

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA BEATRIZ BATISTA MOURATO CORDEIRO

**EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA RECESSIVA: NOVAS  
ABORDAGENS TERAPÊUTICAS**

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
DRA. LEONOR RAMOS  
PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA GONÇALO

ABRIL/2024

**Maria Beatriz Batista Mourato Cordeiro**

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Email: [beatrizbmouratoc@gmail.com](mailto:beatrizbmouratoc@gmail.com)

**Dra. Leonor Ramos**

Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia no Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Professora Doutora Maria Margarida Martins Gonçalo**

Professora Catedrática da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

## Índice

Resumo	4
Palavras-Chave	5
Abstract	6
Keywords	7
Lista de tabelas e figuras	8
Lista de acrónimos	9
Introdução	10
Metodologia	11
Discussão	12
Fisiopatologia	12
Base celular e molecular	12
Patogénese	14
Epidemiologia	15
Tratamento	19
Transplante de medula óssea	19
Enxertos epidérmicos recombinantes autólogos	21
Beremagene Geperpavec	22
Losartan	23
Células estaminais mesenquimatosas ABCB5+	25
Extrato de casca de bétula	27
Gentamicina	29
Dupilumab	31
Conclusão	33
Agradecimentos	34
Referências bibliográficas	35

## Resumo

A epidermólise bolhosa (EB) é uma genodermatose hereditária que engloba vários subtipos, clínica e geneticamente heterogêneos. Esta patologia surge, habitualmente, ao nascimento, sendo secundária a mutações em genes essenciais ao normal funcionamento da barreira cutânea. Estas alterações genéticas condicionam disrupção mecânica de proteínas estruturais, influenciando a integridade e a adesão dermoepidérmica. Os subtipos da EB caracterizam-se por fragilidade mucocutânea, com formação de vesículas e bolhas induzidas, geralmente, por trauma mecânico mínimo. A EB pode ser categorizada em quatro tipos clássicos: EB simplex (EBS), EB juncional (EBJ), EB distrófica (EBD) e EB de Kindler (EBK), distinguidos pela apresentação clínica, plano de clivagem e patologia molecular. Apesar da sua heterogeneidade clínica, queixas como a dor e o prurido são transversais à maioria dos subtipos. Esta é uma doença órfã multissistémica, grave e complexa, que provoca diminuição da qualidade de vida e da esperança média de vida. Até à data, as abordagens terapêuticas permanecem limitadas e nenhuma se revelou consistentemente eficaz. Por este motivo, o seu tratamento é desafiante e, maioritariamente, de suporte, focando-se nos sintomas e na prevenção de lesões e complicações, como o carcinoma espinhocelular (CEC). Desta forma, é essencial existir um seguimento multidisciplinar regular e rigoroso dos doentes. As abordagens terapêuticas recentes e promissoras baseiam-se, fundamentalmente, em terapias celulares, génicas e modificadoras de sintomas e prognóstico. O presente trabalho foca-se na atualização do estado da arte da epidermólise bolhosa distrófica recessiva (EBDR), abordando tratamentos, aprovados e em estudo, com efeitos benéficos, tanto a nível clínico, como a nível histológico.

## **Palavras-Chave**

Epidermólise bolhosa; Tratamento; Terapia génica; Terapia celular; Terapia sintomática.

## **Abstract**

Epidermolysis bullosa (EB) is a hereditary genodermatosis that includes several clinically and genetically heterogeneous subtypes. This disease usually appears at birth, due to mutations in genes essential to the normal functioning of the skin barrier. These genetic alterations lead to mechanical disruption of structural proteins, influencing dermoepidermal integrity and adhesion. EB subtypes are characterized by mucocutaneous fragility, with the formation of vesicles and bullae usually induced by minimal mechanical trauma. EB can be categorized into four classic types: EB simplex, junctional EB, dystrophic EB and Kindler's EB, distinguished by clinical presentation, cleavage plane and molecular pathology. Despite their clinical heterogeneity, complaints such as pain and pruritus are common to most subtypes. This is a severe and complex multisystemic orphan disease that reduces both quality of life and average life expectancy. To date, therapeutic approaches remain limited and none have proven consistently effective. For this reason, their treatment is challenging and mostly supportive, focusing on symptoms and the prevention of lesions and complications, such as squamous cell carcinoma. Consequently, regular and rigorous multidisciplinary follow-up is essential. Recent and promising therapeutic approaches are fundamentally based on cell, gene and prognosis modifying therapies. This article focuses on updating the state of the art in recessive dystrophic EB, looking at treatments, both approved and under study, which have had beneficial effects, both clinically and histologically.

## **Keywords**

Epidermolysis bullosa; Treatment; Gene therapy; Cell-based therapy; Symptomatic therapy.

## **Lista de tabelas e figuras**

**Tabela 1** – Classificação clínica da EB; páginas 12 e 13

**Figura 1** - Representação esquemática da derme e epiderme, a nível celular e molecular;  
página 16



## Lista de acrónimos

**EB** – Epidermólise Bolhosa

**EBD** – Epidermólise Bolhosa Distrófica

**EBDR** – Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva

**EBDD** – Epidermólise Bolhosa Distrófica Dominante

**EBS** – Epidermólise Bolhosa Simplex

**EBJ** – Epidermólise Bolhosa Juncional

**EBK** – Epidermólise Bolhosa de Kindler

**CEC** – Carcinoma Espinhocelular

**ZMB** – Zona da Membrana Basal

**FA** – Fibrilhas de Ancoragem

**C7** – Colagénio do Tipo VII

**CTP** – Codões Terminais Prematuros

**MET** – Microscopia Eletrónica de Transmissão

**IFM** – Imunofluorescência para Mapeamento Antigénico

**NGS** – Sequenciação de Nova Geração

**TGF- $\beta$**  – *Transforming Growth Factor*-Beta

**HSV-1** – Vírus Herpes Simplex do Tipo 1

**CEM** – Células Estaminais Mesenquimatosas

**ABCB5** – *ATP-binding Cassette of Plasma Membrane P-glycoprotein, Subfamily B, Member 5*

**IL-1** – Interleucina 1

**IL-4** – Interleucina 4

**IL-13** – Interleucina 13

**DNA** – Ácido Desoxirribonucleico

**RNA** – Ácido Ribonucleico

**mRNA** – Ácido Ribonucleico Mensageiro

**Th2** – T *helper* do Tipo 2

**Th17** – T *helper* do Tipo 17

## Introdução

A epidermólise bolhosa (EB) é uma genodermatose hereditária que engloba um grupo clínico e geneticamente heterogêneo de subtipos caracterizados por fragilidade mucocutânea e formação de vesículas, bolhas, erosões e ulcerações frequentemente induzidas por trauma mínimo, que geram cicatrizes desfigurantes. [1,2] Devido a mutações em genes fulcrais ao normal funcionamento da barreira cutânea, como o COL7A1, ocorre disrupção mecânica de proteínas estruturais, influenciando a integridade da pele e a adesão celular entre a derme e a epiderme. [1,2]

O fenótipo da EB varia consoante o subtipo e, conseqüentemente, o gene que está alterado, pelo que o espectro clínico é amplo. [1,2] Não obstante, sintomas como a dor e o prurido, associados às lesões cutâneas, são queixas prevalentes em praticamente todos os subtipos. [3] Em subtipos agressivos, como a EB distrófica e a EB juncional, qualquer órgão com revestimento epitelial pode ser afetado, resultando em envolvimento multissistêmico, risco de carcinoma espinhocelular (CEC), morbidade e mortalidade significativas. [1]

A EB é uma doença órfã complexa, pelo que, até à data, as modalidades terapêuticas permanecem limitadas e nenhuma originou a remissão da EB. [1] Assim sendo, o tratamento é desafiante e maioritariamente sintomático, focando-se na minimização do aparecimento de lesões cutâneas, no tratamento das mesmas, no alívio sintomático e na gestão de complicações específicas, como o CEC, que surge frequentemente numa idade precoce. [1] Deste modo, é essencial programar um seguimento multidisciplinar regular e rigoroso.

