

EPIDERMÓLISE BOLHOSA E ZONA DE JUNÇÃO DERMÓ-EPIDÉRMICA. CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

F. GUERRA RODRIGO, A.J. MAYER-DA-SILVA

Clinica Dermatológica Universitária de Lisboa. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Analisam-se os aspectos genéticos, clínicos e patológicos que constituem o critério de agrupamento e permitem o reconhecimento diagnóstico do conjunto de entidades genericamente designadas como Epidermólise bolhosa. Estabelece-se relação entre os elementos referidos e o complexo estrutural da pele denominado *zona de junção dermo-epidérmica*, onde se localizam os fenómenos patológicos característicos destas afecções. Revêem-se aspectos de diagnóstico, de atitude e de terapêutica, das formas em que se verifica maior expressividade sintomática.

SUMMARY

Epidermolysis bullosa and dermo-epidermal junction zone. Clinic-pathological correlation

Epidermolysis bullosa encompasses a group of hereditary diseases clinically and pathologically characteristic. In this review the grouping criteria commonly accepted for their classification are described. The cleavage phenomena observed in these diseases are analysed in accordance with the concept of a skin area including dermal and epidermal interrelated structures — the dermo-epidermal junction zone. Finally in the most expressive forms the clinical manifestations, diagnosis and treatment are reviewed.

INTRODUÇÃO

O presente trabalho, conforme o título indica, analisa aspectos de correlação clínico-patológica do grupo de afecções genericamente designado como *Epidermólise bolhosa*, tendo como substrato o complexo estrutural que estabelece a união entre os dois tecidos que compõem a pele e onde se situam as alterações patológicas das doenças em causa.

O grupo encerra inegável unidade nosológica e o seu estudo tem contribuído para solidificar o conceito de *zona de junção dermo-epidérmica*¹, a qual engloba as estruturas de ambos tecidos envolvidos nos diversos tipos de disjunção, condicionantes da formação das bolhas que caracterizam estas afecções.

Neste trabalho realça-se ainda a importância clínica de afecções heredofamiliares, crónicas que se contam entre as que originam maior incapacidade, desfiguração e sofrimento, particularmente dramáticos nas crianças (Figs. 1 e 2).

CRITÉRIO NOSOLÓGICO

Quando se aborda o tema *Epidermólise bolhosa*, a primeira reflexão dirige-se necessariamente à designação e ao que ela significa. Ao contrário do que a expressão sugere, trata-se de um grupo de doenças em que apenas algumas se caracterizam pelo fenómeno patológico de lise epidérmica. Noutras, a clivagem cutânea que origina as bolhas situa-se na união dermo-epidérmica e, noutras ainda, ela é sub-epidérmica²⁻⁷.

Deste modo, é importante definir Epidermólise bolhosa em termos clínico-patológicos, como grupo de doenças hereditárias, raras, caracterizadas essencialmente por fragilidade cutânea, que origina formação de bolhas, por disjunção dermo-epidérmica, em consequência de pequenos traumatismos ou de fricção. A designação de *Dermatoses mecano-*

-bolhosas, criada em função das características clínicas mencionadas e utilizada sobretudo por autores norte-americanos^{5,6,8,9}, não encontrou aceitação geral. O problema de nomenclatura complicou-se ainda mais, face à doença designada Epidermólise bolhosa adquirida, afecção não integrável neste grupo porque não determinada geneticamente, de natureza presumivelmente auto-imune, cuja patogenia parece assentar na acção de auto-anticorpos dirigidos contra o colagénio de tipo VII, constituinte integrante das fibrilhas de ancoragem dermo-epidérmicas¹⁰⁻¹⁴.

A heterogeneidade das afecções do grupo nosológico é ampla¹⁵, devida a diversos factores, hereditários, clínicos e patológicos, que constituem os parâmetros aplicados na formulação diagnóstica. Assim, em primeiro lugar, sobressai o tipo de transmissão genética, autossómica dominante ou recessiva; em segundo lugar, a gravidade clínica e evolutiva, condicionada pela maior ou menor facilidade de formação das bolhas, sua extensão e tipo de cicatrizes delas resultantes, atróficas ou distróficas; em terceiro lugar, sob o ponto de vista histo-patológico, importa considerar o nível e tipo de disjunção — epidermolítico, juncional ou dermolítico.

