 2022.

Métodos: Estudo observacional e retrospectivo foi conduzido por meio da análise de prontuários. Dados avaliados incluíram forma clínica, sexo, história familiar, consanguinidade, idade ao diagnóstico, idade atual, tempo de seguimento, comorbidades, exame histopatológico e imunomapeamento, presença de nevos EB e de carcinomas espinocelulares (CEC), causa e idade da morte.

Resultados: Dos 309 pacientes com EB hereditária, 278 foram incluídos. O tipo mais comum foi EB distrófica (EBD), com 73% (28,4% EBD dominante, 31,7% EBD recessiva e 12,9% EBD pruriginosa). Outros tipos foram juncional com 9,4%, simples com 16,5% e Kindler com 1,1%. Mulheres corresponderam a 53% e homens a 47%. História familiar foi encontrada em 35% e consanguinidade em 11%. A média de idade ao diagnóstico foi de 10,8 anos, e da idade atual foi de 26 anos. A média do tempo de seguimento foi de nove anos. Estenose de esôfago acometeu 14%, doenças dentárias acometeram 36%, desnutrição 13% e anemia 29% dos indivíduos. Durante a investigação diagnóstica, 72,6% realizaram exame histopatológico e 92% fizeram imunomapeamento. Nevos EB foram identificados em 17%. Nove pacientes tiveram CEC. Onze foram a óbito.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.06.009>

[☆] Como citar este artigo: Thien CI, Bessa VR, Miotto IZ, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, Oliveira ZN. Hereditary epidermolysis bullosa: clinical-epidemiological profile of 278 patients at a tertiary hospital in São Paulo, Brazil. An Bras Dermatol. 2024;99:380–90.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

* Autor para correspondência.

E-mail: ithienchan@gmail.com (C.I. Thien).

Limitações do estudo: Dados insuficientes nos prontuários, perda de seguimento e indisponibilidade do teste genético.

Conclusões: Neste estudo, predominou EB distrófica e ressaltou-se a necessidade de cuidado multidisciplinar das comorbidades e das complicações.

© 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Epidermólise bolhosa (EB) é um grupo de doenças hereditárias raras, até o momento incuráveis, geneticamente determinadas, caracterizadas por fragilidade da pele e mucosas. Há formação de bolhas mucocutâneas, erosões e ulcerações a pequenos traumas, o que causa impacto na qualidade de vida dos indivíduos acometidos.¹

O consenso para classificação das EB de 2020¹ separou as formas clássicas de EB de outras doenças que cursam com fragilidade cutânea, em que a clivagem na pele é muito superficial (suprabasal), como síndrome da pele decídua.¹ Nas formas clássicas de EB, o quadro clínico é heterogêneo. De acordo com o plano de clivagem na pele, as EB são divididas em quatro tipos principais: EB simples (EBS), EB juncional (EBJ), EB Distrófica (EBD) e EB Kindler (EBK).¹ Mais de 30 subtipos clínicos são reconhecidos e foram descritas mutações patogênicas em 21 genes distintos, que codificam proteínas envolvidas na adesão e integridade celulares.²

Dados epidemiológicos no Brasil sobre EB são escassos.^{3,4} A associação DEBRA Brasil tem registro de 1.027 pacientes no país; entretanto, esse dado não está publicado. Os estudos brasileiros publicados são relatos e séries de casos com caracterização clínica e alguns com análise genética.^{3–13} Em doenças raras, dados epidemiológicos confiáveis, com base em coortes bem caracterizadas, são essenciais.¹⁴ Ressaltam a necessidade de atenção ao cuidado e aos custos para os sistemas de saúde de um país específico. Também são importantes para o desenvolvimento e execução de estudos clínicos e para estimar o número de pacientes que poderiam se beneficiar com determinado tratamento.¹⁵ Estudos clínicos de fase 3 com Beremagene Geperpavec (B-VEC) em pacientes com EBD mostraram resultados promissores quanto à cicatrização de feridas. Trata-se de terapia tópica genética associada à edição gênica, com sequências de COL7A1 encapsuladas em vetores virais de herpes simples tipo 1.¹⁶

O objetivo desse estudo foi descrever os achados clínicos e epidemiológicos da EB hereditária de um hospital terciário em São Paulo, Brasil.

Métodos

Estudo observacional, retrospectivo e transversal foi conduzido, após aprovação do Comitê de Ética da instituição, por meio da análise de prontuários físicos e eletrônicos de 309 pacientes diagnosticados com EB, na Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), Brasil, de 1 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2022.

O diagnóstico foi baseado na apresentação clínica, história familiar, comorbidades e nos exames histológico e de imunomapeamento obtidos por meio de material de biópsia de pele. Os diagnósticos foram agrupados nas seguintes categorias: EBS, EBJ, EBD dominante (EBDD), EBD recessiva (EBDR), EBD pruriginosa e EBK. Pacientes com dados incompletos ou prontuários médicos indisponíveis foram excluídos, assim como as doenças com clivagem suprabasal (consenso de 2020).¹ Indivíduos com a doença e familiares também acometidos que não estavam registrados no nosso serviço não foram ativamente recrutados.

O banco de dados utilizado nesse estudo incluiu forma clínica de EB, sexo, história familiar de EB, presença de consanguinidade, idade de diagnóstico, idade atual, tempo de seguimento, comorbidades, realização de exame histológico e de imunomapeamento, presença de nevos EB e de tumores cutâneos, causa e idade de morte (se aplicável). Teste genético não foi incluído, pois não é ainda rotineiramente disponível no serviço. Dados estatísticos foram apresentados como porcentagens e médias.

Resultados

No total, dos 309 pacientes com EB, 31 foram excluídos, devido a dados incompletos. No total de 278 pacientes incluídos, 147 (53%) eram mulheres e 131 (47%), homens. O tipo mais comum foi a forma distrófica, com 203 pacientes (73%), dentre os quais 79 (28,4%) são EBDD (fig. 1A), 36 (12,9%) são EBD pruriginosa (fig. 1B) e 88 (31,7%) são EBDR (fig. 2). Outros tipos foram EBJ (fig. 3) com 26 (9,4%) pacientes, EBS (fig. 4) com 46 (16,5%) e tipo Kindler (fig. 5) em 3 (1,1%). História familiar positiva foi encontrada em 96 (35%) pacientes. Relato de consanguinidade esteve presente em 31 (11%) pacientes. A distribuição dos pacientes pelo tipo de EB em relação ao sexo, ao histórico familiar e à consanguinidade pode ser observada na [tabela 1](#).

