

Manifestações otorrinolaringológicas e esofágicas da epidermólise bolhosa

Rodrigo Santana Fantauzzi¹, Mariana Oliveira
Maia², Flávia Coelho Cunha³, Rodrigo Vidal
Simões⁴, Denise Utsch Gonçalves⁵, Amélio Ferreira
Maia⁶

Otorhinolaryngological and esophageal manifestations of epidermolysis bullosa

Palavras-chave: epidermólise bolhosa, esôfago, manifestações,
otorrinolaringologia, tratamento.

Keywords: epidermolysis bullosa, esophagus, manifestations,
otorhinolaryngology, treatment.

Resumo / Summary

Epidermólise bolhosa (EB) é um conjunto de afecções bolhosas, de caráter hereditário, com diferentes quadros clínicos e diferentes modos de transmissão genética. Os indivíduos evoluem com bolhas na pele e mucosas, que surgem espontaneamente ou após mínimos traumatismos. **Objetivo:** Descrever as manifestações otorrinolaringológicas, as complicações esofágicas relacionadas à EB e a experiência na conduta de pacientes com estenose esofágica decorrente da EB. **Casuística e Método:** Estudo descritivo de 60 pacientes com EB, atendidos de 1999 a 2006, no serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital X, centro de referência para EB. **Resultados:** Dos 60 pacientes com idade média de 14,5 anos, 28 (46,6%) eram mulheres e 32 (53,4%) homens. Oito (13,4%) tinham o diagnóstico de EB simples, 51 (85%) EB distrófica e um (1,6%) caso de EB adquirida. Lábios, boca, língua e pavilhão auricular foram os locais mais acometidos (32 pacientes - 53,3%). Disfagia foi encontrada em 28 pacientes (46,6%). Após dilatação do esôfago todos apresentaram remissão do sintoma. **Conclusão:** EB é uma doença rara e os pacientes devem ser encaminhados para tratamento em centros de referência. Portanto, é fundamental que os médicos envolvidos com os cuidados de pacientes com EB conheçam as condutas necessárias para melhorar a qualidade do tratamento sem prejuízos adicionais.

Epidermolysis bullosa (EB) is a group of skin diseases with different clinical manifestations and varied inheritance patterns. Blisters may appear spontaneously or following minimal trauma to the skin or mucosa. **Aim:** this paper aims to describe the otorhinolaryngological manifestations and esophageal complications related to EB, and the experience in treating patients with esophageal stenosis secondary to this disease. **Materials and method:** this descriptive study enrolled 60 patients with EB seen from June 1999 to December 2006 at the Head and Neck Surgery Service of X Hospital, a reference center for EB. **Results:** the patients' mean age was 14.5 years. Twenty-eight (46.6%) were females and 32 (53.4%) were males. Eight (13.4%) were diagnosed with epidermolysis bullosa simplex, while 51 (85%) had epidermolysis bullosa dystrophica; one (1.6%) patient had one acquired EB. Lips, mouth, tongue and ears were the most frequently involved sites (32 patients - 53.3%). Dysphagia was found in 28 patients (46.6%). After esophageal dilatation the symptoms subsided. **Conclusion:** EB is a rare disease and patients must be sent for treatment at reference centers. Physicians treating patients for EB must be aware of the measures required to improve the quality of the treatment provided without putting the patients in harm's way.

¹ Médico Otorrinolaringologista, Membro Efetivo do Corpo Clínico do Hospital Municipal de Contagem.

² Médica, Residente do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

³ Médica Otorrinolaringologista, Membro do Corpo Clínico do Hospital Júlia Kubitschek.

⁴ Médico Otorrinolaringologista, Membro Efetivo do Corpo Clínico do Hospital Militar do Estado de Minas Gerais.

⁵ Doutora Professora Adjunto do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG, Otorrinolaringologista Orientadora plena do Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG.

⁶ Médico Otorrinolaringologista e Cirurgião de Cabeça e Pescoço, Coordenador da Clínica de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Felício Rocho.

Hospital Felício Rocho.