No que respeita à **transmissão genética**, nos quadros de disjunção epidermolítica e juncional, observa-se hereditariedade autossómica dominante no primeiro caso e autossómica recessiva no segundo. Nas formas dermolíticas podem observar-se ambos tipos de hereditariedade.

Em **perspectiva clínica**, reveste-se de particular interesse a correlação que se observa entre o tipo predominante de cicatrização e o padrão de disjunção. Assim, as bolhas resultantes da lise das células epidérmicas por via de regra não originam cicatriz, ou estas são apenas discretamente atróficas. A cicatrização atrófica é o padrão que se observa na separação situada no plano de união da derme com a epiderme. Na disjunção dermolítica as cicatrizes são frequentemente importantes, com atrofia em algumas áreas e hipertrofia noutras.

Sob o **ponto de vista patológico**, as afecções em causa resultam de alterações do complexo estrutural que compõe e



Fig. 1 — Epidermólise bolhosa distrófica recessiva: bolhas, erosões e cicatrizes extensas, em forma clínica particularmente grave.



Fig. 2 — Epidermólise bolhosa distrófica recessiva. Cicatrizes atroficas apergaminhadas das mãos. Notar a ausência completa das unhas.

mantem a união entre a epiderme e a derme, denominado de *zona de junção dermo-epidérmica*. Assim, o conhecimento da organização ultraestrutural, composição química e antigénica da zona de junção da pele humana normal, é imprescindível. Numerosos trabalhos sobre esta matéria têm sido publicados nos últimos anos^{1,16-22} e deles resultaram avanços importantes quanto ao esclarecimento patogénico das afecções de que estamos tratando e aplicação ao critério diagnóstico.

ZONA DE JUNÇÃO DERMO-EPIDÉRMICA

Na pele humana normal, a zona de junção dermo-epidérmica é constituída por conjunto de estruturas que, possuindo individualidade morfológica, se encontram directa, contínua e regularmente justapostas, funcionalmente integradas. De acordo com este conceito, a zona de junção dermo-epidérmica é formada pelos ceratinocitos basais, lâmina basal dermo-epidérmica e os constituintes extracelulares da derme superficial, onde se destacam as fibrilhas de ancoragem, as microfibrilhas elásticas (fibras oxitalânicas), as fibrilhas de colagénio e restantes componentes extracelulares da derme superficial (Fig. 3).

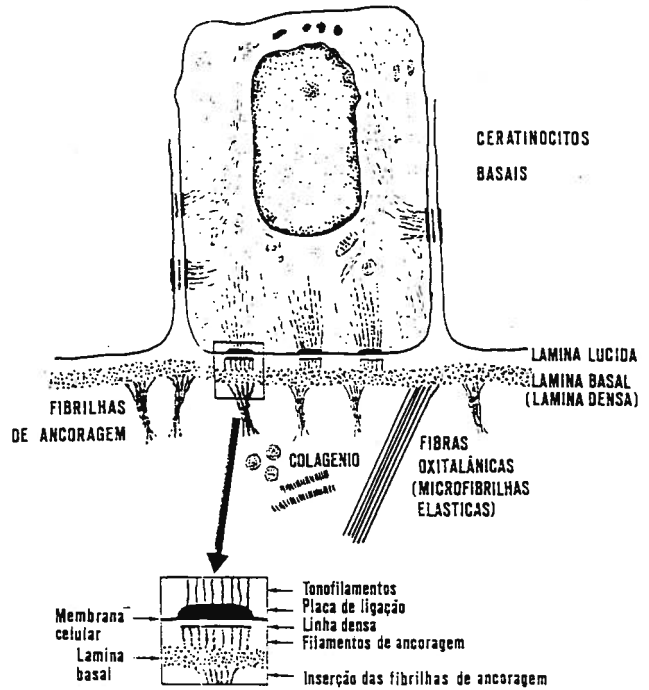


Fig. 3 — Esquema da zona de junção dermo-epidérmica. Notar, em destaque, a organização ultraestrutural de um hemi-desmossoma na sua relação directa com a lâmina basal.