A média de idade ao diagnóstico foi de 10,8 anos (variou de 1 dia de vida até 82 anos, conforme detalhado na [tabela 2](#)). Noventa e três (33,5%) pacientes foram diagnosticados com menos de 1 ano de vida, enquanto 103 (37%) tinham entre 1 e 10 anos. Entre 11 e 20 anos de idade, 29 (10%) pacientes foram diagnosticados. Entre 21 e 80 anos, 52 (19%) pacientes obtiveram diagnóstico de EB, enquanto somente um paciente masculino tinha 82 anos.

Em relação à idade atual ([tabela 2](#)), a média foi de 26 anos. Para o cálculo, a idade considerada no caso dos pacientes que foram à óbito foi a idade da morte. Somente 40 (14%) indivíduos tinham menos de 10 anos, enquanto 92 (33%) pacientes tinham entre 11 e 20 anos. Na faixa etária entre 21 e 80 anos, havia 143 (51%) pacientes, enquanto três tinham mais de 81 anos.

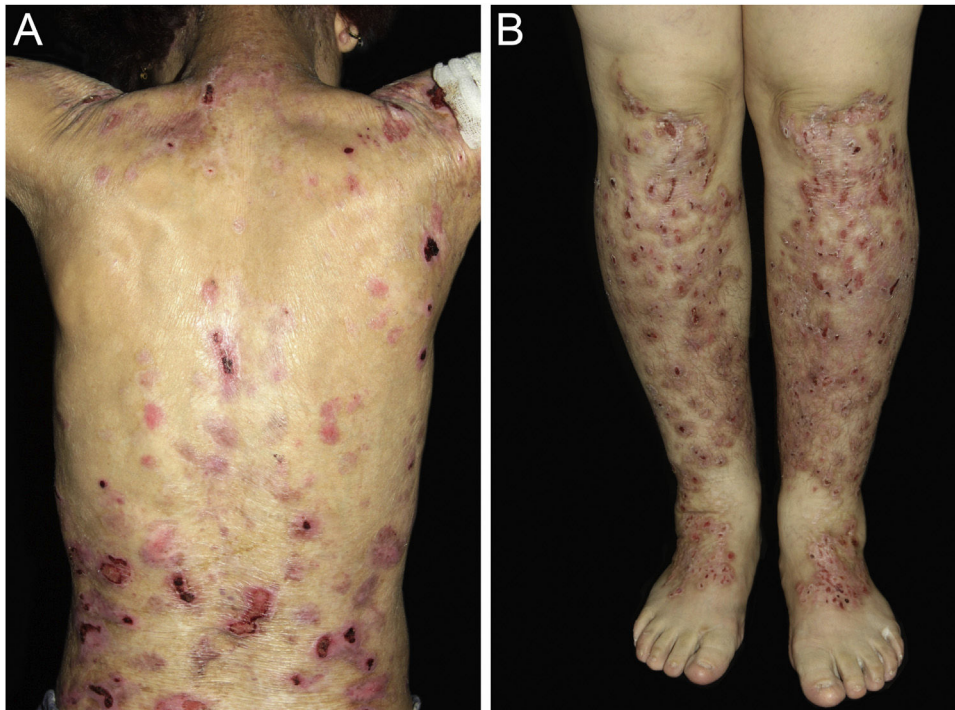


Figura 1 Epidermolise bolhosa distrófica dominante (EBDD). (A) Forma generalizada acometendo o dorso. A involução das bolhas forma cicatrizes. (B) Pápulas escoriadas nos membros inferiores na EBD pruriginosa.



Figura 2 Epidermolise bolhosa distrófica recessiva (EBDR). (A) Bolhas e áreas exulceradas ocasionam cicatrizes e fibrose. (B) Pseudosindactilia das mãos, com a fusão dos dígitos.

A média do tempo de seguimento foi de 9 anos, excluídos seis pacientes que compareceram somente para exame diagnóstico e não compareceram para seguimento no ambulatório. Para os pacientes falecidos, foi considerada a data da última consulta antes de o óbito acontecer.

Em relação ao comprometimento extracutâneo (tabela 3), 40 (14%) pacientes tiveram diferentes graus de disfagia (estenose de esôfago). Desses, 25 (62,5%) são EBDR, 10 (25%) são EBDD, dois (5%) são EBD pruriginosa, dois (5%) são EBJ, um (2,5%) é EBS e nenhum é EBK.

Doenças dentárias foram identificadas em 100 (36%) pacientes, dentre os quais 54 (54%) são EBDR, 28 (28%) são EBDD,

13 (13%) são EBS, três (3%) são EBJ, dois (2%) são EBK e nenhum é EBD pruriginosa.

Desnutrição foi avaliada por meio do índice de massa corporal ($IMC \leq 18$) e acometeu 35 (13%) indivíduos. Desses, 24 (68,6%) são EBDR, seis (17,1%) são EBDD, três (8,5%) são EBS, um (2,9%) é EBJ e um (2,9%) é EBK.

Anemia foi achado frequente, com 81 (29%) pacientes acometidos; seis (2%) deles foram submetidos a transfusões sanguíneas, todos EBDR.

Acometimento ortopédico foi observado em 67 (24%) pacientes e aqueles com pseudosindactilia nas mãos (59 pacientes) foram encaminhados ao ambulatório de ortopedia.



Figura 3 Epidermólise bolhosa juncional (EBJ). (A) Defeitos no esmalte dentário na arcada dentária inferior, com depressões puntiformes e coloração amarelada. Na arcada dentária superior é possível observar facetas laminadas (lentes de contato dentárias). (B) Fragilidade cutânea, áreas sem epiteliação, outras áreas com tecido de granulação e crostas, no bebê.

Nevos da epidermólise bolhosa (nevos EB) foram identificados em 47 (17%) indivíduos, no total de 90 nevos, uma vez que um mesmo paciente apresentou de uma a cinco lesões (fig. 6A). Dez pacientes eram EBDD, 29 eram EBDR, dois eram EBJ, cinco eram EBS e um era EBD pruriginosa.

Atresia de piloro foi identificada em uma paciente EBS com acometimento cutâneo grave. Distrofia muscular foi observada em um paciente EBS. Cardiomiopatia dilatada foi

identificada em um paciente EBK de 30 anos que perdeu seguimento e em um paciente EBDR, que foi a óbito aos 20 anos.