A descrição das abordagens terapêuticas mais recentes e bem sucedidas, concretamente, as dirigidas a um subtipo da EB, a epidermólise bolhosa distrófica recessiva (EBDR), torna o presente trabalho pertinente. Tendo em conta a gravidade clínica de alguns subtipos da EB e as conseqüências que dela advêm, esta é uma patologia que requer investigação adicional, de modo a implementar novos tratamentos que atinjam a remissão da doença e, porventura, a cura, melhorando substancialmente a qualidade de vida dos doentes e das suas famílias.

## **Metodologia**

Esta revisão narrativa foi efetuada com base numa ampla pesquisa e leitura de artigos presentes na base de dados PubMed.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: epidermólise bolhosa, tratamento, terapia génica, terapia celular e terapia sintomática.

Após a primeira leitura de vários artigos e estabelecida a sua pertinência, a sua seleção teve por base o ano de publicação, sendo escolhidos, preferencialmente, aqueles publicados entre o ano de 2010 e de 2024.

Por fim, foram utilizados apenas artigos de língua inglesa.

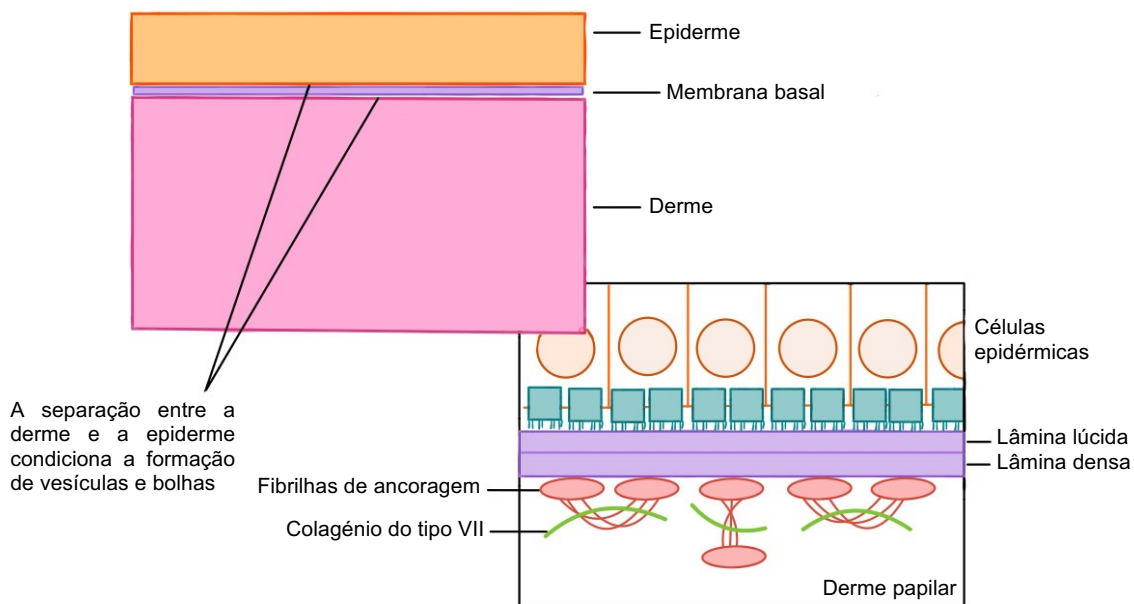
# Discussão

## Fisiopatologia

### Base celular e molecular

A barreira cutânea é constituída pela epiderme e derme, sendo que a interface entre as duas contém macromoléculas da matriz extracelular que ancoram estes dois estratos na ZMB. [1] Esta é constituída por duas zonas: a lâmina lúcida e a densa, que lhe é subjacente. [1]

Na lâmina densa, encontram-se as fibrilhas de ancoragem (FA), compostas maioritariamente por colagénio do tipo VII (C7), produzido por queratinócitos e, em menor escala, por fibroblastos dérmicos, essenciais à adesão dermoepidérmica. [1,2] As FA são estruturas em forma de banda, que se estendem perpendicularmente desde a lâmina densa na membrana basal e fixam as fibrilhas de colagénio intersticiais na derme superficial adjacente (derme papilar). [1,2]



**Figura 1** – Representação esquemática da derme e epiderme, a nível celular e molecular [4]

A clínica da EB depende da mutação concreta, herdada ou *de novo*, que determinará o nível ultraestrutural de fragilidade cutânea, visto que as proteínas afetadas por estas alterações genéticas possuem funções estruturais na epiderme, na ZMB e na porção superior da derme,

sendo essenciais à integridade cutânea e adesão dermoepidérmica. [1,2] No caso da EBDR, o gene COL7A1, que codifica o C7, principal constituinte das FA, é o único ligado a este subtipo, até à data. [1,2] Este é um gene com um arranjo complexo, que consiste em 118 exões e mede cerca de 32kb. [2]

A mutação do COL7A1 gera C7 e FA ausentes (na forma severa da EBDR), diminuídas ou disfuncionais. [1] A clivagem da porção superior da derme (abaixo da lâmina densa, ao nível das FA), traduzir-se-á na formação de lesões bolhosas em áreas de trauma mecânico, cicatrizes mucocutâneas, mília, fibrose e, conseqüentemente, contraturas articulares e pseudossindactilia, que aumentam a gravidade da patologia, diminuindo, simultaneamente, a qualidade de vida. [1] É fundamental destacar que o fenótipo é tanto mais agressivo, quanto menor a quantidade de C7 funcional. [2]

As mutações associadas à EBDR geralmente induzem a formação de codões terminais prematuros (CTP), que justificam a ausência ou diminuição marcada do C7 na pele e mucosas. [1] Os monómeros de C7 anormais podem ser usados na construção de FA alteradas, sensíveis à degradação proteolítica e suscetíveis à quebra, face à aplicação de forças de cisalhamento. [1]

## Patogénese

A cicatrização é um dos focos no tratamento da EB, dado o elevado número de lesões cutâneas nestes doentes. [1] Esta é composta por quatro fases: hemostase, inflamação, proliferação e remodelação, sendo que as três últimas estão alteradas na EB. [1] A fragilidade cutânea associada à formação de vesículas e bolhas provocam inflamação persistente, re-epitelização retardada e úlceras de difícil cicatrização, facilitando a ocorrência de infeção e protelando a epidermização da lesão. [1] No entanto, a natureza concreta da inflamação e o papel da microbiota cutânea na EB ainda estão em estudo. [1]

A EBDR, particularmente a forma severa, acarreta um risco significativo de desenvolvimento de CEC cutâneo. [1] As lesões ulceradas recorrentes e a formação de lesões bolhosas originam um microambiente pró-inflamatório. [1] A perda do C7 leva à produção da forma inativa da enzima metaloproteinase da matriz 2 e ao aumento da sinalização TGF- $\beta$  (*transforming growth factor-beta*), fatores estes que promovem a carcinogénese. [1] A ativação do TGF- $\beta$  latente estimula a angiogénese, imunossupressão e ativação de fibroblastos, que posteriormente suportarão a fibrose e a progressão tumoral. [1] Os fibroblastos associados ao tumor, ativados pela sinalização TGF- $\beta$ , promovem a sobrevivência tumoral, crescimento e capacidade de invasão. [1] Estes dados sugerem então que o TGF- $\beta$  tem um papel relevante no desenvolvimento tumoral na EBDR. [1] Assim, a elevada incidência e agressividade do CEC na EBDR poderá derivar do microambiente pró-carcinogénico resultante dos níveis elevados de TGF- $\beta$ , que estão habitualmente inibidos pelo C7. [1] A supressão da atividade do TGF- $\beta$  e destes fibroblastos são mecanismos alvo plausíveis de uma nova abordagem terapêutica. [1]