A célula basal da epiderme une-se por desmossomas às células epiteliais vizinhas e por hemi-desmossomas à lâmina basal dermo-epidérmica. A coesão proporcionada por estas estruturas de ligação, é reforçada pela sua conexão, no interior da célula, com os tonofilamentos, constituintes fundamentais do cito-esqueleto epitelial. A lâmina basal dermo-epidérmica representa o *suporte* dos ceratinocitos basais e estabelece a fronteira e união entre ambos tecidos. A observação da lâmina basal em microscopia electrónica de transmissão permite verificar que é composta por um componente denso aos electrões, denominado por esta razão de

lâmina densa, a qual parece separada dos ceratinocitos basais por um espaço menos denso denominado *lâmina lúcida*. Trabalhos recentes permitiram demonstrar que a lâmina densa é constituída por uma matriz de colagénio IV, facto que justifica a coesão e resistência desta estrutura. A lâmina lúcida encontra-se preenchida por diversos componentes, identificados por técnicas citoquímicas, imunológicas e bioquímicas, embora se desconheça a respectiva organização estrutural. Na superfície dérmica da lâmina densa inserem-se fibrilhas com cerca de 280 nm de comprimento e com padrão de estriação característico. São constituídas por colagénio de tipo VII²³⁻²⁵ e denominam-se fibrilhas de ancoragem²⁶.

DISJUNÇÃO DERMO-EPIDÉRMICA

Os planos de clivagem observados nos diversos tipos de Epidermólise bolhosa (Fig. 4) são facilmente identificáveis por microscopia electrónica de transmissão. Contudo, as causas e os mecanismos que conduzem à disjunção dermo-epidérmica são ainda em grande parte ignorados. Nos últimos anos, estudos citoquímicos e imuno-citoquímicos trouxeram alguns elementos novos de compreensão, mas o conhecimento da matéria continua escasso e fragmentário.

Nas formas de Epidermólise bolhosa caracterizadas por clivagem secundária à destruição das células basais da epiderme (Fig. 4A) aceita-se a hipótese deste fenómeno ser causado por activação de enzimas citolíticos intra-celulares. Recentemente, a observação ultraestrutural de aspectos de organização anómala dos filamentos intermédios em cultura de células epidérmicas provenientes da pele de doentes com Epidermólise bolhosa simples, sugeriu que pudesse residir no cito-esqueleto o defeito que conduz à citólise característica deste tipo da doença²⁷. No entanto, trabalho de análise das cito-ceratinas epidérmicas, realizada por meio de um painel de anticorpos monoclonais, não mostrou alterações²⁸.

Nas formas juncionais observam-se alterações estruturais e do número dos hemi-desmossomas²⁹, admitindo-se existir, nestas estruturas de ligação celular, defeito que conduziria à separação dermo-epidérmica (Fig. 4, B e D). Merece referência particular o estudo do comportamento do anticorpo monoclonal 19-DEJ-1³⁰⁻³², o qual se une electivamente aos hemidesmossomas. Foi verificado, em 40 doentes com diversos tipos de Epidermólise bolhosa juncional, ausência de marcação cutânea por técnica de imunofluorescência, ao contrário do observado em todos controlos. Além do evidente interesse diagnóstico, o fenómeno contribui para fundamentar a hipótese de que o antigénio correspondente àquele anticorpo se encontra localizado nos filamentos de ancoragem dos hemi-desmossomas, cuja alteração seria, assim, responsável pela formação das bolhas por clivagem da lâmina lúcida.

A disjunção situada abaixo da lâmina densa (Fig. 4C), característica das formas de Epidermólise bolhosa genericamente designadas como distróficas, relaciona-se com a ausência ou a diminuição significativa das fibrilhas de ancoragem³³ as quais, como referido, são constituídas por colagénio do tipo VII. É interessante que as fibrilhas se encontram totalmente ausentes na forma generalizada de Epidermólise bolhosa distrófica recessiva, mas apenas diminuídas em número quer nas formas localizadas, quer ainda na Epidermólise bolhosa distrófica dominante^{33,34}. O facto sugere relação possível entre aquele elemento estrutural e o grau de coesão física que determina a maior ou menor facilidade de formação das bolhas.