Alterações dermatológicas não relacionadas à EB incluem dermatite seborreica (1), dermatite atópica (1), pseudotínea amiantácea (1). Foliculite decalvante foi identificada em dois indivíduos, ambos com a forma distrófica de EB. Alopecia cicatricial acometeu duas pacientes EBJ. A [tabela 4](#) mostra outras doenças extracutâneas encontradas nos pacientes dessa coorte.

No processo de investigação diagnóstica, 202 (72,6%) indivíduos foram submetidos ao total de 302 biopsias para exame histológico. Imunomapeamento foi realizado em 256 (92%) pacientes, com total de 359 exames realizados nesse período. Nove realizaram somente biopsia, 63 realizaram somente imunomapeamento, 193 pacientes foram submetidos a ambos os exames e 13 não fizeram nenhum. A classificação do tipo de EB dos 13 pacientes que não realizaram nenhum exame levou em consideração história familiar e quadro clínico compatível, apesar de o diagnóstico não ter sido confirmado laboratorialmente. Esses pacientes não foram submetidos à biopsia de pele ou imunomapeamento por questões sociais (indisponibilidade de retornar ao hospital) ou por falta de consentimento dos responsáveis ou dos próprios pacientes (cinco recém-natos, cinco crianças menores de 12 anos e três adultos, idades 17, 27 e 49 anos).

Durante o período de seguimento, nove (3,2%) pacientes foram diagnosticados com 11 carcinomas espinocelulares (CEC). Um paciente EBJ apresentou três CEC (um em cada membro inferior e um no dorso). A localização do CEC (fig. 6B) nos demais pacientes foi nos membros inferiores em seis (um EBJ, quatro EBDR e um EBDD) e dorso em um paciente (EBDR). Em uma das pacientes EBDR, o local do CEC é desconhecido, por falta de informação nos registros médicos. Amputação transtibial foi realizada em três pacientes (dois homens EBDR aos 18 e aos 19 anos e uma mulher EBDD aos 27 anos). Cinco (55,5%) apresentaram metástase e foram a óbito, dentre os quais três EBDR (a idade do óbito de dois foi aos 18 anos e de um foi aos 20 anos), um EBDD (28 anos) e um EBJ (57 anos).

No total, 11 pacientes foram a óbito, cinco EBDR (18, 18, 20, 22 e 24 anos), cinco EBDD (1, 11, 15, 15, 28 anos) e um EBJ (57 anos). Causa de morte de cinco destes foi por complicações de CEC metastático. Três foram a óbito em virtude de sepse por broncopneumonia (dois EBDD, ambos com 15 anos, e um EBDR de 22 anos). Um paciente EBDR de 24 anos teve broncoaspiração como causa de morte. Duas crianças EBDD, de 1 ano e de 11 anos, foram a óbito sem causa conhecida.

Pacientes que não compareceram a consultas na dermatologia e em outras especialidades no HC-FMUSP há mais de dois anos foram considerados perda de seguimento. No total, 158 (57%) pacientes tiveram data da última consulta antes de 31/12/2020. Entre 2021 e 2022, três pacientes foram a óbito.

Discussão

Em nosso estudo de EB hereditária, não observamos predileção por sexo; o número de mulheres e homens acometidos foi semelhante, conforme previamente descrito na

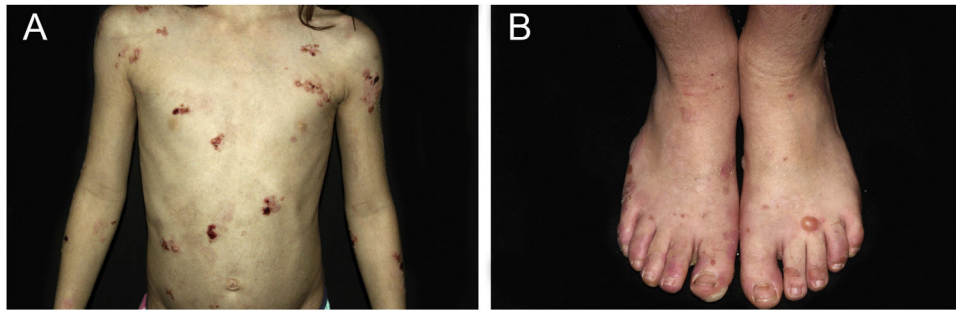


Figura 4 Epidermólise bolhosa simples (EBS). (A) Bolhas íntegras, exulcerações e crostas hemáticas na criança. Observar acometimento de áreas de fricção (região periaxilar). (B) Bolhas e erosões cicatrizando nos pés, na forma localizada de EBS.

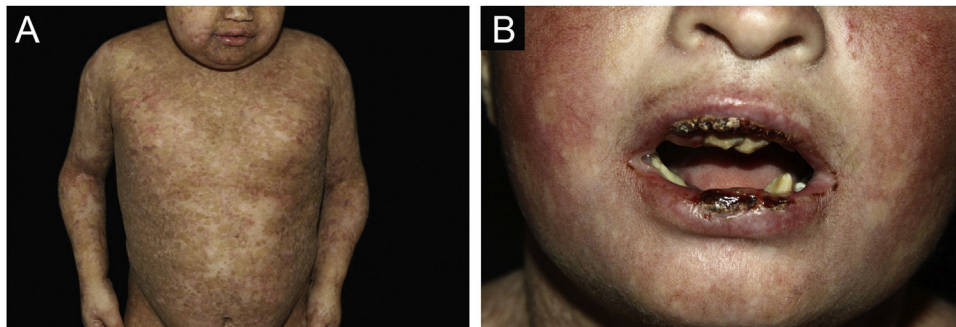


Figura 5 Epidermólise bolhosa Kindler (EBK). (A) Lesões cicatriciais de disposição rendilhada, máculas hipo e hiperocrômicas na criança com EBK. (B) Poiquilodermia na face. Crostas e exulcerações nos lábios. Dentes em mau estado de conservação.

