



# MANIFESTAÇÕES ORAIS NA EPIDERMÓLISE BOLHOSA: RELATO DE CASO.

*Ivan Dieb Mizara, Médico Assistente do Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.*

*Renato Cantisani Di Francesco, Médico do Curso de Pós Graduação (Doutorado) da Disciplina de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.*

*Mário Valentini Júnior, Médico do Curso de Pós Graduação (Doutorado) da Disciplina de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo*

*Cláudia Giuli Santi, Médica Assistente do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.*

*Aroldo Miniti, Professor Titular do Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.*

*Trabalho apresentado na 11ª Reunião da Sociedade Brasileira de Otologia e 2º Encontro Brasileiro de Trabalhos Científicos em Otorrinolaringologia no Período de 1-4 de novembro de 1995. Belo Horizonte, Brasil.  
Endereço para correspondência: Departamento de Otorrinolaringologia do HCFMUSP - Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255, sala 6002 - CEP 04531-012 - São Paulo - SP - Telefax: 011- 2800299*

## INTRODUÇÃO

Epidermólise bolhosa congênita (EB) representa grupo heterogêneo de patologias de caráter genético caracterizada pela formação de bolhas na região cutâneo-mucosa, após trauma mínimo, como resultado de fragilidade mecânica do epitélio<sup>1,2,7</sup>. Há, também, uma forma adquirida que não é relacionada à que descreveremos<sup>5</sup>.

Mais de 20 subtipos têm sido descritos, de acordo com o tipo de padrão genético, distribuição regional das lesões e aparência individual destas, presença ou não de atividade extracutânea e achados ultraestruturais e imunohistoquímicos.

Estes subtipos são divididos em três categorias: EB simplex, EB junctionalis e EB distrófica<sup>6</sup>. Alguns dos subtipos são relativamente comuns, porém outros são bastante raros como a forma junctional progressiva, com apenas 18 casos na literatura. É imperativo que estas crianças sejam acompanhadas, já que elas podem apresentar obstrução de vias aéreas superiores e/ou disacusia.

## RELATO DE CASO

Apresentamos criança com 18 meses de idade, sexo feminino, procedente de São Paulo, cujos pais são primos em segundo grau. Não há relato de casos semelhantes na

família, nem história de descendência européia. A criança apresentava bolhas hemorrágicas na boca e disfonia, desde os primeiros dias de vida. Na evolução, as bolhas apareceram também na face, tronco e mãos, além de distrofia ungueal e cáries. Não havia relato de surdez por parte dos pais.

O exame físico revelava bolhas hemorrágicas na face, tronco e extremidades (figura 1). Havia atrofia da pele no dorso das mãos, com perda parcial de impressões digitais e hiperqueratose em mãos e pés.

Na cavidade oral, apresentava lesões bolhosas polimórficas nas regiões jugal, vestibular e vermelhidão nos lábios (Figura 2). O esmalte dentário era defeituoso, com cáries. O exame endoscópico revelou processo inflamatório não característico na mucosa laringea, sem formação de bolhas. A audiometria de tronco cerebral era normal. A criança era pequena em relação à idade e nenhum

acometimento sistêmico foi encontrado.

A biópsia de pele revelou EB junctionalis progressiva. À microscopia óptica, encontrou-se formação de bolha dermoepidérmica com conteúdo seroso (figura 3). Notouse, também, vasodilatação e infiltrado inflamatório. A microscopia eletrônica mostrou separação entre o estrato basal e a lâmina lúcida caracterizando este tipo de patologia (figura 4).

Para o  
otorrinolaringologista,  
as formas junctional  
e distrófica são  
importantes  
porque podem  
ocorrer lesões nas  
vias aéreas e  
esôfago.



Figura 1. Bolhas hemorrágicas e distrofia ungueal nas mãos e antebraço.