Não se encontra esclarecida a causa que origina a ausência das fibrilhas de ancoragem, nem o que significa a sua falta, em perspectiva patogénica³⁵. A favor da hipótese da redução da síntese e/ou excreção molecular de colagénio VII, sobressai a verificação desta proteína em forma agregada no interior de vesículas citoplásmicas de ceratinocitos^{36,37}. Deste modo, é admissível que a retenção intracelular origine a redução da sua excreção. A este propósito, é curiosa a constatação por Rusenko e cols.³⁸ da presença do grupo terminal carboxílico do colagénio VII na lâmina densa da pele de doentes com Epidermólise bolhosa distrófica recessiva, na ausência das fibrilhas de ancoragem. Este facto harmoniza-se com a hipótese anteriormente referida da redução da excreção das moléculas de colagénio VII, mas está de acordo igualmente com o conceito patogénico clássico de degradação enzimática das fibrilhas por aumento de actividade colagenolítica dérmica³⁹⁻⁴¹. A hipótese reveste-se de particular importância, pois permite correlação com a intensificação da síntese de colagenase *in vitro* pelos fibroblastos dérmicos dos doentes e seus familiares⁴².

sai a verificação desta proteína em forma agregada no interior de vesículas citoplásmicas de ceratinocitos^{36,37}. Deste modo, é admissível que a retenção intracelular origine a redução da sua excreção. A este propósito, é curiosa a constatação por Rusenko e cols.³⁸ da presença do grupo terminal carboxílico do colagénio VII na lâmina densa da pele de doentes com Epidermólise bolhosa distrófica recessiva, na ausência das fibrilhas de ancoragem. Este facto harmoniza-se com a hipótese anteriormente referida da redução da excreção das moléculas de colagénio VII, mas está de acordo igualmente com o conceito patogénico clássico de degradação enzimática das fibrilhas por aumento de actividade colagenolítica dérmica³⁹⁻⁴¹. A hipótese reveste-se de particular importância, pois permite correlação com a intensificação da síntese de colagenase *in vitro* pelos fibroblastos dérmicos dos doentes e seus familiares⁴².

SISTEMÁTICA E ASPECTOS CLÍNICOS^{2-9,43,44}

Em perspectiva de classificação nosológica, a distinção de numerosas variantes a partir dos três tipos básicos de Epidermólise bolhosa, epidermolítica (ou simplex), juncional e dermolítica (ou distrófica) permite considerar actualmente pelo menos dezassete sub-tipos⁴³, na base de particularidades clínicas (Quadro 1). A raridade destas afecções cuja incidência não ultrapassa, provavelmente, 1:50 000 nascimentos, e o facto de apenas em alguns sub-tipos se verificar expressividade sintomática característica, levanta dúvidas quanto à legitimidade de individualização de algumas formas descritas. Por esta razão, constitui tendência corrente aceitarem-se apenas como suficientemente típicos cinco síndromes principais, considerando-se os restantes como suas variantes⁴⁴.

Na **Epidermólise bolhosa simplex** destaca-se a forma generalizada (Koebner), que se caracteriza por: formação de bolhas após traumatismos mínimos, sobretudo com calor; ausência de cicatrizes; raro compromisso das mucosas; fanelas e dentes normais. A forma recorrente, das mãos e pés, é frequentemente tardia e circunscrita; acentua-se igualmente no tempo quente e destaca-se o papel determinante do calçado justo, da marcha ou exercícios físicos. São muito raras: a forma herpetiforme, precoce, extensa, com formação aparentemente espontânea das vesículas e bolhas; a forma cir-

QUADRO 1 — Epidermólise bolhosa. Tipos e formas clínicas. Sublinham-se as formas com maior expressividade sintomática.