Tabela 1 Distribuição do tipo de epidermólise bolhosa em relação ao sexo, ao histórico familiar e à consanguinidade

Tipo	Sexo			Histórico familiar				Consanguinidade		
	Masc	Fem	Total	Sim	Não	Não informado	Total	Sim	Não	Total
EBS	23	23	46	14	24	8	46	5	41	46
EBJ	12	14	26	10	10	6	26	3	23	26
EBDD	37	42	79	31	40	8	79	10	69	79
EBDR	44	44	88	23	50	15	88	8	80	88
EBD pruriginosa	13	23	36	17	12	7	36	5	31	36
EBK	2	1	3	1	2	0	3	0	3	3
	131	147	278	96	138	44	278	31	247	278
	47%	53%		35%	50%	16%		11%	89%	

literatura.^{2,17} A forma distrófica de EB foi a mais frequente (73,4%), proporção semelhante à encontrada em estudo realizado no Irã (75,7%).¹⁷ Estudos de outros países descreveram frequência menor de EBD, como Canadá (35%),¹⁸ Austrália (35%),¹⁹ Holanda²⁰ com 34,7% (EBDD 23,1% e EBDR 11,4%), Alemanha (32,5%)²¹ e Índia (17%).²² A predominância de formas mais graves de EB em nosso estudo se deve, em parte, a dificuldades de acesso a atendimento médico especializado²³ em nosso país e subdiagnóstico das formas mais localizadas de EBS e ao fato de o HC-FMUSP ser hospital terciário, referência nacional no atendimento de paciente com EB, e atender casos de mais alta complexidade.

No presente estudo, EBS acometeu 16,5% dos pacientes, enquanto EBJ 9,4% dos pacientes e EBK 1,1%. A frequência de EBJ no estudo do Irã,¹⁷ Canadá¹⁸ e Austrália¹⁹ foi de 11%; na Holanda²⁰ de 18,8% e na Alemanha,²¹ 17,1%. Já

EBK, 3% no Irã,¹⁷ 0,3% na Austrália,¹⁹ 0,9% na Holanda²⁰ e 0,5% na Alemanha.²¹ Em ambos os tipos de EB, as porcentagens encontradas em nosso estudo foram semelhantes. Em relação à EBS, a frequência encontrada é menor do que a descrita na literatura, uma vez que a população estudada advém de hospital terciário. Segundo estudo epidemiológico de 2021 da Holanda,²⁰ EBS foi diagnosticada em 45,7%. Nessa coorte holandesa, 90,5% dos pacientes tiveram diagnóstico geneticamente confirmado.²⁰ Dados epidemiológicos de 1.779 pacientes da Alemanha, publicados em 2022,²¹ mostraram 39,3% (700) de pacientes EBS. Este estudo incluiu pacientes de hospitais terciários, ambulatórios de Dermatologia, laboratórios que realizaram o diagnóstico e de organizações de pacientes.

A média da idade atual encontrada em nosso estudo foi de 26 anos, e somente 40 (14%) indivíduos tinham menos

Tabela 2 Distribuição do tipo de epidermólise bolhosa quanto à idade ao diagnóstico e quanto à idade atual. No caso de pacientes que foram a óbito, foi considerada a idade da morte

	Idade ao diagnóstico										Total	
	0 a 1 ano	1 a 10	11 a 20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	51 a 60	61 a 70	71 a 80	81 a 90		
EBS	20	16	7	2	1	0	0	0	0	0	46	16,5%
EBJ	11	9	1	0	1	2	2	0	0	0	26	9,4%
EBDD	24	32	8	3	8	3	0	1	0	0	79	28,4%
EBDR	38	40	6	1	2	0	1	0	0	0	88	31,7%
EBD pruriginosa	0	5	5	5	7	7	2	4	0	1	36	12,9%
EBK	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	3	1,1%
	93	103	29	11	19	12	5	5	0	1	278	

	Idade atual (ou do óbito)										Total	
	0 a 10	11 a 20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	51 a 60	61 a 70	71 a 80	81 a 90			
EBS	8	14	15	5	3	1	0	0	0	46	16,5%	
EBJ	6	6	9	0	0	1	3	1	0	26	9,4%	
EBDD	13	28	15	8	4	7	3	0	1	79	28,4%	
EBDR	13	41	25	6	0	2	1	0	0	88	31,7%	
EBD pruriginosa	0	2	4	9	6	5	3	5	2	36	12,9%	
EBK	0	1	2	0	0	0	0	0	0	3	1,1%	
	40	92	70	28	13	16	10	6	3	278		

Tabela 3 Distribuição do tipo de epidermólise bolhosa em relação às principais comorbidades

	Comorbidades					
	Estenose de esôfago	Alteração dentária	Desnutrição	Anemia	Transfusão sanguínea	Alteração ortopédica
EBS	1	13	3	5	0	2
EBJ	2	3	1	4	0	2
EBDD	10	28	6	22	0	15
EBDR	25	54	24	47	6	47
EBD pruriginosa	2	0	0	2	0	0
EBK	0	2	1	1	0	1
Nº acometidos	40	100	35	81	6	67
% (nº acometidos/total pacientes)	14%	36%	13%	29%	2%	24%

de 10 anos. O elevado número de pacientes na idade puberal, ou seja, acima de 11 anos, permite inferir aumento na expectativa de vida e reflete a melhora nos cuidados multidisciplinares, principalmente em relação à nutrição, infecção e manejo da dor.

Quanto à consanguinidade, apenas 31 pacientes (11%) declararam sua ocorrência, e a EBDR foi o tipo que mais acometeu a população em estudo (25,8%). Como a maioria dos pacientes não realizou teste genético, o diagnóstico não foi confirmado por esse método. Na literatura, é relatado que o número de pacientes com forma autossômica recessiva de EB pode estar associado às comunidades com altas taxas de consanguinidade parental.²⁴

As queixas mais comuns dos pacientes foram alterações dentárias (36%), seguido por anemia (29%) e doenças ortopédicas (24%). No estudo do Irã, foi disfagia seguido de alterações dentárias.¹⁷ Esses achados dentários se devem na EBJ à hipoplasia do esmalte dentário e presença de depressões puntiformes (fig. 3A), que são achados clínicos

patognomônicos nessa forma de EB. Essas alterações acarretam perda precoce de dentes e cáries. Na EBDR, microstomia e anquiloglossia são observadas e dificultam a higiene dental diária.²⁵ Deve-se sempre levar em consideração os cuidados precários de higiene bucal na maioria dos doentes com EB (fig. 5B).