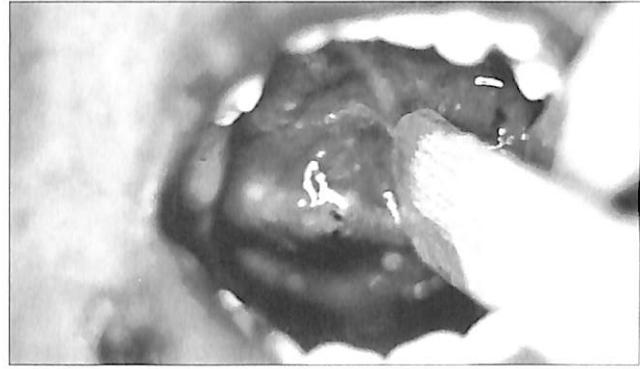


Figura 2. Bolhas na cavidade oral.

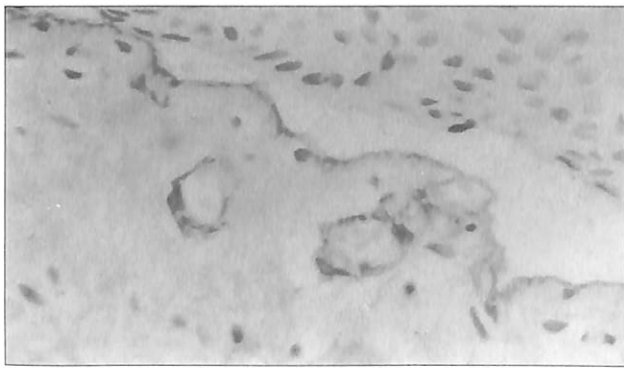


Figura 3. Microscopia óptica: bolha dermo-epidérmica.

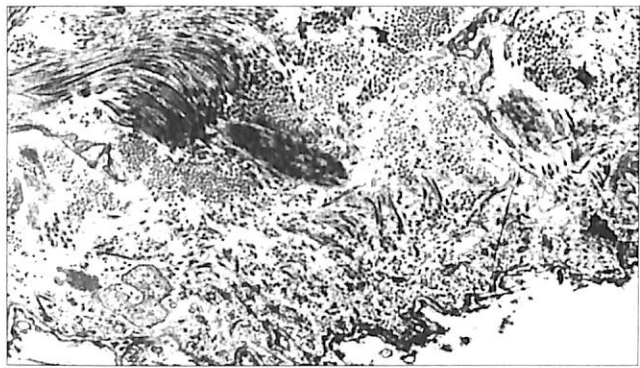


Figura 4. Microscopia eletrônica: margem inferior da bolha, mostrando a lâmina densa intacta.

A criança evoluiu com aparecimento de vários ciclos de formação de bolhas, geralmente com infecção secundária.

## **DISCUSSÃO**

EB progressiva é raro subtipo de epidermólise bolhosa, descrita inicialmente por Gedde-Dahl<sup>6</sup>. EB simplex é mais prevalente, enquanto a forma junctional é bastante rara. A forma simplex é transmitida de maneira autossômica dominante; a junctional de forma autossômica recessiva e a distrófica tem padrão variável<sup>5</sup>.

Fisiopatologicamente, é causada pela adesão anômala entre os componentes do epitélio, o que pode ocorrer em diferentes níveis, dependendo do subtipo em questão. Na forma junctional, a ruptura ocorre na lâmina lúcida da membrana basal e, na distrófica, na lâmina densa. Devido à pequena coesão, há formação de bolhas após trauma mínimo.

Para o otorrinolaringologista, as formas junctional e distrófica são importantes porque podem ocorrer lesões nas vias aéreas e esôfago. Na forma junctional, raramente, pode ocorrer disacusia.

As primeiras manifestações geralmente ocorrem na infância ou adolescência, e são caracterizadas pela formação de bolhas na pele, difusas pelo corpo, principal-

mente onde o atrito é maior, como ocorre em nosso caso. Com exceção da forma distrófica, não há cicatrizes. Distrofia ungueal pode ocorrer nas formas junctional e distrófica<sup>4</sup>.

Nestes dois subtipos, a cavidade oral é susceptível a injúrias, como erosões, bolhas e eventual desnudamento da língua<sup>12</sup>, além de anquiloglossia e microstomia. A presença de acometimento do esmalte dentário é característica da forma junctional<sup>10,12</sup>.

No caso apresentado, notamos presença de lesões polimórficas na mucosa oral e na língua. Não havia evidência de desnudamento da língua, nem anquiloglossia, talvez por tratar-se da forma mais branda de acometimento, ou devido ainda ao pequeno tempo de evolução.