Epidermólise bolhosa simplex	}	Generalizada (Koebner)	}	polidispersiva (Hellepau-Siemens) não mutilante	
		Localizada, recorrente das mãos e pés (Weber-Cockayne)			
		" (Dgna)			
		Herpetiforme (Dowling-Meara)			
		Pigmentada mosqueada			
Epidermólise bolhosa juncional	}	Letal (Herlitz)	}	}	
		Não letal			generalizada mitis
					localizada
					inversa
					progressiva
generalizada atrófica benigna					
Epidermólise bolhosa distrófica	}	Autossómica	}	}	
		recessiva			generalizada
					localizada
					inversa
Autossómica	hiperplásica (Cockayne-Toursine)				
dominante	albopapuloide (Pasini)				

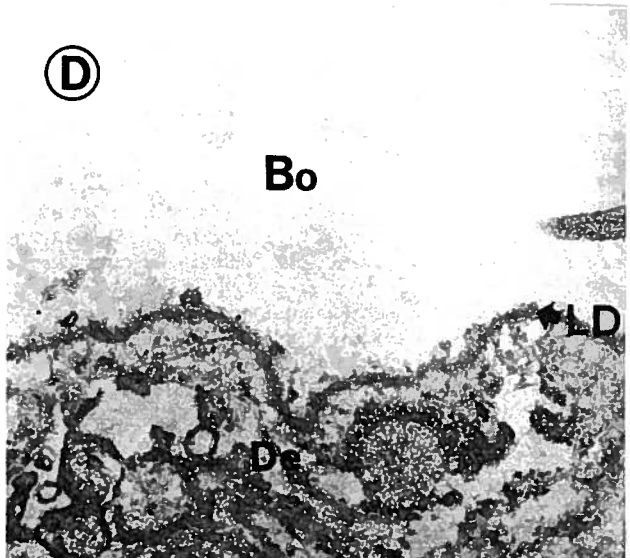
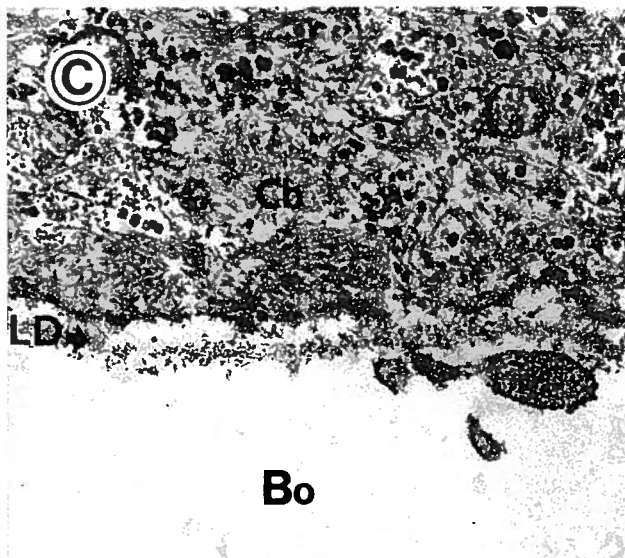
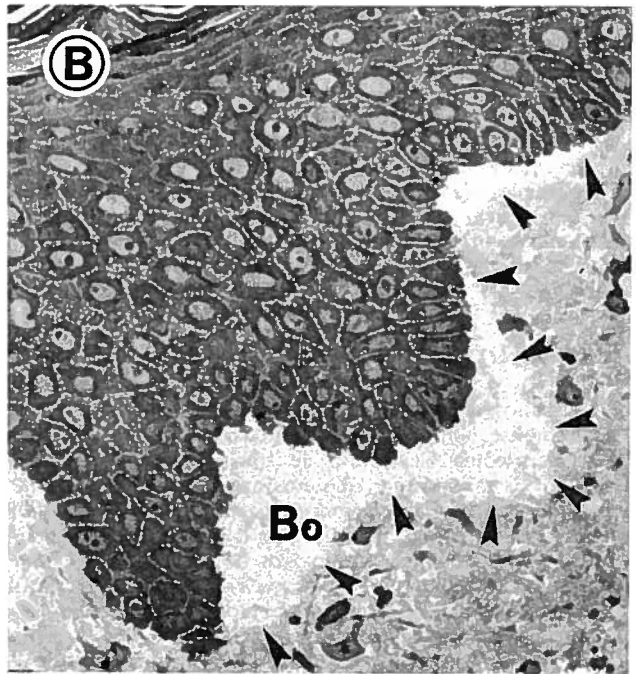
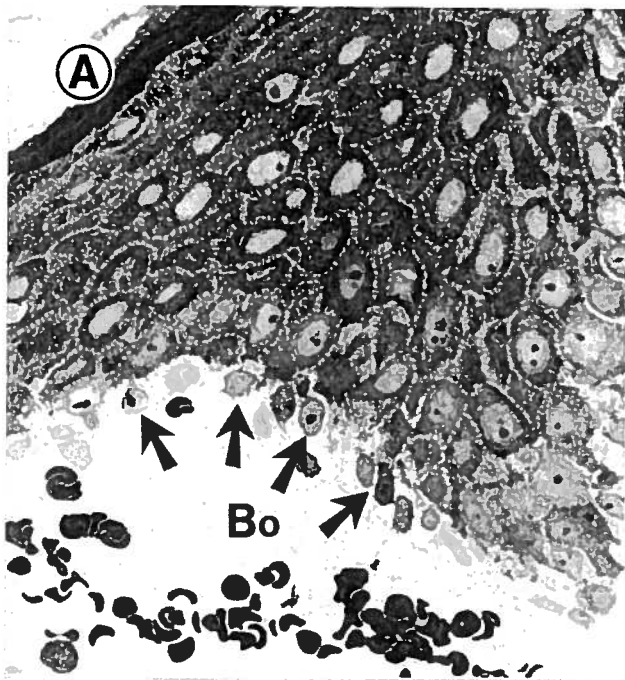