## Epidemiologia

Os dados epidemiológicos de incidência e prevalência mundiais da EB variam entre diferentes estudos, mas são semelhantes. [1,2] Um dos maiores estudos realizados, que decorreu nos Estados Unidos da América, estimou uma incidência (entre 1986 e 2002) e uma prevalência (em 2002) de 19.57 e 11.07 por 1.000.000 indivíduos, respetivamente. [1,2] Não foram observadas diferenças entre sexos e grupos étnicos. [1] Alguns estudos relataram diferenças epidemiológicas consideráveis entre determinados subtipos em algumas áreas geográficas, mas pensa-se que poderá dever-se à metodologia de cada um, bem como à disponibilidade de meios complementares de diagnóstico. [1] Logicamente, em áreas onde a frequência de consanguinidade é maior, a incidência da EB também o é. [1]

A classificação da EB é bastante complexa, já que engloba vários fenótipos, com níveis distintos de gravidade, associados a mutações num número considerável de genes. [2] A classificação mais recente da EB foi publicada em 2020 e divide a patologia em quatro tipos *major*: epidermólise bolhosa simplex (EBS), epidermólise bolhosa junctional (EBJ), epidermólise bolhosa de Kindler (EBK) e epidermólise bolhosa distrófica (EBD), que englobam 34 subtipos (14 EBS, nove EBJ e 11 EBD). [2] Esta divisão é feita com base no nível cutâneo de fragilidade estrutural e de formação de lesões bolhosas, que reflete a anomalia proteica presente. [1,2]

**Tabela 1** – Classificação clínica da EB

<b>Tipo <i>major</i></b>	<b>Subtipos clínicos</b>
EBS	<i>EBS (autossómica dominante)</i> EBS, localizada EBS, intermédia EBS, severa EBS, com pigmentação mosqueada EBS, migratória circinada EBS, intermédia EBS, intermédia com cardiomiopatia <i>EBS (autossómica recessiva)</i> EBS, intermédia ou severa EBS, intermédia EBS, localizada ou intermédia com deficiência BP230 (ou BPAG1e ou distonina)

	<p>EBS, localizada ou intermédia com deficiência de exofilina-5 (ou Slac2-b)</p> <p>EBS, intermédia com distrofia muscular</p> <p>EBS, severa com atresia pilórica</p> <p>EBS, localizada com nefropatia</p>
EBJ	<p>EBJ, severa</p> <p>EBJ, intermédia – associada aos genes LAMA3, LAMB3 e LAMC2</p> <p>EBJ, intermédia – associada ao gene COL17A1</p> <p>EBJ, com atresia pilórica</p> <p>EBJ, localizada</p> <p>EBJ, inversa</p> <p>EBJ, de início tardio</p> <p>EBJ, síndrome laringo-onico-cutânea</p> <p>EBJ com doença pulmonar intersticial e síndrome nefrótica</p>
EBK	
EBD	<p><i>EBD (autossômica dominante)</i></p> <p>EBD, intermédia</p> <p>EBD, localizada</p> <p>EBD, pruriginosa</p> <p>EBD, autolimitada</p> <p><i>EBD (autossômica recessiva)</i></p> <p>EBD, severa</p> <p>EBD, intermédia</p> <p>EBD, inversa</p> <p>EBD, localizada</p> <p>EBD, pruriginosa</p> <p>EBD, autolimitada</p> <p><i>EBD (autossômica dominante e recessiva) – heterozigotia composta</i></p> <p>EBD, severa</p>

Classificação clínica da EB, atualizada em 2020, com os seus tipos e subtipos clínicos. [2]

A EBS é caracterizada por fragilidade a nível intraepidérmico e, habitualmente, tem um padrão de transmissão autossômico dominante. [1] A EBS tem um fundo genético complexo, visto que se associa a mutações em, pelo menos, sete genes, dos quais se destacam os genes da queratina 5 (KRT5), 14 (KRT14) e plectina (PLEC). [2] Além disso, é o tipo que apresenta



maior diversidade fenotípica, incluindo 14 subtipos. [2] A EBS é o tipo mais comum, correspondendo a cerca de 70% de todos os casos relatados, com incidência e prevalência de 7.87 e 6.0 por 1.000.000 indivíduos, respetivamente. [1,2] O subtipo mais comum da EBS é a forma localizada, que apresenta um fenótipo clínico ligeiro, pelo que é possível que esteja subdiagnosticado. [2]

A EBJ é caracterizada por fragilidade a nível da lâmina lúcida na zona da membrana basal (ZMB), entre a epiderme e a derme, e tem um padrão de transmissão autossómico recessivo. [1] A separação dermoepidérmica que ocorre na EBJ resulta de mutações que comprometem a integridade cutânea, ao modificarem as funções de componentes essenciais da ZMB, nomeadamente a proteína laminina 332, codificada pelos genes LAMA3, LAMB3 e LAMC2. [2] Este tipo apresenta um vasto espetro fenotípico: desde subtipos com mortalidade precoce a outros com apresentação subtil, resultando de mutações em sete genes distintos. [2] É o tipo mais raro, com incidência estimada de 2.68 por 1.000.000 nados vivos e prevalência de 0.5 em 1.000.000. [1,2] No entanto, é possível que estes dados estejam subestimados, visto que os subtipos mais graves costumam originar letalidade em idade precoce. [2]

A EBK é caracterizada por um padrão de clivagem cutâneo misto. [2] Tem um padrão de transmissão autossómico recessivo e manifesta-se por lesões nas regiões acrais, fotossensibilidade, atrofia cutânea e poiquilodermia progressiva, [1,2] podendo também mimetizar outros tipos de EB. [2] Este é um tipo raro de EB, com cerca de 250 casos relatados mundialmente, que não é subdividido em subtipos. [1,2] Ao contrário das outras apresentações clínicas, na EBK, o plano de clivagem cutâneo pode ocorrer em múltiplos níveis, o que impede a sua inclusão noutra categoria. [2]

A EBD é caracterizada por fragilidade abaixo da lâmina densa da ZMB, [1] na porção superior da derme. [2] Existem dois padrões de transmissão: um autossómico dominante, responsável pela epidermólise bolhosa distrófica dominante (EBDD), e um autossómico recessivo, responsável pela EBDR. [1,2] No entanto, algumas variantes genéticas já foram identificadas em ambas as formas, aumentando a complexidade da base molecular da EBD. [2] Atualmente, o gene COL7A1 é o único gene mutado associado a este tipo. [2]

A DEB pode ser dividida consoante o padrão de hereditariedade em EBDD e EBDR, cada um com vários subtipos, definidos consoante os sinais cutâneos e extracutâneos característicos, a distribuição das lesões (localizada ou generalizada) e a gravidade do fenótipo. [2] A incidência estimada é de 6.65 e 3.3 por 1.000.000 nados vivos, respetivamente, e a prevalência de ambas as formas é semelhante (1.5 e 1.4 por 1.000.000 nados vivos,

respetivamente). [2] A prevalência de casos sem padrão de transmissão definido é de 0.4 por 1.000.000 nados vivos. [2] A EBD é heterogénea em termos de fenótipo e de gravidade, variando desde manifestações ligeiras isoladas, como a distrofia ungueal, até outras severas, como a formação generalizada de lesões bolhosas com cicatrização extensa nas regiões acrais, envolvimento extracutâneo importante e morte prematura. [2] Deve ter-se em conta que há sobreposição de fenótipos entre alguns subtipos, pelo que o diagnóstico é exigente e requiere testes moleculares adicionais. [2]

O foco deste artigo de revisão narrativa é a EBDR e as respetivas abordagens terapêuticas mais recentes e promissoras. A EBDR possui seis subtipos: a severa, a intermédia, a localizada, a inversa, a pruriginosa e a autolimitada. [2,4]