Endereço para correspondência: Clínica de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Hospital Felício Rocho - Avenida do Contorno 9530 3º andar Prado Belo Horizonte MG 30110-934.

Tel. (0xx31) 3292-8128.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 12 de junho de 2007. cod.4596
Artigo aceito em 25 de agosto de 2007.

INTRODUÇÃO

A Epidermólise bolhosa (EB) compreende um conjunto de afecções bolhosas, de caráter hereditário, com diferentes quadros clínicos e diferentes modos de transmissão genética¹⁻⁴. Caracteristicamente, os indivíduos afetados desenvolvem bolhas na pele e mucosas, espontaneamente ou após mínimos traumatismos^{4,5}. A EB afeta cerca de um em cada 50.000 nascimentos⁴. A formação de bolhas nesse grupo de doenças é devido à formação de planos de clivagem na pele e mucosas^{2,3,5-7}. Clinicamente, compreendem três grandes grupos de epidermólise bolhosa: EB simples (autossômica dominante) com bolhas de localização epidérmica e que não deixam cicatrizes; EB juncional (autossômica recessiva) na qual as bolhas situam-se na lâmina lúcida e EB distrófica (autossômica dominante ou recessiva) caracterizada pela presença de atrofia, cistos tipo milium, distrofias ungueais, alterações pigmentares e lesões mucosas^{2,4}.

Reconhecem-se, atualmente, 23 fenótipos de EB, cujo quadro clínico é variável e oscila desde quadros leves até formas letais⁴. O diagnóstico é realizado através das características clínicas e achados histopatológicos das lesões⁴. A microscopia eletrônica é o padrão ouro para o diagnóstico, mas a imunohistoquímica (em particular, anticorpo monoclonal) e biologia molecular têm alcançado definições sofisticadas da estrutura e função da junção dermoepidermal da pele normal e das alterações em cada grupo e subgrupo da EB⁴.

Manifestações otorrinolaringológicas são freqüentes na EB⁶⁻¹¹. Estas manifestações estão relacionadas à formação de bolhas nas mucosas (principalmente na orofaringe e esôfago), seguido de ruptura e cicatrização hipertrófica, levando à anquiloglossia, microstomia, estenose de esôfago, estenose de laringe e estenose de vestibulo nasal. Estenose de esôfago é uma complicação nos estágios avançados, sendo um dos grandes desafios para a especialidade¹². Estudos descritivos abordando essa enfermidade ainda não foram publicados no Brasil.

O objetivo deste trabalho foi descrever as manifestações otorrinolaringológicas da epidermólise bolhosa, definindo melhores condutas clínicas e/ou anestésico-cirúrgicas, com conseqüente redução da morbi-mortalidade dos pacientes.

PACIENTES E MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo de 60 pacientes com EB acompanhados e tratados durante o período de Junho de 1999 a Dezembro de 2006. O projeto foi aprovado e registrado no Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição sob o nº 136/05.

Os pacientes haviam sido referenciados pela Associação Mineira dos Parentes, Amigos e Portadores de Epidermólise Bolhosa (AMPAPPEB) sendo este o critério de inclusão no estudo.

Todos os 60 pacientes foram submetidos a exame clínico otorrinolaringológico completo. Em casos de disfagia foram realizados videofluoroscopia e radiografia contrastada de esôfago, estômago e duodeno (REED).

Em casos selecionados, foi necessária a realização de dilatação esofágica. A indicação do procedimento foi haver evidência clínica e radiológica de estenose esofágica severa. A dilatação esofágica foi realizada com a introdução de ogivas. Todos os procedimentos foram realizados com anestesia geral utilizando-se propofol, quelicim e midazolam. Cada procedimento foi realizado em apnéia e ventilação por máscara até a recuperação dos pacientes. Após os procedimentos, prescreveu-se corticosteróide, na dose de 0,5 a 1mg/kg/5 dias, medicação analgésica (paracetamol ou dipirona) e ranitidina (150mg/10ml) ou omeprazol (20mg/12/12hs) durante 30 dias, prolongando-se o tratamento de acordo com a sintomatologia dispéptica de cada paciente. Nos pacientes com sintomas dispépticos e engasgos, sem disfagia significativa, administrou-se bloqueador de bomba de prótons ou bloqueador de receptor H2, nas mesmas doses prescritas anteriormente.