Pseudosindactilia das mãos (fig. 2B) e dos pés é complicação músculo-esquelética que ocorre principalmente na EBDR.²⁵ O uso de luvas ou curativos para manter os quirodáctilos separados é aconselhado nos pacientes com EB distrófica. Em 2011, o grupo de ortopedia especializado em mãos do HC-FMUSP, em conjunto com a equipe de Dermatologia pediátrica, publicou dados de 59 pacientes com EB e deformidades nas mãos, dos quais 25 foram submetidos à cirurgia, com taxa elevada de reoperação.²⁶ Estudo de 2019 do grupo da China²⁷ relatou 11 pacientes EBDR submetidos à cirurgia e com seguimento por dois anos, dos quais nove apresentaram perda da funcionalidade das mãos pelo reestritamento dos espaços interdigitais, com adesão de dígitos

Tabela 4 Outras manifestações extracutâneas encontradas nos pacientes deste estudo, com o número de indivíduos acometidos entre parênteses

Manifestações extracutâneas		
<i>Oftalmológicas</i>		
Glaucoma (3)	Amaurose (3)	Leucocoria (1)
Opacidade da córnea (5)	Ceratite/ceratopatia (2)	Estrabismo (1)
Úlcera córnea (2)	Conjuntivite (1)	Simbléfaro (1)
Blefarite (1)	Descolamento de retina (1)	Miopia (2)
Stafiloma da mácula (1)		
<i>Gastroenterológicas</i>		
Estenose de esôfago (40)	Megacólon (1)	Síndrome dispéptica (3)
Doença do refluxo gastroesofágico (3)	Constipação (7)	
<i>Otorrinolaringológicas</i>		
Otite (3)	Rouquidão (2)	Discinesia faríngea (1)
Hipoacusia (1)	Laringomalácia (1)	Tumor do seio maxilar direito (1)
Síndrome da apneia e da hipopneia obstrutivas do sono (1)		
<i>Ortopédicas</i>		
Pseudosindactilia (56)	Malformação óssea (2)	Osteomielite (1)
Deformidade articular (1)	Assimetria de membros inferiores (1)	
<i>Endocrinológicas</i>		
Hipotireoidismo (8)	Diabete <i>mellitus</i> (5)	Baixa estatura (2)
Osteoporose (3)	Puberdade tardia (1)	Puberdade precoce (1)
Diabete <i>mellitus</i> insulínica independente (1)	Nódulo tireoideano (1)	
<i>Hematológicas</i>		
Anemia (82)	Traço falcêmico (2)	Deficiência de G-6-PD (1)
Mieloma múltiplo (1)	Púrpura trombocitopênica idiopática (1)	
<i>Psiquiátricas</i>		
Depressão (1)	Ideação suicida (1)	Síndrome do pânico (1)
<i>Pneumológicas</i>		
Asma (3)	Rinite alérgica (2)	Estenose de traqueia (1)
<i>Cardiológicas</i>		
Hipertensão arterial (13)	Cardiomiopatia dilatada (2)	Doença de Chagas (1)
Angina (1)	Cardiopatias (CIA, estenose aórtica e pulmonar) (1)	
<i>Urológicas</i>		
Infecção urinária (3)	Criptorquidismo (2)	Estenose uretral (1)
<i>Nefrológicas</i>		
Nefropatia (1)	Nefrite por IgA (1)	

e flexão de articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas. Os outros dois pacientes foram reoperados após um ano em virtude de recidiva.

O Registro Nacional de EB (NEBR) dos Estados Unidos com casuística de 3.280 pacientes acompanhados por período de 16 anos (1986-2002)^{28,29} permanece como o maior estudo epidemiológico sobre EB. Demonstrou que a frequência de estenose de esôfago é de 79,1% em pacientes com EBDR grave, 37,2% para EBDR intermediária e 14,3% em EBJ, com frequências menores nos demais subtipos de EB.²⁸ Em nosso estudo, estenose de esôfago foi identificada em 14% do total de indivíduos; 28,4% e 7,7% foram as frequências observadas em pacientes com EBDR e EBJ, respectivamente.

Em 2005, foi publicado um trabalho envolvendo a Gastroenterologia e a Dermatologia Pediátrica do HC-FMUSP,³⁰ que relatou 19 pacientes com formas graves de EB (EBD e EBJ) atendidos entre janeiro de 1999 e abril de 2001. Vômitos e disfagia foram referidos por 16 (84,2%) casos, engasgos por

14 (73,7%) e constipação intestinal por 14 (73,7%) pacientes. Anemia acometeu todos os casos. Em relação aos aspectos nutricionais, 12 (63,1%) apresentavam peso e estatura inferiores ao percentil 2,5.³⁰ No presente estudo, desnutrição acometeu 35 (12%). O menor percentual encontrado está associado à metodologia deste trabalho, que incluiu todas as formas de EB.

Nevo EB é descrito como nevo adquirido, eruptivo, assimétrico e acomete cerca de 14% dos portadores de EB, em suas várias formas clínicas.³¹ Os nevos EB geralmente ocorrem em sítios de bolhas prévias e podem envolver espontaneamente. Entretanto, teoricamente o melanoma poderia surgir a partir do nevo EB ou de lesões pigmentadas que mimetizam clinicamente o nevo EB. Dessa maneira, qualquer mudança morfológica no nevo EB, em especial o surgimento de nodulação ou ulceração, aponta para a realização de estudo histopatológico.³² Neste estudo, nevos EB foram identificados em 17% dos pacientes. Em 2014, a



Figura 6 (A) Nevo da epidermólise bolhosa (nevo EB) no cotovelo, em paciente com EBDR. (B) Extensa área com exulceração e lesões de aspecto vegetante, com transformação para carcinoma espinocelular (CEC) no pé.

equipe de Dermatologia Pediátrica do HC-FMUSP descreveu 13 pacientes EBD com nevos EB, cinco dos quais foram biopsiados em virtude das características dermatoscópicas atípicas dos nevos. Dois corresponderam a nevo atípico ou proliferação lentiginosa atípica à avaliação histopatológica.⁷ Em 2005, um grupo da Áustria³³ descreveu características dermatoscópicas de 23 nevos EB de 11 pacientes, com critérios associados a melanoma encontrados, como padrão multicomponentes (20 de 23), rede pigmentada atípica (17 de 23), glóbulos e pontos irregulares (16 de 23), pigmentação irregular (22 de 23) e padrão vascular atípico (7 de 23). O mesmo grupo indicou avaliação histológica de lesões altamente suspeitas.

A atresia de piloro associada à EB foi encontrada em uma paciente feminina EBS de 28 anos e com acometimento cutâneo extenso. Trata-se de um subtipo distinto, que geralmente ocorre em fenótipos graves de EB.³⁴ Quando ocorre concomitantemente à EBS grave, está associada à mutação no gene da plectina (PLEC), proteína formadora do hemidesmossoma.² O diagnóstico genético da paciente em questão ainda não foi realizado.