A EBDR **severa** é a forma mais agressiva, traduzindo-se classicamente por vesículas e bolhas com distribuição generalizada (inclusive na mucosa oral, região córnea e no epitélio gastrointestinal) desde o nascimento, que culminam em cicatrizes, que geram pseudossindactilia nas mãos e pés (originando deformidades em “luva”), responsável por contraturas articulares e perda funcional. [1–3] A forma severa pode apresentar-se como úlceras crónicas de difícil cicatrização, quistos de mília e distrofia/perda ungueal. [2] Além disso, este subtipo em particular associa-se a elevada incidência de CEC (na pele e mucosas) que podem surgir desde o final da adolescência, com frequência crescente até à idade adulta, correspondendo à principal causa de morte neste grupo de doentes. [1]

A EBDR **intermédia** também é caracterizada por lesões bolhosas com distribuição generalizada, mas tem uma apresentação de menor gravidade. [2] Apesar disso, ocasionalmente, podem ocorrer manifestações típicas da forma severa. [1,2]

As formas inversa, pruriginosa e autolimitada são mais raras e caracterizam-se por achados específicos. [2]

O diagnóstico da EB apoia-se na história clínica do paciente, nomeadamente nos sinais e sintomas, nas comorbilidades, nos antecedentes familiares e no exame objetivo, bem como em técnicas de diagnóstico especializadas: a microscopia eletrónica de transmissão (MET), a imunofluorescência para mapeamento antigénico (IFM) e a confirmação genética, o *gold-standard*, através de painéis genéticos específicos para a EB com recurso a sequenciação de nova geração (NGS). [1,3] É essencial realizar uma investigação adequada, visto que o diagnóstico concreto influencia o aconselhamento genético, o prognóstico das complicações e pode influenciar a gestão da patologia. [1,3]

## Tratamento

### Transplante de medula óssea

As células estaminais da medula óssea contribuem para a produção das linhagens celulares cutâneas, motivo pelo qual se testou esta hipótese terapêutica. [5] Estas células desempenham um papel relevante no desenvolvimento cutâneo, homeostase, reparação e regeneração. [5] Seguindo esta linha de pensamento, a terapia de reposição proteica, cujo objetivo seria a correção sistêmica, possivelmente permanente, poderia repor o C7 a nível da junção dermoepidérmica e, conseqüentemente, as FA, através de células estaminais com capacidade de autorrenovação. [6]

Entre 2007 e 2009, foi realizado um ensaio clínico (NCT00478244) para testar a hipótese de haver células estaminais na medula óssea alogénica capazes de melhorar as manifestações da EBDR. [7] Este integrou sete crianças com EBDR, que foram submetidas a quimioterapia imunoablativa (busulfano, fludarabina e ciclofosfamida) e a transplante alogénico de células estaminais. [7] Além disso, foi preconizada a avaliação da expressão de C7 e as FA para aferir da eficácia desta hipótese. [7]

No entanto, o ensaio teve alguns imprevistos: um paciente morreu com cardiomiopatia pré-transplante e outro desenvolveu toxicidade cutânea relacionada com a quimioterapia. [7] Os seis pacientes remanescentes, incluindo o que teve a reação adversa à quimioterapia, revelaram melhoria da cicatrização e redução da formação de vesículas e bolhas na fase pós-transplante e, concomitantemente, foi constatado aumento da deposição de C7 na junção dermoepidérmica em cinco deles, apesar de não ter ocorrido normalização das FA. [7] Infelizmente, na fase pós-transplante, outro paciente morreu por rejeição de enxerto e sépsis. [7]

Conclui-se que a infusão de medula óssea alogénica poderá corrigir parcialmente a deficiência de C7 e melhorar a clínica da EBDR e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes. [7] Além disso, confirmou-se que as células do dador migram para a pele afetada dos doentes. [5,6]

Posteriormente, tentou reduzir-se a intensidade do regime de condicionamento pré-transplante, de modo a reduzir a toxicidade do mesmo, mas alguns pacientes faleceram e obtiveram-se resultados semelhantes no que respeita o C7 e as FA. [6]

Em 2019, foi publicado um artigo acerca dos resultados de um ensaio clínico idêntico (NCT02582775), cujos participantes foram sujeitos a transplante medular seguido de ciclofosfamida. [8] Este regime terapêutico teve segurança aceitável e taxas de efeitos secundários imunes baixas. [8]

Adicionalmente, um estudo realizado em dois pacientes com EBJ levou à morte de um deles, mas no sobrevivente foi constatada melhoria da cicatrização das lesões, redução da formação de vesículas e bolhas e aumento da expressão de laminina-322 na junção dermoepidérmica. [5]

Contudo, esta abordagem permanece de alto risco, devendo ser avaliada a relação risco-benefício em comparação com outras hipóteses terapêuticas. [7] Concluiu-se que o transplante medular alogénico tem inúmeros efeitos secundários físicos e imunes, sendo que o dilema ético do seu uso exige que os riscos de morbilidade e mortalidade a curto prazo sejam superados pelos benefícios. [8] De um modo geral, apesar deste método ter sido usado inicialmente, a maioria dos estudos relacionados com os transplantes de medula óssea cessaram em detrimento de outras terapias. [9]

## **Enxertos epidérmicos recombinantes autólogos**

Esta técnica consiste em enxertos de placas de queratinócitos autólogos transduzidos com um retrovírus, que transporta o gene COL7A1 completo (capaz de produzir C7 funcional), expandidos *ex-vivo*. [10]

O ensaio clínico que testou estes enxertos em lesões crônicas (NCT01263379), conhecidos como “EB-101”, obteve resultados favoráveis, nomeadamente, melhoria da cicatrização e da sintomatologia a longo prazo, ausência de efeitos secundários graves e boa tolerância. [10] Concluiu-se que este é um tratamento seguro e eficaz, que induz melhoria da cicatrização e diminuição da dor e prurido a longo prazo. [10]

Contudo, também se observou que várias características do doente e da lesão (tamanho, trauma recente, colonização bacteriana e infeção) podem afetar a funcionalidade do enxerto e contribuir para a cicatrização deficiente. [10] Apesar disso, demonstrou-se que este tratamento está associado a benefícios clinicamente significativos a longo prazo, mesmo na ausência de cicatrização completa das lesões. [10]

Estes resultados têm várias implicações na abordagem da EBDR, visto que as lesões crônicas são um fator fulcral no trajeto da patologia. [10] Sabe-se que a alteração do microambiente celular e a remodelação patológica condicionam um estado inflamatório persistente e aumento do risco de colonização bacteriana e infeção, predispondo a algumas complicações: sépsis, anemia refratária e malnutrição. [10] Consequentemente, estes fatores agravam a evolução da doença, prejudicando a capacidade de cicatrização, bem como a reserva fisiológica. [10] Adicionalmente, há diminuição da qualidade de vida. [10] Por estes motivos, esta é uma abordagem terapêutica com impacto clinicamente significativo, a nível sintomático e de prognóstico. [10]

## **Beremagene Geperpavec**

Este tratamento, também conhecido como “B-VEC”, é uma terapia gênica aplicada topicamente, que utiliza o vírus herpes simplex do tipo 1 (HSV-1) com um defeito de replicação, como vetor para o transporte do gene COL7A1 funcional até aos queratinócitos e fibroblastos. [11] O seu uso é indicado a partir dos seis meses de idade, inclusive, e deve ser aplicado semanalmente nas lesões até estas cicatrizarem. [11]

O B-VEC utiliza as propriedades naturais do HSV-1 (a entrega episomal, a elevada capacidade de carga, o seu tropismo amplo e a evasão do sistema imunitário) e, simultaneamente, é programado de modo a ser incapaz de se replicar, [11] motivo pelo qual o tratamento tem de ser repetido ciclicamente. [9] Após ser aplicado, o HSV-1 entra nas células e o genoma do vetor é depositado episomalmente no núcleo, onde se inicia a transcrição do COL7A1 codificado, resultando na produção e secreção de C7, que se dispõe e organiza nas FA, responsáveis pela adesão dermoepidérmica e integridade cutânea. [11]