RESULTADOS

Dos 60 pacientes que participaram do estudo, 28 (46,6%) eram do sexo feminino e 32 (53,4%) do sexo masculino, sendo a idade média dos pacientes de 14,5 anos, com tempo de início dos sintomas variando desde o nascimento aos 22 anos de idade.

Oito (13,4%) tinham o diagnóstico clínico de EB simples, 51 (85%) de EB distrófica recessiva e um (1,6%) caso de EB adquirida.

Manifestações esofágicas foram encontradas em 28 (46,6%) pacientes. Em todos esses pacientes foram realizadas dilatações esofágicas após confirmação de estenose com estudos radiológicos (Figura 1).

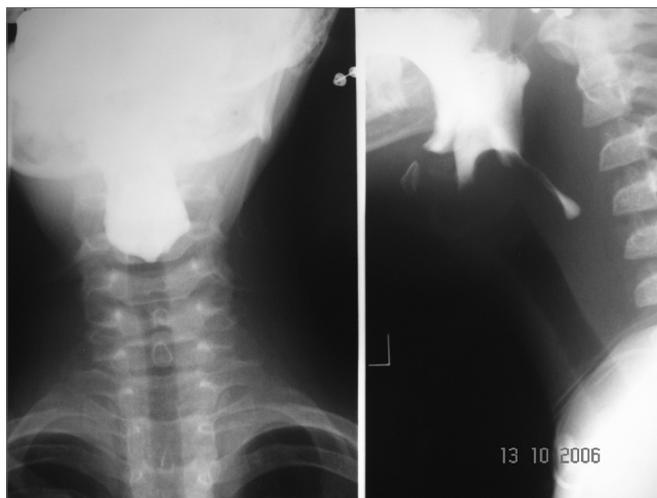


Figura 1. Estenose de esôfago na constrição cricóidea.

Ocorreram duas complicações: um paciente submetido à dilatação esofágica evoluiu com formação de bolha no pós-operatório imediato, havendo necessidade de internação e cuidados clínicos até ruptura da bolha e retorno da deglutição. O outro apresentou perfuração de esôfago evoluindo com pneumomediastino e pneumoperitônio desde a região da carina até o mesocólon transverso. Este paciente queixou-se de dor retroesternal intensa e dor torácica durante os movimentos respiratórios no pós-operatório imediato. Foi submetido à Rx de tórax que não definiu o diagnóstico. Imediatamente, realizou-se TC de tórax que definiu o quadro de perfuração. Após iniciar clindamicina e gentamicina, o paciente foi encaminhado para a cirurgia geral que drenou o tórax, o mediastino e o abdômen (retroperitônio). O paciente evoluiu bem e recebeu alta hospitalar 30 dias após. Todos os pacientes evoluíram com melhora da disfagia após as dilatações (Figura 2).



Figura 2. Paciente da figura anterior após dilatação com ogivas metálicas

Os lábios, a boca, a língua e o pavilhão auricular foram os locais mais acometidos pelas bolhas (Figuras 3 e 4), estando presentes em 32 pacientes (53.3%). Lesões bolhosas em conduto auditivo externo foram evidenciadas em dois pacientes (3.3%), sendo que nenhum deles apresentava sinais de estenose do conduto. Lesões ulcerativas e bolhas nas narinas foram encontradas em 11 pacientes (18.3%), sendo que três deles (27.2%) evoluíram



Figura 3. Microstomia, anquiloglossia, ulcerações periorais e de mucosa oral.



Figura 4. Lesão cicatricial no pavilhão auricular (milium).

Tabela 1. Distribuição de 60 pacientes com epidermólise bolhosa em relação ao gênero, subtipo e locais das lesões.