Um paciente masculino EBS de 22 anos com diagnóstico genético de mutação no gene PLEC apresentou distrofia muscular, como já citado na literatura. Pode estar presente ao nascimento ou nos primeiros dias de vida nas crianças com doença cutânea grave,³⁵ ou pode se estabelecer de forma insidiosa no final da infância ou na vida adulta.²⁵ No estudo holandês de 2021,²⁰ dois pacientes com EBS e distrofia muscular morreram com idades de 43,7 anos e 46 anos por falência cardíaca.

O maior risco de cardiomiopatia dilatada é visto entre pacientes EBDR grave, com risco cumulativo de 4,51% aos 20 anos de idade.³⁶ Dentre os pacientes incluídos neste estudo, cardiomiopatia acometeu um paciente EBDR, que foi a óbito aos 20 anos, e um paciente EBK de 30 anos, que perdeu seguimento.

Durante o período avaliado, foram realizadas 302 biopsias de pele e 359 imunomapeamentos. Alguns exames foram repetidos em virtude de laudos inconclusivos, pois as bolhas biopsiadas estavam em processo de reepitelização ou a clivagem estava ausente. O exame histológico da biopsia de pele deve ser realizado em uma bolha íntegra (pele acometida) recente. A clivagem é intraepidérmica nos casos de EBS e subepidérmica na EBJ e EBD, não sendo possível diferenciar essas duas formas por meio da histopatologia com coloração de rotina.¹⁰ Na EBK, o plano de clivagem é variável. Já o imunomapeamento pode ser realizado em amostra de pele sã com vesícula induzida ou em vesícula recente e idealmente pequena, para que não se rompa no ato da biopsia. Trata-se de técnica de imunofluorescência e tem a vantagem de possibilitar a visualização do plano de clivagem, permitindo diferenciação entre as formas simples, juncional e distrófica.¹⁰ Os marcadores utilizados no Departamento de Dermatologia do HC-FMUSP são: antígeno do penfigoide bolhoso (marcador de hemidesmossoma), anticorpo antilaminina 5 (lâmina lúcida), anticorpo anticolágeno IV (lâmina densa) e anticorpo anticolágeno VII (sublâmina densa e fibrilas de ancoragem). Na EBS, a clivagem ocorre na camada basal. Na EBJ, o nível de clivagem ocorre na lâmina lúcida, enquanto na EBD ocorre na sublâmina densa (fig. 7).¹⁰ Na EBDR, há ausência ou diminuição acentuada da fluorescência com o colágeno VII. Em 2021, um estudo da Índia³⁷ mostrou a utilidade do imunomapeamento como método diagnóstico, frente à indisponibilidade de microscopia eletrônica e de testes genéticos. Diagnóstico de 104 EBS, 28 EBJ e de 26 EBD foi realizado com taxa de concordância de 41,3%, com maiores taxas nos casos de EBS.

A pesquisa das mutações nos genes associados à EB é padrão ouro para definição do subtipo de EB e evitaria a realização de biopsia e imunomapeamento. Tem sido realizada de maneira mais rápida e menos custosa, com maiores taxas de detecção mutacional, devido aos avanços na tecnologia de sequenciamento.³⁸ No nosso serviço, teste genético vem sendo realizado no âmbito da pesquisa, porém ainda não está amplamente disponível na prática ambulatorial por não ser exame coberto pelo SUS.

Em algumas formas de EB, especialmente na EBDR, há risco aumentado de CEC no final da adolescência e início da vida adulta. Estudo recente do grupo da Austrália e da Nova Zelândia³⁹ mostrou 16 pacientes EBDR com 161 CEC primários, com média de 10 CEC por indivíduo. Desses tumores, 70% surgiram nas mãos e nos pés, principalmente em áreas de úlceras crônicas e de feridas que não cicatrizavam. Metástase foi detectada em 11 (68,7%) desses pacientes. Amputação parcial do membro foi realizado em sete casos.³⁹ Dos nove pacientes diagnosticados com CEC em nosso estudo, sete (77,7%) apresentaram tumor nos membros inferiores e cinco (55,5%) tiveram metástase. Apenas um indivíduo EBJ apresentou mais de um CEC (três tumores), enquanto três pacientes foram submetidos à amputação transtibial. CEC é a principal causa de morte nesse grupo de pacientes, e o risco cumulativo de morte por metástase