De modo a fundamentar a sua eficácia, durante o ensaio clínico do B-VEC (GEM-3, NCT04491604), foram realizadas biópsias cutâneas nos pacientes, posteriormente submetidas a IFM e MET, que revelaram deposição do C7 na junção dermoepidérmica e expressão de C7 e FA maduras, respetivamente. [11]

No ensaio GEM-3, a aplicação tópica repetida do B-VEC gerou maior probabilidade de cicatrização completa, comparativamente à administração tópica de placebo. [11] A extensão deste ensaio (NCT04917874), ao longo de 112 semanas, demonstrou que o B-VEC tem a capacidade de originar cicatrização duradoura e melhoria sistémica. [11]

Quanto aos efeitos adversos, o B-VEC foi globalmente bem tolerado, sendo que a maioria dos efeitos adversos foi ligeiro a moderado, em termos de gravidade. [11] Os efeitos adversos relatados mais comuns foram prurido, arrepios e CEC cutâneo (em locais não expostos ao B-VEC ou placebo). [11] Não foram associados efeitos adversos graves ao B-VEC e, apesar dos dados serem limitados pelo desenho do estudo, a evidência de efeitos tóxicos sistémicos foi mínima e não foram descritos efeitos adversos imunológicos clinicamente significativos. [11] Além disso, na extensão do ensaio, não foram atribuídos quaisquer efeitos adversos significativos ao B-VEC, nem houve necessidade da sua suspensão. [11]

## Losartan

O losartan é um fármaco antagonista dos recetores do tipo I de angiotensina II, usado habitualmente como antihipertensor, que neutraliza a ativação excessiva da via de sinalização do TGF- $\beta$ , que ocorre a nível lesional e na própria corrente sanguínea dos pacientes. [12,13] Tem sido utilizado como terapêutica sintomática (sem potencial curativo) e de prevenção contra a fibrose, permitindo melhoria das manifestações da EBDR e atraso da sua evolução, [12,13] aumentando a qualidade de vida. Além disso, a redução da inflamação poderá possivelmente aliviar a dor. [13]

Tal como já foi mencionado na Fisiopatologia, a formação de fibrose está intimamente relacionada com a ação do TGF- $\beta$  que desempenha um papel fundamental na mediação da inflamação induzida por trauma. [12] A cascata responsável pela fibrose engloba dano tecidual, inflamação mediada pelo TGF- $\beta$  e remodelação da matriz extracelular, [13] processo este que é recorrente. A longo prazo, a fibrose grave e progressiva condiciona maior risco de desenvolvimento de CEC altamente agressivo, bem como contraturas articulares e deformidades em “luva” das extremidades. [12,13] Além disso, ocorre envolvimento marcado das mucosas, que se pode manifestar em microstomia, anquiloglossia, estenose esofágica, erosões córneas, entre outros. [14]

A fase II do ensaio clínico REFLECT (EudraCT Number: 2015-003670-32), cujo objetivo era avaliar a segurança, eficácia e tolerância ao losartan em crianças (entre 3 e 16 anos), obteve resultados promissores: não foram relatadas complicações graves que levantassem questões de segurança preocupantes e os dados acerca da eficácia e tolerância foram positivos. [12] Aguarda-se financiamento para a realização da fase III. [12] Até ao momento atual, o uso do losartan permanece *off-label* em crianças. [15]

Adicionalmente, foram publicados relatos de alguns casos recentes que objetivaram efeitos benéficos do losartan, como melhoria considerável das lesões mucocutâneas e da qualidade de vida e diminuição da frequência das lesões cutâneas após o tratamento. [14,16] Um caso em particular descreve uma criança de seis anos tratada com o losartan, apresentando redução das lesões cutâneas e boa cicatrização. [15] No entanto, este é um caso isolado e ainda se desconhecem os mecanismos através dos quais o losartan melhora a apresentação clínica. [15]

Em conclusão, é expectável que o tratamento a longo prazo, contínuo ou repetido em intervalos de tempo regulares, reduza a fibrose e produza melhoria sintomática. Com base no

supraexposto, defende-se que a EBDR pode ser vista como uma patologia sistémica crónica, inflamatória e fibrosante. [13,14]



## **Células estaminais mesenquimatosas ABCB5+**

As células estaminais mesenquimatosas (CEM) que expressam o transportador ABC ABCB5 (*ATP-binding cassette of plasma membrane P-glycoprotein, subfamily B, member 5*), residentes na pele, são capazes de migrar e alojar-se nas lesões cutâneas, atenuando a inflamação associada à interleucina 1 (IL-1) e a ativação desregulada de neutrófilos, se forem administradas sistemicamente. [17] A IL-1 foi identificada como um dos principais pilares à inflamação sustentada que ocorre na EBDR e a progressão das lesões para a cronicidade está associada a uma acumulação exagerada de neutrófilos. [17] Outros pilares deste estado inflamatório correspondem ao aumento da infiltração de macrófagos M1, pró-inflamatórios, e *switch* fenotípico dos macrófagos alterado. [18] Sabe-se que este tratamento tem a capacidade de abolir a persistência dos macrófagos M1 e, simultaneamente, induzir a transição para macrófagos M2, anti-inflamatórios e promotores da cicatrização. [18] Além disso, as CEM ABCB5+ conseguem produzir proteínas da membrana basal, como o C7. [17,19]

Recentemente, foi realizado um ensaio clínico (EudraCT 2018-001009-98; NCT03529877) que integrou 16 doentes, submetidos a três infusões intravenosas de CEM ABCB5+ ( $2 \times 10^6$  CEM/kg nos dias 0, 17 e 35) alogénicas, que originaram redução da atividade e gravidade da doença, do prurido e dor, com tolerância e segurança adequadas. [17,18,20] Estes pacientes foram seguidos durante 12 semanas no que diz respeito à eficácia e um ano quanto à segurança. [17,20] Foi sugerido que doses repetidas, a longo prazo, podem diminuir a acumulação de danos, através da diminuição da atividade da patologia. [20]

Posteriormente, procedeu-se a uma análise *post-hoc* que sugeriu a eficácia terapêutica deste tratamento, visto que concluiu que tem capacidade potencial de facilitar a cicatrização (aumentando a sua proporção e velocidade), aumentar a sua durabilidade e desacelerar a formação de novas lesões. [17] Deste modo, permite aumentar a qualidade de vida, estimular a cicatrização de lesões agudas e crónicas, reduzir as queixas sintomáticas (dor e prurido) e a dimensão das lesões, mesmo que não seja alcançada a cicatrização completa e a redução de complicações e da mortalidade. [17] Estes resultados sugerem um efeito estabilizador cutâneo das CEM ABCB5+ inédito e apoiam a administração regular das mesmas, de modo à obtenção dos efeitos benéficos supra descritos, [18] inicialmente num esquema de indução e, posteriormente, de manutenção. [18]

Adicionalmente, devido à sua capacidade de produção de C7, hipoteticamente, este tratamento poderia contribuir também para a integridade cutânea estrutural, proporcionando

adesão dermoepidérmica, mas, até à data, esta possibilidade é meramente especulativa. [17,18,20] Neste sentido, e dado que a EBDR é uma doença progressiva, este tratamento poderá também permitir a prevenção de danos adicionais irreversíveis a nível cutâneo e orgânico, pelo que seria relevante a sua implementação numa idade precoce. [21]

Além disso, foi comprovado que as CEM ABCB5+ têm maior capacidade de migração para a pele que as CEM da medula óssea. [19,20] Estas células também já foram testadas, mas revelaram-se inferiores em comparação com as ABCB5+, apresentando melhoria da cicatrização local e transitória. [19] Tal como as CEM ABCB5+, as CEM medulares também favorecem a transição dos macrófagos para M2, contudo não são capazes de expressar proteínas da membrana basal, pelo que se conclui que as CEM ABCB5+ são mais vantajosas para o tratamento da EBDR. [19]