O envolvimento laríngeo, usualmente, ocorre nos primeiros dois anos de vida e pode ter caráter indolente ou severo. Inicialmente, manifesta-se como rouquidão intermitente e pode levar à estenose laríngea, sendo a traqueostomia necessária nestes casos<sup>4</sup>. Lesões laríngeas típicas não foram encontradas em nosso caso. Alguns pacientes podem desenvolver lesões no trato digestivo, onde estenose esofágica ou bolhas perianais podem aparecer<sup>3,8,11</sup>.

Apesar das manifestações clínicas sugerirem o diagnóstico, ele só é confirmado pelo estudo histopatológico, onde o plano de clivagem indica o subtipo envolvido. A EB junctional mostra, à microscopia óptica bolhas subepidérmicas e perda das papilas dérmicas; na

microscopia eletrônica, ruptura na região da lâmina lúcida. Não são encontrados depósitos eletrodensos em todos os casos. Os hemidesmossomos podem estar em número diminuído ou ausentes<sup>1,9</sup>.

Na primeira descrição desta patologia, por Gedde-Dahl, o paciente apresentava disacusia neurossensorial e o autor acreditou que seria parte da síndrome. Porém, outros estudos mostraram que a disacusia era entidade diferente, ligada a outro gene, mas transmitida de forma intimamente ligada ao gene da epidermólise na população norueguesa. Por isto, é importante avaliar se há presença de hipoacusia nestes pacientes. Em nosso caso, a audição revelou-se normal.

O tratamento é multidisciplinar e, infelizmente, nenhum tipo específico de terapêutica existe. Deve-se evitar traumas cutâneo-mucosos; as infecções secundárias devem ser tratadas com antimicrobianos tópicos e/ou sistêmicos e a dieta rica em proteínas, ferro e zinco. Acompanhamento odontológico é imperativo. O uso de difenilhidantoína e vitamina E é baseado em estudos em que se assinala a inibição da síntese de colágeno, mas seu uso é controverso<sup>6</sup>.

Os otorrinolaringologistas devem estar familiarizados com esta patologia no diagnóstico diferencial de lesões bolhosas da cavidade oral e vias aéreas superiores e também no diagnóstico das disacusias.

## REFERÊNCIAS

1. BIRCHER, A. et al. - Epidermolysis Bullosa Junctionalis Progressiva in three siblings. *British Journal of Dermatology*, 128: 429-435 (1993).
2. EADY, R. A. J. - The Classification of Epidermolysis Bullosa. In: Priestley, G. C.; Tidman, M. J.; Weiss J. B.; Eady, R. A. J. (1990) *A Comprehensive Review of Classification, Management and Laboratory Studies*. Growthton, Debra, pp.1-9.
3. FEURLE, G. E.; WEISDAUER, H.; BRULDAUF, G.; BRANCS, T. - Management Of Esophageal Stenosis in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Gastroenterol*, 87: 1376-80 (1984).
4. FINE, J. - Inherited Epidermolysis Bullosa. In: Fine, J. (1992). *Bullous Diseases*. Igakushoin, New York-Tokyo (1992) pp. 135-153.
5. FONSECA, J. AND OBADIJA, L. - Epidermólise bolhosa: Recentes Avanços. *An Bras Dermatol*, 65: 171-174 (1990).
6. GEDDE-DÄHL, T. - Epidermolysis Bullosa: A Clinical, Genetic and epidemiological Study. Baltimore. The Johns Hopkins Press (1971) pp.135-153.
7. GEDDE-DÄHL, T. JR. - Epidermolysis Bullosa. In: Emery, A. E. H.; Rimson, D.L. *Principles and Practices of Medical Genetics vol 1*. New York: Churchill Livingstone (1983) pp. 678-87.
8. GRAYBOSHI, D. et al. - Gastrointestinal Manifestations of epidermolysis Bullosa in Children. *Arch Dermatol*, 124: 746-521 (1988).
9. HRBER, A. et al. - Epidermolysis Bullosa Progressiva. *Journal of the American academy of dermatology*, 16:195-200 (1987).
10. NOLWARR, R. J. - Oropharyngeal Lesions and their Management in Epidermolysis Bullosa. *Arch Dermatol*, 124:742-45 (1988).
11. TIDMAN, M. J. et al. - Oesophageal Web Formation in Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Clin Exp Dermatol*, 13: 279-81 (1981).
12. WRIGHT, J. T.; JOHNSON, L. B. - Oral Soft Tissues in Hereditary Epidermolysis Bullosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 71: 440-44 (1991).