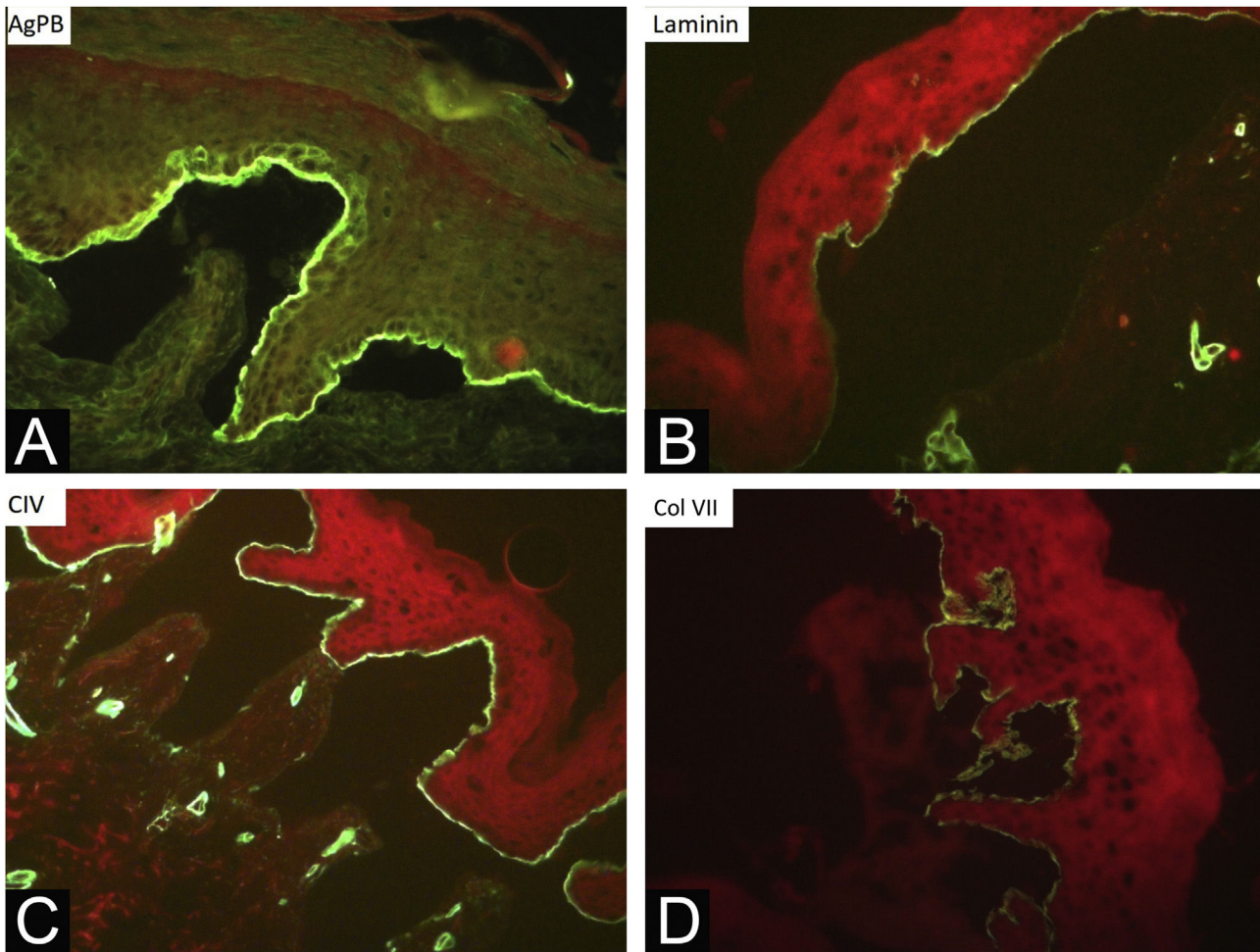


Figura 7 Imunomapeamento de epidermólise bolhosa distrófica dominante (EBDD). Observar clivagem na sublâmina densa, com depósito dos marcadores e fluorescência no teto da bolha. Os marcadores utilizados são: (A) Antígeno do penfigoide bolhoso, (B) laminina, (C) colágeno IV e (D) colágeno VII.

é de 38,7% aos 35 anos e de 78,8% aos 55 anos de idade. A maioria dos pacientes com EBDR morrem de CEC metastático no período de cinco anos após o diagnóstico.²⁹

O baixo número de óbitos (11) identificado neste estudo pode estar relacionado aos cuidados multidisciplinares dirigidos aos pacientes. Porém, há o viés de informação, pois esse dado somente é registrado no prontuário quando o óbito ocorre em algum hospital do complexo HC-FMUSP. Informações sobre óbitos que ocorrem em casa ou em outros hospitais não estão disponíveis, pela falta de um banco de dados unificado nacional. Cinco pacientes EBDR foram a óbito com média de idade de 20,4 anos, enquanto a média de idade de óbito de cinco pacientes EBDD foi de 14 anos. A idade média de vida em pacientes com EBD segundo estudo recente na Holanda é de 32,5 anos. Em EBDR, esse valor é de 28,8 anos e em EBDD de 33,3 anos.²⁰

Quanto às principais limitações, por se tratar de um estudo retrospectivo com longo período de avaliação (2000-2022), houve falta de informações em alguns prontuários médicos e perda de seguimento de pacientes. Outro ponto é a indisponibilidade de testes genéticos de rotina para os pacientes com EB em nosso serviço e no sistema público de saúde, o que pode dificultar a classificação da forma clínica

de EB. Apesar desse estudo não ser multicêntrico, representa o primeiro trabalho com dados epidemiológicos de epidermólise bolhosa hereditária na população brasileira.

No Brasil, o HC-FMUSP é um dos poucos centros de referência multidisciplinar especializados em EB. O acesso a esses serviços escassos é difícil, uma vez que depende do encaminhamento das unidades básicas de saúde, que muitas vezes são distantes e localizam-se até mesmo em outros Estados, de forma que o nosso serviço atende pacientes de todo o país. Outro problema crítico é a falta de suprimento de necessidades básicas dos pacientes, como curativos não-aderentes e até mesmo curativos simples. Muitas vezes o paciente de EB não é diagnosticado e tratado adequadamente. Há subdiagnóstico e os poucos dados epidemiológicos que são publicados acabam não refletindo a realidade da incidência e prevalência de doenças raras, como a EB. Semelhante ao que ocorre no Canadá, não há centros especializados no cuidado de adultos com EB e esses continuam sendo atendidos em ambulatórios pediátricos. Questões da vida adulta, como sexualidade, emprego, independência e manejo de câncer de pele são tratados com limitações, o que torna necessário o encaminhamento a outras especialidades.⁴⁰

Conclusão

Em doenças raras como a EB, dados epidemiológicos confiáveis permitem a identificação de tendências epidemiológicas.¹⁴ Esse estudo demonstra a predominância de formas mais graves na nossa casuística (EB distrófica), provavelmente por se tratar de um hospital terciário, e ressalta a necessidade de cuidado multidisciplinar, principalmente em relação às comorbidades e às complicações dos pacientes, como anemia, doenças dentárias, ortopédicas e do trato gastrointestinal e carcinoma espinocelular. No Brasil, há a necessidade de criação de banco de dados que unifique informações clínicas de toda a população, a fim de identificar essas tendências e permitir melhor direcionamento das políticas de saúde (verbas e financiamento).

Suporte financeiro

Estudo patrocinado pela Fundo de Apoio à Dermatologia do Estado de São Paulo (FUNADERSP) [PROJETO 105-2022] e pelo Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Contribuição dos autores

Chan I. Thien: concepção e planejamento do estudo; coleta de dados ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Vanessa Rolim Bessa: Coleta de dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Isadora Zago Miotto: Coleta de dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Luciana Paula Samorano: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Maria Cecília Rivitti Machado: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Zilda Najjar Prado de Oliveira: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; análise estatística; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Ao dr. Marcello Menta Simonsen Nico, professor do Departamento de Dermatologia do HCFMUSP e chefe do ambulatório de Estomatologia do Hospital HC-FMUSP, que cedeu fotos clínicas para este artigo.

Ao dr. Alexandre Marques Périgo, biólogo do Laboratório de Imunopatologia da Pele, do Departamento de Dermatologia do Hospital HC-FMUSP, que cedeu fotos de imunomapeamento para este artigo.