Fig. 4—Padrões histopatológicos da Epidermólise bolhosa. A—Epidermólise bolhosa simplex, microscopia óptica: a clivagem dermo-epidérmica estabelece-se por citólise das células basais da epiderme (setas); B—Epidermólise bolhosa junctional, microscopia óptica: a disjunção dermo-epidérmica situa-se abaixo das células basais dermo-epidérmicas. As setas assinalam o pavimento da bolha.

Nesta situação, o estudo em microscopia electrónica é indispensável para se verificar o plano estrutural da clivagem. C e D—Imagens de microscopia electrónica evidenciando clivagem abaixo e acima da lâmina densa (LD), correspondentes à Epidermólise bolhosa distrófica (C) e junctional (D). Bo—cavidade da bolha. Cb—ceratinocito basal. De—derme.

cunscrita (Ogna) acompanhada de tendência hemorrágica das lesões; a forma pigmentada, em que a discromia, com carácter difuso e mosqueado constitui, provavelmente, mal-formação genética associada.

A Epidermólise bolhosa junctional foi considerada inicialmente como uma forma letal (Herlitz), mas a verificação posterior da sobrevivência de alguns doentes justificou a criação de um grupo *não letal*, com variantes (mitis, inversa, localizada, progressiva e generalizada atrófica benigna) que, provavelmente, representam no seu conjunto espectro amplo de padrão comum da afecção. O início grave desde o nasci-

mento e a persistência de lesões, com envolvimento das mucosas, determinam mau prognóstico; o compromisso das faneras e dentes é comum. A morte é frequentemente precoce e surge em consequência de complicações intercorrentes, de que se destacam as infecções e a estenose esofágica.

Na Epidermólise bolhosa distrófica, as alterações resultantes da cicatrização marcam o perfil clínico da doença de modo característico. Além disso, ao contrário dos tipos anteriores, em que se observa determinação genética ou autossómica dominante (tipo epidermolítico) ou autossómica recessiva (tipo junctional), na Epidermólise bolhosa distrófica