### DIMETAPP\*

Descongestionante nasal por via oral, anti-histamínico. **APRESENTAÇÕES:** Dimetapp® Gotas Pediátricas: frasco contendo 20 ml e conta-gotas. Dimetapp® Elixir: frasco contendo 120 ml. Dimetapp® Comprimido: cartucho contendo 24 comprimidos. Dimetapp® AP Drágeas AÇÃO PROLONGADA: cartucho contendo 12 drágeas. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. FÓRMULA:** Cada ml de Gotas Pediátricas contém 2 mg de Maleato de Bromofeniramina, 2,5 mg de Cloridrato de Fenilpropanolamina. Cada 5 ml de Elixir contém 4 mg de Maleato de Bromofeniramina, 5 mg de Cloridrato de Fenilpropanolamina. Cada Comprimido contém 4 mg de Maleato de Bromofeniramina, 5 mg de Cloridrato de Fenilpropanolamina. Cada Drágea de AÇÃO PROLONGADA contém 12 mg de Maleato de Bromofeniramina, 15 mg de Cloridrato de Fenilpropanolamina. **FORMAÇÃO TÉCNICA:** Dimetapp® associa em sua composição uma substância de ação anti-histamínica o Maleato de Bromofeniramina as aminas simpaticomiméticas Cloridrato de Fenilefrina e Cloridrato de Fenilpropanolamina. Os anti-histamínicos utilizados para tratamento de processos alérgicos, como no caso da bromofeniramina, agem por mecanismo competitivo com a histamina nos receptores H<sub>1</sub> das células eletoras. Elas podem prevenir, mas não reverter, as respostas medidas pela histamina isolada. A ação anticolinérgica da maioria dos anti-histamínicos promove um efeito secante da mucosa nasal. As aminas simpaticomiméticas agem sobre os receptores alfa-adrenérgicos na mucosa do trato respiratório produzindo vasoconstrição, a qual reduz temporariamente o edema associado a inflamação das membranas mucosas que revestem os condutos nasais. O Cloridrato de Fenilefrina é utilizado como descongestionante nasal. O Cloridrato de Fenilpropanolamina é uma amina simpaticomimética e suas propriedades são semelhantes as da Fedrina, sendo mais ativo como vasoconstritor com menor estímulo do Sistema Nervoso Central. Este tipo de medicação em sendo utilizada no tratamento das manifestações alérgicas e da congestão nasal que ocorrem no resfriado comum e outras infecções respiratórias. Dimetapp® AP em forma de drágea de ação prolongada, e indicado quando se deseja um efeito duradouro por um período de 10 a 12 h. **INDICAÇÕES:** Dimetapp® e indicado para o alívio temporário da congestão nasal nas manifestações alérgicas do sistema respiratório superior, tais como: resfriado comum, alergias sazonais, sinusite e rinite. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Dimetapp® e contra-indicado a pessoas hipersensíveis aos componentes da fórmula, hipertensão grave e problema arterio-coronariano e em pessoas em terapia com Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO). Dimetapp® não deve ser usado no primeiro trimestre de gravidez. **EFEITOS COLATERAIS:** Apesar de raras, e geralmente em casos de superdosagem, podem ocorrer: discrasias sanguíneas, taquicardia ou taquiarritmia, episódios psicóticos (geralmente associados com história preta de problemas psiquiátricos). Dimetapp® pode causar sonolência, dependendo