Outra das propriedades relevantes destas células é a sua ação antimicrobiana: contrastando com a sua atividade imunossupressora face a processos inflamatórios persistentes, como ocorre na pele dos pacientes com EBDR, as CEM ABCB5+ não inibem as respostas celulares imunes na presença de agentes infecciosos e podem até facilitar a defesa antimicrobiana. [21] Estas células conseguem, portanto, detetar infeções bacterianas no seu microambiente, o que as leva a adotar um fenótipo pró-inflamatório pouco habitual, para a proteção tecidular contra microrganismos invasores, estimulando consequentemente a ativação de neutrófilos. [21] Além disso, também apresentam efeitos tróficos: em resposta a sinais de lesão tecidular, as CEM libertam fatores bioativos que estimulam as células envolventes a reparar os tecidos lesados através da angiogénese, remodelação da matriz extracelular e das células parenquimatosas. [21]

Em conclusão, esta estratégia modificadora de doença, graças às suas propriedades anti-inflamatórias, é relevante, já que na ausência de tratamentos curativos, se torna de extrema importância encontrar abordagens que permitam acelerar a cicatrização e/ou desacelerar o desenvolvimento de novas lesões. [18]

## Extrato de casca de bétula

O extrato de casca de bétula, também conhecido como Oleogel-S10 e Filsuvez®, é um gel tópico estéril que contém 10% de triterpenos de bétula (betulina, lupeol, eritrodiol, ácido betulínico e ácido oleanólico) e 90% de óleo de girassol. [22,23] Este gel contém 100mg de extrato de casca de bétula de *Betula pendula* Roth e de *Betula pubescens* Ehrh por grama. [23] Os triterpenos de bétula demonstraram propriedades antibacterianas, antifúngicas, antivíricas, anti-inflamatórias, anti-carcinogénicas e de cicatrização. [22,23] Apesar de ainda se desconhecerem os seus mecanismos de ação específicos na cicatrização cutânea, sabe-se que o extrato de casca de bétula atua em três fases do processo de cicatrização: na inflamação, formação tecidular e encerramento da lesão ou remodelação. [23]

O Filsuvez® foi testado no ensaio clínico EASE (NCT03068780), que pretendia avaliar a sua eficácia, tolerância e segurança durante um período de 90 dias. [22,23] Como resultado, o Oleogel-S10 demonstrou cicatrização cutânea acelerada (foi notado um aumento de 44% na probabilidade de cicatrização cutânea de lesões, em comparação com o controlo) e foi bem tolerado, em comparação com o gel controlo. [22,23] Adicionalmente, foi observada menor incidência e gravidade de infeção nas lesões cutâneas, bem como menor frequência de troca de pensos. [22,23] Este ensaio incluiu doentes com EBDR, EBDD e EBJ e uma análise averiguou que apenas o grupo de EBDR demonstrou efeito benéfico estatisticamente significativo resultante da aplicação do Oleogel-S10. [22] Adicionalmente, sabe-se que estes efeitos se mantiveram com o tratamento continuado, durante a extensão de 24 meses do ensaio clínico. [23]

O ensaio relatou uma percentagem semelhante de efeitos adversos, relativa ao Oleogel-S10 e ao gel controlo, a maioria de intensidade ligeira a moderada. [22,23] Os efeitos adversos graves foram reportados em 6.4% dos pacientes com o Oleogel-S10 e em 5.3% com o gel controlo. [22,23] Além disso, apenas um evento com o Oleogel-S10, uma hemorragia de uma lesão, foi considerado relacionado com o tratamento e levou à sua descontinuação. [22,23] Assim sendo, o Oleogel-S10 demonstrou ser seguro. [22] Além disso, durante a extensão de 24 meses do ensaio, não ocorreram alterações significativas a nível da segurança. [23] Apesar de não terem surgido neoplasias cutâneas associadas ao extrato de casca de bétula durante o ensaio clínico, este risco não pode ser excluído. [23] Nesse sentido, se surgirem um CEC ou outra neoplasia cutânea, deve suspender-se imediatamente o Oleogel-S10 nessa área. [23]

Nas lesões tratadas com Oleogel-S10 observou-se maior proporção de lesões cicatrizadas ou com decréscimo do tamanho. [22] Por outro lado, nas em que foi aplicado o gel controlo, ocorreu aumento do tamanho das mesmas em relação ao seu estado basal. [22]

Em conclusão, os efeitos do Oleogel-S10 – a aceleração da cicatrização das lesões e a redução da sua dimensão – são bastante úteis no tratamento sintomático da EBDR, motivo pelo qual este foi aprovado para utilização na prática clínica, a partir dos 6 meses de idade, inclusive, para lesões de espessura parcial. [22] Consequentemente, este tratamento também atua na melhoria da qualidade de vida e previne algumas complicações, como o CEC, que se desenvolve frequentemente em úlceras crónicas. [23] Por fim, aconselha-se que este gel seja aplicado em todas as lesões cutâneas, sempre que ocorre troca dos pensos. [23]

## Gentamicina

A gentamicina é um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, capaz de estimular a produção de C7 completo e funcional na EBDR, especialmente nos doentes que possuem mutações *nonsense*. [24,25] Este fármaco atua através da supressão destas mutações, permitindo que a tradução continue apesar dos CTP, devido à sua ligação a um local específico no RNA ribossomal. [24]

Entre as mutações identificadas ligadas à EBDR, cerca de 30% são *nonsense*. [24] Este tipo de alteração genética origina CTP, que condiciona a formação de C7 instável ou truncada. [24] Este fármaco pode ser útil em cerca de 30% dos doentes com EBDR. [24]

Inicialmente, foi comprovada a capacidade dos aminoglicosídeos de leitura através de CTP e de restaurar o C7 normal em culturas de fibroblastos e queratinócitos de pacientes com mutações *nonsense in vitro*. [24] Posteriormente, foram conduzidos ensaios clínicos para verificar se a gentamicina obtinha efeitos benéficos nestes doentes. [24,25] Um destes estudos (NCT02698735) incluiu cinco indivíduos, submetidos a gentamicina tópica (a 0.1%) e injetada intradermicamente (8mg) durante duas semanas e dois dias, respetivamente. [24,25] Este ensaio concluiu que ambas as vias de administração desencadearam a produção de C7 funcional e FA, cuja duração mínima foi de três meses, nenhuma delas originando efeitos adversos preocupantes. [24,25] No caso da gentamicina tópica, também se notou uma tendência à melhoria da cicatrização, maior resistência das lesões encerradas e redução da formação de novas lesões, [24] que não se verificaram num ensaio aberto subsequente. [25]

Além disso, este tratamento foi capaz de produzir níveis superiores a 50% de C7 na junção dermoepidérmica, comparativamente à pele de um indivíduo saudável, em três pacientes. [24] Sabe-se que 35% é o mínimo necessário para a obtenção de boa adesão dermoepidérmica, pelo que a gentamicina ultrapassou o objetivo terapêutico nestes três indivíduos. [24] Concluiu-se também que os doentes com alguma expressão basal de C7 apresentaram resposta mais favorável à gentamicina, em comparação com os outros que apresentavam níveis de C7 mínimos ou ausentes, pelo que poderemos estar perante um critério para avaliar a probabilidade de resposta à terapêutica, como já se encontra implementado noutras patologias, como na fibrose quística e na distrofia muscular de Duchenne. [24]

Dada a resposta favorável e precoce à gentamicina, este ensaio concluiu que esta pode ser uma boa opção terapêutica para manter um nível adequado de FA na junção dermoepidérmica. [24] Contudo, é possível que a melhoria clínica com a gentamicina tópica

tenha ocorrido graças à sua atividade antimicrobiana e não devido à produção de C7 normal e de FA, já que a maioria das lesões da EBDR apresentam colonização bacteriana. [24] Apesar disso, crê-se que o fator *major* que motivou a melhoria clínica foi a produção de C7 e FA. [24] Entre as vantagens da gentamicina, destaca-se o facto de não ocorrer exposição a células ativas, a DNA (ácido desoxirribonucleico) e RNA (ácido ribonucleico) exógenos ou a vetores virais. [24] Além disso, a gentamicina encontra-se disponível no mercado, é segura, pouco dispendiosa e de fácil aplicação, inclusive em contexto domiciliário. [24]