observam-se ambos tipos de hereditariedade, de que constituem expressão paradigmática os sub-tipos de Hallopeau-Siemens (recessivo) e de Cockayne-Touraine (dominante). Trata-se de quadros clínicos de elevada gravidade, quer pela facilidade de realização de extensas bolhas, flácidas, frequentemente hemorrágicas, secundárias a traumatismos mínimos, quer pela distrofia cicatricial posterior — cicatrizes atróficas, outras hipertróficas, sinéquias interdigitais conduzindo à fusão dos dedos, quer ainda pela frequência com que aparecem bolhas nas mucosas de que resultam dificuldades na alimentação, sobretudo por estenose do esófago. O compromisso das faneras e dentes é muito frequente. O sofrimento dos doentes é impressionante, prolongando-se muitas vezes a vida durante anos, em imobilidade quase total, com necessidade de assistência permanente. As formas dominantes, por via de regra, são menos intensas do que as recessivas, com as mucosas muitas vezes poupadas, assim como faneras e dentes.

ATITUDE CLÍNICA E TERAPÊUTICA

A gravidade excepcional de muitos doentes com Epidermólise bolhosa, face à ausência de qualquer medicação de utilidade comprovada, justificam que a atitude clínica de suporte seja programada a partir de equipas pluridisciplinares que promovam a orientação e acompanhamento, em relação aos doentes e pais. Estes grupos devem incluir, além de médicos, profissionais de enfermagem, técnicos de fisioterapia, recuperação funcional e nutricionismo, psicólogos e assistentes sociais.

O aconselhamento genético ocupa lugar de primeiro plano. A biópsia cutânea *in utero* por fetoscopia orientada por ultrassonografia, entre as 18 e 20 semanas de gestação, constitui método importante, quer em perspectiva de diagnóstico pré-natal, quer de comprovação de ausência de doença, perante a possibilidade genética^{45,46}. Necessita, contudo, do recurso a centros especializados.

Perante a suspeita de nascimento de uma criança com Epidermólise bolhosa, impõe-se cesariana com cuidados especiais de manipulação do recém-nascido. A assépsia rigorosa é indispensável, com eventual isolamento do nascituro durante algum tempo. A mãe necessita de ser devidamente instruída, nomeadamente no que se refere a evitar quaisquer manobras que originem fricção cutânea. A roupa deve ser larga e macia, a limpeza suave e cuidadosa, a antissépsia com produtos bem tolerados, utilizada quando necessário, em erosões ou áreas de descolamento epidérmico. O acompanhamento médico é, por via de regra, imprescindível durante toda a vida.

As regras gerais de atitude, sob o ponto de vista dermatológico, visam reduzir os traumatismos cutâneos e manter as lesões de modo a facilitar a cicatrização (humidade, assépsia ou antissépsia, pensos semi-oclusivos). Em perspectiva geral as medidas de hidratação e nutricionais são fundamentais^{47,48}.

Não existem medicamentos comprovadamente activos em qualquer forma de Epidermólise bolhosa. A difenilhidantoina, por possuir acção anti-colagenolítica, foi ensaiada na forma distrófica recessiva e parece exercer efeito favorável em alguns doentes⁴⁹. Foram experimentados, com resultados irregulares, a vitamina E e retinoides⁵⁰. A corticoterapia oferece, nalguns casos, benefício transitório mas os riscos potenciais, especialmente a osteoporose e o aumento de susceptibilidade às infecções, contra-indicam o seu uso prolongado.

Entre as complicações mais graves que se observam na Epidermólise bolhosa destacam-se as erosões esofágicas^{51,52}, que conduzem a estenose, eventualmente hemorragia e perfuração. Neste caso, a administração de corticoides por períodos curtos pode exercer acção favorável na re-

-epitelização das lesões do esófago. Nas mãos e pés a fusão de dedos com contracturas necessita por vezes de correcção cirúrgica⁵³.

A colaboração de psicólogo e assistente social é indispensável na resolução dos inúmeros problemas do seu âmbito. O nascimento de uma criança com Epidermólise bolhosa afecta profundamente a família e acarreta consequências graves de ordem psíquica. O factor económico agrava inevitavelmente a situação.