da susceptibilidade individual de cada paciente. Podem ocorrer tontura, náuseas, vômitos, dor de cabeça, ansiedade, insônia, dificuldade ou não de urinar, perda de apetite e secura da boca. **ADVERTÊNCIAS:** Pacientes com as seguintes condições são advertidos para que não usem este produto, exceto sob orientação médica: asma, problemas pulmonares crônicos, enfisema, dificuldade respiratória, hipertensão, problemas cardíacos, diabetes, distúrbios da tireoide, glaucoma ou dificuldade em urinar devido ao aumento da glândula prostática. Este produto pode causar sonolência, alcool, sedativos e tranquilizantes podem aumentar este efeito. motivo pelo qual os pacientes devem ser orientados para não fazer uso dos mesmos enquanto estiverem tomando este produto, exceto sob orientação médica. Deve-se ter cuidado ao dirigir veículos motorizados ou operar máquinas. Pode causar excitabilidade, especialmente em crianças. Os pacientes devem ser advertidos para não excederem as dosagens recomendadas, porque altas doses podem provocar nervosismo, tontura ou insônia. Devem também ser advertidos para não tomar este produto por mais de 7 dias. Caso os sintomas não desapareçam ou estejam acompanhados de febre, deve-se retornar ao médico. **PRECAUÇÕES:** Como com todo medicamento, mulheres grávidas ou em fase de amamentação devem procurar orientação médica antes de usar este produto. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Com Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO) pode produzir crise hipertensiva. Certos agentes anti-hipertensivos podem ter seus efeitos diminuídos. **INTERFERÊNCIA EM EXAMES LABORATORIAIS:** Os anti-histamínicos podem influir a resposta aos testes cutâneos com extratos de alérgenos, ocasionando, em alguns pacientes, resultados falso-negativos. **POSIOLOGIA:** Dimetapp® Gotas Pediátricas: Crianças de 2 a 6 anos: 2 gotas por quilograma de peso, 3 vezes ao dia (1 ml - 20 gotas). **CRIANÇAS COM MENOS DE 2 ANOS:** A dosagem deve ser determinada pelo Médico com base no peso, nas condições físicas e outras considerações apropriadas do paciente. Dimetapp® Elixir: adultos e crianças acima de 12 anos: 1 a 2 colheres (5 a 10ml), 3 a 4 vezes ao dia; crianças de 6 a 12 anos: 1 colher (5 ml), 3 a 4 vezes ao dia. **SAO EXCIDER 12 HORAS (DOSES EM 24 HORAS):** Dimetapp® Comprimidos: adultos e crianças acima de 12 anos: 1 a 2 comprimidos, 3 a 4 vezes ao dia. **SAO EXCIDER 12 HORAS (DOSES EM 24 HORAS):** Dimetapp® AP Drágeas - Ação Prolongada: Adultos e crianças acima de 12 anos: 1 drágea a cada 12 horas. **SAO EXCIDER 12 HORAS EM 12 HORAS OU 2 DRÁGEAS EM 24 HORAS. CONDIÇÃO NASAL PERIOSAGMICA:** Indução ao vômito. Lavagem gástrica com solução de cloreto de sódio 0,45% no caso de pacientes com dificuldades de vomitar. Tratamento de suporte (terapia de suporte) etc. **REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:** USP Drug Information for the Health Care Professional, 11<sup>th</sup> Edition, 1991. Physician's Desk Reference for Non-Prescription Drugs, 12<sup>th</sup> Edition, 1991.