Quanto a possíveis efeitos adversos, não se observaram casos de ototoxicidade nem de nefrotoxicidade, comuns aquando o uso de aminoglicosídeos em dose sistémica para quadros infecciosos, visto que a dose usada foi muito inferior. [24] Também não ocorreram reações imunológicas contra o C7, sendo um fenómeno que deve ter-se sempre em conta. [24]

Recentemente, foram publicados os resultados de um ensaio clínico (NCT03392909) que averiguou a eficácia e segurança de gentamicina endovenosa em alguns pacientes com EBDR e mutações *nonsense*. [26] Após a realização de biópsias cutâneas, verificou-se um aumento do C7 a nível da junção dermoepidérmica, que persistiu, pelo menos, durante seis meses pós-tratamento. [26] Adicionalmente, verificou-se também melhoria da cicatrização, bem como melhoria global da apresentação clínica e não foram registados efeitos adversos. [26] Concluiu-se que pode ser uma hipótese terapêutica eficaz e segura para estes pacientes. [26]

Concluindo, este ensaio clínico demonstrou a segurança e eficácia da gentamicina em repor o C7 funcional, mas terão de ser consideradas as limitações do estudo, como, por exemplo, o pequeno tamanho da amostra. [24] No futuro, planeia averiguar-se a dose e a frequência de administração ideais. [24]

Além da gentamicina, foi descrito outro medicamento aprovado nos Estados Unidos da América para úlceras aftosas recorrentes, o amlexanox, que atua de forma semelhante. [27] Os dados pré-clínicos sugerem que consegue transduzir o mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) do COL7A1, apesar das mutações *nonsense*, restaurando completamente o C7 e deixando-o funcional, de forma superior à gentamicina. [27] Contudo, aguardam-se ensaios clínicos na EB. [27]

## Dupilumab

O dupilumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano, que atua como antagonista da subunidade alfa do recetor de interleucina 4 (IL-4), inibindo a via de sinalização da IL-4, da interleucina 13 (IL-13), fulcrais à resposta imunomediada T *helper* do tipo 2 (Th2), e a via de sinalização imunológica envolvida no prurido crónico. [28,29] Este agente biológico pode ser útil em formas pruriginosas de EB apenas como tratamento sintomático, sem intuito curativo. [28,29]

O prurido é uma das queixas mais comuns e incómodas nos doentes com EBD e, habitualmente, é mal controlado e resistente aos tratamentos convencionais. [30] É responsável por induzir um ciclo repetitivo que origina lesões autoinfligidas, o que agrava, ciclicamente, as ulcerações cutâneas. [30] Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo prurido permanecem por esclarecer. [28,30,31] Contudo, a evidência atual sugere que possam estar relacionados com a interação complexa e desregulada entre os queratinócitos, as células do sistema imunológico e os nervos sensitivos, despoletada por pruritogénios endógenos ou exógenos, desempenhando a inflamação do tipo 2 um papel crucial.[28,30,31]

Em resposta a trauma mecânico, os queratinócitos expressam recetores para vários mediadores pruríticos, cuja ativação condiciona a libertação de citocinas pró-inflamatórias (como a IL-4 e IL-13), resultando no recrutamento de linfócitos T *helper* do tipo 17 (Th17) e Th2. [28,30] Posteriormente, as células do sistema imunológico libertam mediadores pruritogénicos que se ligam a recetores nervosos sensitivos cutâneos, translocando informação para o núcleo celular, que resulta no ato de arranhar a própria pele. [28] Os nervos cutâneos também libertam estes mediadores, reforçando o prurido local, bem como a inflamação. [28] Outro mecanismo associado poderá ser a libertação de periostina relacionada com a estimulação fibroblástica, que promove, adicionalmente, a resposta imunológica Th2 e a fibrose. [28]

Vários casos clínicos publicados têm descrito os efeitos benéficos deste fármaco no tratamento do prurido inerente à EB, particularmente em subtipos específicos, como na EBD pruriginosa. Um destes descreve uma criança de 23 meses com EBD, que apresentava vesículas extremamente pruriginosas generalizadas, erosões, cicatrização e mília. [28] Devido ao prurido refratário que condicionava, inclusive, perturbação do sono, foi testada a abordagem *off-label* com o dupilumab (200mg mensal, por via subcutânea) com resultados positivos: na primeira semana houve redução significativa do prurido e às 12 semanas, notou-se melhoria franca das lesões cutâneas, bem como do prurido e da qualidade do sono. [28]

Após 14 meses, o paciente mantém-se sob dupilumab, que se mantém eficaz, sem ter originado efeitos adversos. [28] Noutros casos clínicos descritos, observa-se variação da dose de dupilumab utilizada (dose de carga de 600mg por via subcutânea e, posteriormente, 300mg a cada duas ou quatro semanas, por exemplo), mas os efeitos clínicos descritos são semelhantes, não tendo sido relatadas quaisquer reações adversas ao fármaco. [29–34]

O mecanismo subjacente que explica as melhorias clínicas descritas com o dupilumab permanece desconhecido, embora possa estar relacionado com o bloqueio da sensibilização de neurónios sensoriais mediados pela subunidade alfa do recetor de IL-4 por alguns pruritogénios. [28,32,34] Além disso, o dupilumab parece ser eficaz na interrupção do ciclo vicioso do prurido, essencial à recuperação das lesões cutâneas. [34]

Atualmente, o dupilumab está aprovado para o tratamento da dermatite atópica moderada e severa, a partir dos seis meses de idade, inclusive. [28] Também revelou ser eficaz no controlo do prurido no prurigo nodular. [29] No entanto, na EB, este fármaco é usado de modo *off-label*. [28,29] Estes dados empíricos apoiam a hipótese deste tratamento ser eficaz e seguro na abordagem do prurido destes doentes. [28,29,31]

Em conclusão, são necessários mais estudos para suportar a sua eficácia e segurança a longo prazo, [29] bem como averiguar os seus mecanismos de ação e a posologia mais eficaz na EB. [29–31] Contudo, de acordo com os casos clínicos relatados, é possível verificar que é uma abordagem terapêutica potencial, que condiciona melhoria do prurido, da qualidade de vida e do sono, conduzindo, simultaneamente, à expressão de C7 a nível da junção dermoepidérmica e a alterações do perfil celular dos linfócitos no sangue periférico, diminuindo os linfócitos Th2 – intimamente relacionados com a inflamação do tipo 2. [31,34] Assim sendo, é possível que o dupilumab se converta, futuramente, na primeira linha terapêutica do prurido. [34]



## Conclusão

A EB é uma doença sistémica rara, grave e complexa com grande impacto na qualidade de vida e na esperança média de vida. Até à data, permanece uma doença órfã, para a qual há um leque limitado de opções terapêuticas frutíferas, nenhuma consistentemente eficaz. O estado da arte desta patologia passa por uma abordagem multidisciplinar, que engloba uma combinação de cuidados paliativos (prevenção de trauma mecânico, gestão das lesões e prevenção de infeção cutânea), terapias modificadoras de prognóstico e terapias inovadoras, como o B-VEC ou as CEM ABCB5+.

O desenvolvimento de novos tratamentos para patologias órfãs, como a EBDR, é particularmente desafiante, devido a vários fatores que impedem e limitam os ensaios clínicos, como o pequeno número de indivíduos afetados e a sua dispersão geográfica, o conhecimento limitado da história natural da doença, dilemas éticos e limitações monetárias.

Quanto a futuras abordagens terapêuticas, é provável que venham a ser de administração sistémica, numa fase precoce do desenvolvimento do paciente, idealmente antes do aparecimento de complicações. É expectável que se recorra a uma combinação de modalidades terapêuticas sistémicas, sequencial ou concomitantemente. Além disso, é importante fazer uma abordagem caso-a-caso, visto que cada doente tem necessidades individuais.