	Características clínicas	Pacientes
		60(100%)
Sexo	Feminino	28 (46.6%)
	Masculino	32 (53.4%)
Subtipo	Epidermólise Bolhosa Simples	08
	Epidermólise Bolhosa Distrófica	51
	Epidermólise Bolhosa Adquirida	01
Local das lesões	Esôfago	28
	Lábios	32
	Conduto auditivo externo	02
	Narinas	11
	Laringe	01

com estenose narinária. Um paciente (1.6%) apresentou alteração laringotraqueal (estenose de comissura anterior) (Tabela 1).

Complicações anestésicas não foram observadas e nenhum paciente desenvolveu lesões cutâneas após os procedimentos.

DISCUSSÃO

A epidermólise bolhosa é um heterogêneo grupo de doenças sistêmicas caracterizada por fragilidade anormal da pele e mucosas³. Recentemente, investigações têm elucidado importantes defeitos genéticos⁴. Mutações no colágeno tipo VII têm sido identificadas na epidermólise bolhosa distrófica recessiva e dominante, enquanto a epidermólise bolhosa simples tem se mostrado como resultado de mutações nos genes para queratina 5 ou 143. Investigações mostraram que algumas formas de epidermólise bolhosa juncional são causadas por mutações no gene laminina³. Estes achados têm função prática no desenvolvimento de diagnósticos pré-natais acurados e de terapia genética³.

Dependendo do tipo de epidermólise bolhosa, os pacientes podem ter flictenulas na boca, esôfago, narinas, pavilhão auricular e laringe, resultando em considerável morbidade^{6-11,13-15}. Anemia ferropriva é comum devido à perda de sangue que ocorre com a ruptura das bolhas⁷.

Em relação ao envolvimento extracutâneo, o trato gastrointestinal superior é o local mais frequentemente acometido^{7,10}. Podem ocorrer flictenulas e microstomia, levando à disfagia e odinofagia⁷. Achados radiológicos incluem estreitamentos, bolhas, irregularidade na mucosa e hérnia hiatal. A mucosa esofágica pode ser extremamente frágil na epidermólise bolhosa distrófica e perfuração tem sido relatada após endoscopia¹⁰.

Bolhas esofágicas geralmente evoluem para cicatrizes e estenoses, causando disfagia e sendo este um dos maiores problemas na epidermólise bolhosa distrófica recessiva⁷. Complicações como perfuração de esôfago, pneumomediastino, pneumoperitônio e mediastinite devem ser diagnosticadas precocemente, pois podem ser fatais¹².

Os dentes são comumente acometidos na EB^{7,14,16}. Tratamento preventivo é necessário e consultas frequentes para limpeza e aplicação de flúor deverá ser iniciado na infância precoce^{7,14,16}. Na presente casuística, todos os pacientes apresentaram mal estado de conservação dos dentes. Isso se deve à dificuldade de escovação adequada visto que mínimos traumatismos levam à formação de lesões.

Envolvimento da laringe é raro. Quando ocorre, é mais comum na epidermólise bolhosa juncional do que nas formas distrófica e simples^{8,9,13,17}. Acometimento agudo da laringe por bolhas, evoluindo com rouquidão e estridor, implica em imediata intervenção otorrinolaringológica para

avaliar sobre a necessidade de traqueostomia².

Os pacientes com epidermólise bolhosa podem ser submetidos à instrumentação anestésica padrão, embora com maior risco de complicações^{17,18}. Em revisão recente, de 129 induções anestésicas em 32 pacientes com EB, complicação séria não ocorreu em paciente algum submetido à entubação orotraqueal (10 episódios), máscara facial, bloqueio de nervo, agentes intramusculares ou intravenosos, e anestesia local. Similarmente, nenhuma complicação relacionada à entubação foi observada em outro relato de 113 entubações orais e 18 entubações nasais realizadas em 33 pacientes com EB¹⁷. É possível que o epitélio colunar pseudoestratificado que reveste a maior parte da laringe e da traquéia os fazem menos suscetível à formação de bolhas por fricção¹⁷. Embora se apresente como baixo o risco de complicações, todo instrumento que entre em contato com a pele e mucosa (máscara facial, laringoscópio e tubos endotraqueais) deve estar bem lubrificado¹⁷. Gazes lubrificadas estariam indicadas para fixar os eletrodos para monitorização cardíaca, esfigmomanômetro e acessos venosos¹⁷.