### MUCOLITIC\*

**APRESENTAÇÃO E COMPOSIÇÃO:** Xarope Adulto: Caixa com frasco com 100 ml. Cada 5 ml contém 250 mg de carbocisteína. Xarope Pediátrico: Caixa com frasco de 100 ml. Cada 5 ml contém 100 mg de carbocisteína. Solução Oral (Gotas Pediátricas): Caixa com frasco com 20 ml. Cada 1 ml contém 50 mg de carbocisteína. **INDICAÇÕES:** Mucolitic® está indicado em terapia adjuvante como mucolítico e fluidificante das secreções, nas afecções agudas ou crônicas do trato respiratório onde a secreção viscosa e ou abundante de muco seletor ator agrava. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Mucolitic® e contra-indicado para pacientes com ulcera péptica ativa ou hipersensibilidade a carbocisteína. **PRECAUÇÕES:** Deve-se ter cautela em pacientes com história de ulcera gástrica ou duodenal. Devido a presença de sacarose em Mucolitic®, Xarope Adulto e Xarope Pediátrico e Mucolitic® Solução Oral (Gotas Pediátricas), pacientes diabéticos devem ser cuidadosamente monitorizados. Cada 1 ml de Xarope Adulto contém 340 mg de sacarose, cada 1 ml de Xarope Pediátrico contém 490 mg de sacarose. Cada 1 ml de Solução Oral contém 450 mg de sacarose. Precauções de uso em pacientes com asma brônquica e insuficiência respiratória. A ser durante a gravidez e lactação. **Efeito de Mucolitic® na fertilidade humana:** não foi estudado em estudos adequados e bem controlados em ratos. Não se sabe se a carbocisteína excretada no leite humano. Mucolitic® não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação a menos que, a critério médico, os benefícios esperados ultrapassem substancialmente o risco potencial para a criança. **Uso pediátrico:** A segurança e efetividade de Mucolitic® em crianças menores de 1 ano ainda não foram estabelecidas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Mucolíticos brônquicos não devem ser associados com antibióticos e com substâncias atropínicas. **REACÇÕES ADVERSAS:** Náuseas, diarreia, desconforto gástrico, sangramento gastrointestinal e erupções dermatológicas tem ocorrido ocasionalmente. Outros relatos incluem tonturas, insônia, cefaleia, palpitações e hipoglicemia leve. **POSIOLOGIA:** Crianças com menos de 5 anos de idade (VIDE PRECAUÇÕES) 5 mg por quilograma de peso, 3 vezes ao dia. **MUCOLITIC® Solução oral (gotas pediátricas):** 2 gotas por quilograma de peso, 3 vezes ao dia. **Crianças entre 5 e 12 anos de idade:** 5 mg por quilograma de peso, 3 vezes ao dia. **MUCOLITIC® Xarope Adulto:** 1 a 2 colheres (5 a 10 ml), 3 vezes ao dia. **INFORMAÇÕES TÉCNICAS:** Carbocisteína, cujo nome químico é S-(carboximetil) L-cisteína, é um aminoácido dibásico, de peso molecular 179,2 e fórmula molecular C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>S. **FARMACOLOGIA CLÍNICA:** O exato mecanismo de ação da carbocisteína ainda não foi totalmente elucidado, sua ação, no entanto, parece estar associada a regulação da viscosidade das secreções mucosas no trato respiratório. Estudos em animais e em humanos mostram que a carbocisteína altera a síntese das glicoproteínas do muco, aumentando proporcionalmente a produção de sialoglicoproteínas. Essas proteínas, por sua vez, melhoram o "clearance" mucociliar, tornando a tosse mais efetiva. A carbocisteína rapidamente é absorvida após administração oral. As concentrações séricas máximas são alcançadas entre 1 e 2 horas após a administração e, após uma dose de 1,5 g, os valores máximos foram 1,3 a 16 mg/l. A meia-vida plasmática foi estimada em 1,5 a 2 horas e o volume aparente de distribuição em aproximadamente 60 litros. A carbocisteína parece distribuir-se bem no tecido pulmonar e no muco respiratório, sugerindo ação local. É metabolizada através de acetilação, descarboxilação e sulfoxidação. Muito pouco do derivado descarboximetilado é produzido. A maior parte da droga é eliminada inalterada, por excreção urinária. Dois terços dos indivíduos excretam um glucosídeo com metabolismo menor. São batelatos de atividade farmacológica importante desde metabólitos. **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** 1. Brown, D.I. Carbocysteine Drug Intell Clin Pharm, 1988, 22: 306-8. 2. Medico, J.C., Radellio, P. Effect of drug on mucous glycoproteins and water bronchial secretion. Int Med Res, 1979, 7: 444-42. 3. Puchel, J. et al. Effect of mucoregulator carbocysteine in patients with chronic bronchitis. J Trop Clin Pharmacol, 1978, 14: 174. 4. Edwards, G. et al. S-(carboxymethyl) cysteine in the fluidation of sputum and treatment of chronic airway obstruction. Chest, 1976, 70(4): 506-13. 5. Aylward, M. et al. Clinical evaluation of carbocysteine in the treatment of patients with chronic bronchitis. J Clinical Trials Journal, 1985, 22(1): 36-44. 6. Primer, G. Mucolytic therapy in respiratory tract diseases. Clinical experimental investigation before and after treatment with Transbronch. Therapie der Gegenwart, 1975, 114(6): 125-66.