Referências

- Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020;183:614–27.
- Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:78.
- Mariath LM, Santin JT, Frantz JA, Doriqui MJR, Kiszewski AE, Schuler-Faccini L. An overview of the genetic basis of epidermolysis bullosa in Brazil: discovery of novel and recurrent disease-causing variants. *Clin Genet.* 2019;96:189–98.
- Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol.* 2020;95:551–69.
- Melo JN, Teruya PY, Machado MC, Valente NS, Sotto MN, Oliveira ZN. Epidermolysis bullosa nevi: clinical, dermatoscopic and histological features in a case of recessive dystrophic form. *An Bras Dermatol.* 2011;86:743–6.
- Cha CC, Samorano LP, Dacache FM, Rivitti-Machado MC, de Oliveira ZNP. Underrecognition of epidermolysis bullosa pruriginosa. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:1035–8.
- Fernandes JD, Rivitti-Machado MC, Nakano J, de Oliveira Rocha B, Oliveira ZNP. Clinical, dermoscopic and histopathological features of melanocytic nevi in dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12:237–42, 237–43.
- Mariath LM, Kiszewski AE, Frantz JA, Siebert M, Matte U, Schuler-Faccini L. Gene panel for the diagnosis of epidermolysis bullosa: proposal for a viable and efficient approach. *An Bras Dermatol.* 2021;96:155–62.
- Callegaro EAC, Nappi F, Lazzarini R, Lellis RF. Pretibial dystrophic epidermolysis bullosa. *An Bras Dermatol.* 2017;92:126–8.
- Oliveira ZNP, Périgo AM, Fukumori LM, Aoki V. Immunological mapping in hereditary epidermolysis bullosa. *An Bras Dermatol.* 2010;85:856–61.
- Mariath LM, Santin JT, Frantz JA, Doriqui MJR, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Genotype-phenotype correlations on epidermolysis bullosa with congenital absence of skin: a comprehensive review. *Clin Genet.* 2021;99:29–41.
- Santin JT, Mariath LM, Rossato AM, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Prevalence and antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* in inherited epidermolysis bullosa: a cross-sectional multicenter study in Brazil. *Int J Dermatol.* 2021;60:1126–30.
- Ferreira FR, Pereira CF, Moretto JC, Naville MP. Sporadic form of epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *An Bras Dermatol.* 2020;95:536–8.

14. Kodra Y, Posada de la Paz M, Coi A, Santoro M, Bianchi F, Ahmed F, et al. Data quality in rare diseases registries. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1031:149–64.
15. Baardman R, Bolling MC. The importance of accurate epidemiological data of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2022;186:765–6.
16. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G, et al. Trial of beremagene geperpavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med.* 2022;387:2211–9.
17. Farokhforghani S, Fatemi MJ, Ghanooni P, Asadpour F, Araghi S, Nouri A. Epidermolysis bullosa registry data in Iran. *World J Plast Surg.* 2021;10:99–103.
18. Ahmad RC, Bruckner AL. A survey of epidermolysis bullosa care in the United States and Canada. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:169–75.
19. Kho YC, Rhodes LM, Robertson SJ, Su J, Varigos G, Robertson I, et al. Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian epidermolysis bullosa registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol.* 2010;146:635–40.
20. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, Pasmooij AMG, Jonkman MF, van den Akker PC, et al. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB registry: EB more common than previously assumed? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:995–1006.
21. Has C, Hess M, Anemüller W, Blume-Peytavi U, Emmert S, Fölster-Holst R, et al. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:402–10.
22. Yenamandra VK, Vellarikkal SK, Chowdhury MR, Jayarajan R, Verma A, Scaria V, et al. Genotype-Phenotype correlations of dystrophic epidermolysis bullosa in India: experience from a Tertiary Care Centre. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:873–9.
23. Dănescu S, Has C, Senila S, Ungureanu L, Cosgarea R. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Romania and genotype-phenotype correlations in patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:899–903.
24. Alharthi R, Alnahdi MA, Alharthi A, Almutairi S, Al-Khenaizan S, AlBalwi MA. Genetic profile of epidermolysis bullosa cases in King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia. *Front Genet.* 2022;12:753229.
25. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:387–402, quiz 403–4.
26. Lima RSF, Oliveira ZNP, Paula E JL, Melo JN, Machado MCMR. Hand care in epidermolysis bullosa. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2011;21:160–4.
27. Zhou X, Zhang Y, Zhao M, Jian Y, Huang J, Luo X, et al. Surgical management of hand deformities in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Plast Surg Hand Surg.* 2020;54:33–9.
28. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the national epidermolysis bullosa registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:147–58.
29. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB registry experience, 1986–2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:203–11.
30. Barbosa GCT, Albertini J Jr, Oliveira ZNP, Machado MCR, Assumpção IGR. Epidermólise bolhosa distrófica e junctional: aspectos gastrointestinais. *Pediatria (São Paulo).* 2005;27:87–94.
31. Hocker TL, Fox MC, Kozlow JH, Gonzalez JV, Shwayder TA, Lowe L, et al. Malignant melanoma arising in the setting of epidermolysis bullosa simplex: an important distinction from epidermolysis bullosa nevus. *JAMA Dermatol.* 2013;149:1195–8.
32. Fine JD. Malignant melanoma and epidermolysis bullosa simplex. *JAMA Dermatol.* 2013;149:1148–9.
33. Lanschuetzer CM, Emberger M, Laimer M, Diem A, Bauer JW, Soyer HP, et al. Epidermolysis bullosa naevi reveal a distinctive dermoscopic pattern. *Br J Dermatol.* 2005;153:97–102.
34. Dang N, Klingberg S, Rubin AI, Edwards M, Borelli S, Relic J, et al. Differential expression of pyloric atresia in junctional epidermolysis bullosa with ITGB4 mutations suggests that pyloric atresia is due to factors other than the mutations and not predictive of a poor outcome: three novel mutations and a review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:438–48.
35. Fine JD, Stenn J, Johnson L, Wright T, Bock HG, Horiguchi Y. Autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex. Generalized phenotypic features suggestive of junctional or dystrophic epidermolysis bullosa, and association with neuromuscular diseases. *Arch Dermatol.* 1989;125:931–8.
36. Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2008;159:677–82.
37. Rao R, Shetty VM. Utility of immunofluorescence antigen mapping in hereditary epidermolysis bullosa. *Indian J Dermatol.* 2021;66:360–5.
38. Takeichi T, Liu L, Fong K, Ozoemena L, McMillan JR, Salam A, et al. Whole-exome sequencing improves mutation detection in a diagnostic epidermolysis bullosa laboratory. *Br J Dermatol.* 2015;172:94–100.
39. Kim M, Li M, Intong-Wheeler LRA, Tran K, Marucci D, Murrell DF. Epidemiology and Outcome of Squamous Cell Carcinoma in Epidermolysis Bullosa in Australia and New Zealand. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:70–6.
40. Pope E. Epidermolysis bullosa care in Canada. *Dermatol Clin.* 2010;28:391–2.