Nos últimos anos, surgiram vários estudos pré-clínicos e ensaios clínicos que assentam em estratégias de terapia génica, cujo objetivo é a correção do defeito molecular subjacente à EBDR. Não obstante, desconhecem-se a eficácia e a segurança a longo prazo, incluindo o risco potencial de mutagénese insercional e carcinogénese associados aos vetores retrovirais, bem como o risco de efeitos secundários imunes dirigidos às células geneticamente modificadas ou ao C7 completo.

Finalmente, importa referir que, atualmente, se encontram em curso ensaios clínicos, alguns dos quais focados em técnicas de terapia génica e celular, que correspondem ao futuro do tratamento desta patologia.

## **Agradecimentos**

À Dra. Leonor Ramos pela oportunidade, disponibilidade e conhecimento disponibilizados e à Prof. Doutora Margarida Gonçalo pela aceitação do tema.

Aos meus pais, à minha avó e ao Gustavo pelo carinho e apoio incondicional, por acreditarem em mim e me fazerem uma pessoa melhor.

Ao Rui.

## Referências bibliográficas

1. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Sep 24;6(1):78.
2. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95(5):551–69.
3. Has C, El Hachem M, Bučková H, Fischer P, Friedová M, Greco C, et al. Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Dec;35(12):2349–60.
4. 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 Oct;183(4):614–27.
5. Abdul-Wahab A, Petrof G, McGrath JA. Bone marrow transplantation in epidermolysis bullosa. *Immunotherapy*. 2012 Dec;4(12):1859–67.
6. Tolar J, Wagner JE. Allogeneic blood and bone marrow cells for the treatment of severe epidermolysis bullosa: repair of the extracellular matrix. *Lancet*. 2013 Oct 5;382(9899):1214–23.
7. Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Hordinsky M, Keene DR, Woodley DT, et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med*. 2010 Aug 12;363(7):629–39.
8. Ebens CL, McGrath JA, Tamai K, Hovnanian A, Wagner JE, Riddle MJ, et al. Bone marrow transplant with post-transplant cyclophosphamide for recessive dystrophic epidermolysis bullosa expands the related donor pool and permits tolerance of nonhaematopoietic cellular grafts. *Br J Dermatol*. 2019 Dec;181(6):1238–46.
9. Hou PC, Del Agua N, Lwin SM, Hsu CK, McGrath JA. Innovations in the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB): Current Landscape and Prospects. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19:455–73.
10. So JY, Nazaroff J, Iwummadu C V, Harris N, Gorell ES, Fulchand S, et al. Long-term safety and efficacy of gene-corrected autologous keratinocyte grafts for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Oct 17;17(1):377.
11. Dhillon S. Beremagene Geperpavec: First Approval. *Drugs*. 2023 Aug;83(12):1131–5.
12. EB2020 1st World Congress on Epidermolysis Bullosa, January 19-23, 2020, London, UK. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jul 2;100(220).

13. Nyström A, Thriene K, Mittapalli V, Kern JS, Kiritsi D, Dengjel J, et al. Losartan ameliorates dystrophic epidermolysis bullosa and uncovers new disease mechanisms. *EMBO Mol Med*. 2015 Sep;7(9):1211–28.
14. Relvas M, Figueiredo AC, Calado R, Calvão J, Ramos L. Losartan as therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Report of three cases. *Dermatol Ther*. 2022 Sep;35(9):e15678.
15. Inamadar AC. Losartan as disease modulating therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14279.
16. Pourani MR, Vahidnezhad H, Mansouri P, Youssefian L, Rakhshan A, Hajimoradi B, et al. Losartan treatment improves recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A case series. *Dermatol Ther*. 2022 Jul;35(7):e15515.
17. Dieter K, Niebergall-Roth E, Daniele C, Fluhr S, Frank NY, Ganss C, et al. ABCB5+ mesenchymal stromal cells facilitate complete and durable wound closure in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cytherapy*. 2023 Jul;25(7):782–8.
18. Niebergall-Roth E, Dieter K, Daniele C, Fluhr S, Khokhrina M, Silva I, et al. Kinetics of Wound Development and Healing Suggests a Skin-Stabilizing Effect of Allogeneic ABCB5+ Mesenchymal Stromal Cell Treatment in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Cells*. 2023 May 24;12(11).
19. Riedl J, Pickett-Leonard M, Eide C, Kluth MA, Ganss C, Frank NY, et al. ABCB5+ dermal mesenchymal stromal cells with favorable skin homing and local immunomodulation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa treatment. *Stem Cells*. 2021 Jul;39(7):897–903.
20. Kiritsi D, Dieter K, Niebergall-Roth E, Fluhr S, Daniele C, Esterlechner J, et al. Clinical trial of ABCB5+ mesenchymal stem cells for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JCI Insight*. 2021 Nov 22;6(22).
21. Niebergall-Roth E, Frank NY, Ganss C, Frank MH, Kluth MA. Skin-Derived ABCB5+ Mesenchymal Stem Cells for High-Medical-Need Inflammatory Diseases: From Discovery to Entering Clinical Routine. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 21;24(1).
22. Kern JS, Sprecher E, Fernandez MF, Schauer F, Bodemer C, Cunningham T, et al. Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results from the phase III randomized double-blind phase of the EASE study. *Br J Dermatol*. 2023 Jan 23;188(1):12–21.
23. Heo YA. Birch Bark Extract: A Review in Epidermolysis Bullosa. *Drugs*. 2023 Sep;83(14):1309–14.
24. Woodley DT, Cogan J, Hou Y, Lyu C, Marinkovich MP, Keene D, et al. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Clin Invest*. 2017 Aug 1;127(8):3028–38.

25. Mahajan R, Manjunath S, Madakshira MG, De D, Handa S, Chatterjee D, et al. Topical Gentamicin 0.1% Promotes Collagen 7 Expression in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Indian Dermatol Online J.* 2022;13(4):480–3.
26. Woodley DT, Hao M, Kwong A, Levian B, Cogan J, Hou Y, et al. Intravenous gentamicin therapy induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients: An open label clinical trial. *Br J Dermatol.* 2024 Feb 16;
27. Hou PC, Wang HT, Abhee S, Tu WT, McGrath JA, Hsu CK. Investigational Treatments for Epidermolysis Bullosa. *Am J Clin Dermatol.* 2021 Nov;22(6):801–17.
28. Xará J, Relvas M, Figueiredo C, Calvão J, Batista M, Ramos L. Dupilumab in the treatment of dystrophic epidermolysis bullosa: off-label use in a pediatric patient. *Int J Dermatol.* 2023 Dec;62(12):e617–8.
29. Yu L, Wang J, Bian L, Li Z, Li M, Li J, et al. Dystrophic Epidermolysis Bullosa Pruriginosa: Successfully Treated With Dupilumab. *Dermatitis.* 2023;34(1):58–9.
30. Caroppo F, Milan E, Giulioni E, Belloni Fortina A. A case of dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 May;36(5):e365–7.
31. Wu XG, Yan S, Jiang JQ, Zhou TT, Fang X, Yang H, et al. Successful treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa by dupilumab. *J Dermatol.* 2023 Jun;50(6):837–42.
32. Shao L, Zhong DQ, Liu YM, Wang JQ. Dupilumab as a novel therapy for epidermolysis bullosa pruriginosa. *Int J Dermatol.* 2023 Oct;62(10):e542–5.
33. Zhao C, Cao S, Gao X, Xu X, Gu L. Identification of a novel COL7A1 variant associated with dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa responding effectively to dupilumab. *Mol Genet Genomic Med.* 2023 Nov;11(11):e2258.
34. Wang Y, Zhou M, Zhang L, Zheng S, Hong Y, Gao XH. Amelioration of dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa symptoms with dupilumab: A case report. *Dermatol Ther.* 2021 Nov;34(6):e15130.