Complicações como perfuração de esôfago, pneumomediastino, pneumoperitônio e mediastinite, devem ser diagnosticadas precocemente, pois podem ser fatais¹².

CONCLUSÃO

A EB é doença rara e os pacientes são encaminhados para tratamento das complicações em centros de referência. Portanto, é fundamental que os médicos envolvidos com os cuidados destes pacientes conheçam as condutas necessárias para otimizar o tratamento sem prejuízo adicional à doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kowalewski C, Hamada T, Wozniak K, Kawano Y, Szczecinska W, Yasumoto S, et al. A novel autosomal partially dominant mutation designated G476D in the Keratin 5 gene causing Epidermolysis Bullosa simplex Weber-Cockayne type: A family study with a genetic twist. *Int J Mol Med* 2007;20(1):75-8.
2. Mitsuhashi Y, Hashimoto I. Genetic abnormalities and clinical classification of Epidermolysis Bullosa. *Arch Dermatol Res* 2003; 295 Suppl 1:529-33.
3. Fine JD, McGrath J. Inherited epidermolysis bullosa comes into the new millennium: A revised classification system based on current knowledge of pathogenetic mechanisms and the clinical, laboratory, and epidemiologic findings of large, well-defined patients cohorts. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:135-7.
4. Bauer EA, Briggaman RA, Hintner H. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1051-66.
5. Wojonarsowska F, Eady RAJ, Burge SM. Bullous Eruptions. In: Champion RH, Burton JL, et al, editors. *Rook/Wilkinson/ Ebling, Textbook of dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1998. p. 1817-44.
6. Hore I, Bajaj Y, Denyer J, Martinez AE, Mellrio JE, Bibas T, et al. The management of general and disease specific ENT problems in children with Epidermolysis Bullosa - a retrospective case note review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71(3):385-91.

-
7. Johnston DE, Koehler R, Balfe DM. Clinical manifestations of epidermolysis bullosa dystrophica. *Dig Dis Sci* 1981;26(12):1144-49.
 8. Liu RM, Papsin BC, de Jong Al. Epidermolysis Bullosa of the head and neck: A case report of laryngotracheal involvement and 10 - year review of cases at the Hospital for Sick Children. *J Otolaryngol* 1999; 28(2):76-82.
 9. Schaffer S. Head and neck manifestations of epidermolysis bullosa. *Clin Pediatr[Phila]* 1992; 31: 81-8.
 10. Ramadass T, Thangavelu T. Epidermolysis bullosa and its ENT manifestations. *J Laryngol Otol* 1978;92:441-6.
 11. Thawley ES, Black JM, Dudek ES, et al. External auditory canal stricture secondary to epidermolysis bullosa. *Arch Otolaryngol* 1977;103:55-7.
 12. Castillo RO, Davies YK, Lin YC, Garcia M, Young H. Management of esophageal strictures in children with recessive dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34(5):535-41.
 13. Kao CH, Chen SJ, Hwang B, Yang AH, Hsu CY, Huang CH. Junctional Epidermolysis Bullosa. *J Chin Med Assoc* 2006;69(10):503-6.
 14. Silva LC, Cruz RA, Abou-Id LR, Brini LN, Moreira LS. Clinical evaluation of patients with Epidermolysis Bullosa: review of the literature and case reports. *Spec Care Dentist* 2004; 24(1):22-7.
 15. Kastanioudakis I, Bassioukas K, Zivra N. External ear involvement in epidermolysis bullosa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:618.
 16. Serro MC, Silvestre DFJ, Bagán SJV, Peñarrocha DM, Alio SJJ. Hereditary Epidermolysis Bullosa. Dental management of three cases. *Med Oral* 2001;6(1):48-56.
 17. Lin AN. Management of patients with epidermolysis bullosa. *Dermatologic Clinics* 1996;14(2):381-87.
 18. Iohom G, Lyons B. Anaesthesia for children with Epidermolysis Bullosa: A review of 20 year's experience. *Eur J Anesthesiol* 2001;18(11):745-54.