BIBLIOGRAFIA

1. RODRIGO F.G.: A zona de junção dermo-epidérmica em pele humana normal e alterada. Tese. Lisboa, 1974.
2. HABER R.M., HANNA W., RAMSAY C.A., BOXAL L.B.: Hereditary epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*; 1985; 13: 252-278.
3. KERO M., NIEMI K.M.: Epidermolysis bullosa. *Int J Dermatol*; 1986; 25: 75-82.
4. FINE J.D.: Epidermolysis bullosa. Clinical aspects, pathology and recent advances in research. *Int J Dermatol*; 1986; 25: 143-157.
5. PEARSON R.W.: The mechanobullous diseases (epidermolysis bullosa) in FITZPATRICK T.B., EISEN A.Z., WOLFF K. e cols. (eds) *Dermatology in General Medicine*. 1st ed. McGraw Hill Inc., New York, 1971; 621-643.
6. BAUER E.A., BRIGGAMAN R.A.: The mechanobullous diseases (epidermolysis bullosa) in FITZPATRICK T.B., EISEN A.Z., WOLFF K. e cols. (eds) *Dermatology in General Medicine*. 2d ed. McGraw Hill Inc., New York, 1979; 334-347.
7. EADY R.A.J.: Bubbles, blisters and basement membranes: from sticky molecules to epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*; 1987; 12: 161-170.
8. TABAS M., GIBBONS S., BAUER E.A.: The mechanobullous diseases. *Dermatol Clin*; 1987; 5: 123-136.
9. COOPER T.W., BAUER E.A., BRIGGAMAN R.A.: The mechanobullous diseases (epidermolysis bullosa) in FITZPATRICK T.B., EISEN A.Z., WOLFF K. e cols. (eds) *Dermatology in General Medicine*. 3d ed. McGraw Hill Inc., New-York, 1987; 610-626.
10. WOODLEY D.T., BRIGGAMAN R.A., O'KEEFE E.J., INMAN A.O., QUEEN L.L., GAMMON W.R.: Identification of the skin basement membrane auto-antigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med*; 1984; 310: 1007-1013.
11. WOODLEY D.T., O'KEEFE E.J., REESE M.J., MECHANIC G.L., BRIGGAMAN R.A., GAMMON W.R.: Epidermolysis bullosa acquisita antigen, a new major component of cutaneous basement membrane, is a glycoprotein with collagenous domains. *J Invest Dermatol*; 1986; 86: 668-672.
12. WOODLEY D.T.: Immunofluorescence on salt-split skin for the diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol*; 1990; 126: 229-231.
13. ZHU X.J., NIIMI Y., BYSTRYN J.C.: Epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol*; 1990; 126: 171-174.
14. SHIMIZU H., MCDONALD J.N., GUNNER D.B., BLACK M.M., BHOGAL B., LEIGH I.M., WHITEHEAD P.C., EADY R.A.: Epidermolysis acquisita antigen and the carboxy terminus of type VII collagen have a common immunolocalization to anchoring fibrils and lamina densa of basement membrane. *Br J Dermatol*; 1990; 122: 577-585.
15. GEDDE-DAHL T.: Clinical heterogeneity in epidermolysis bullosa: speculations on causation and consequence for research. *J Invest Dermatol*; 1986; 86: 91-93.
16. BRIGGAMAN R.A., WHEELER JR C.E.: The epidermal-dermal junction. *J Invest Dermatol*; 1975; 65: 71-84.
17. RODRIGO F.G., COTTA-PEREIRA G.: Connective fibers involved in dermo-epidermal anchorage; an electron microscopic study. *Dermatologica*; 1979; 158: 13-23.
18. KATZ S.I.: The epidermal basement membrane zone — structure, ontogeny and role in disease. *J Am Acad Dermatol*; 1984; 11: 1025-1037.
19. FINE J.D.: The skin basement membrane zone. *Adv Dermatol. Year Book Med Publ Inc*; 1987; 283-303.
20. WOODLEY D.T.: Importance of the dermal-epidermal junction and recent advances. *Dermatologica*; 1987; 174: 1-10.

21. FINE J.D.: Antigenic features and structural correlates of basement membranes. *Arch Dermatol*; 1988; 124: 713-717.
22. MARIANO A.: Dermatoses bulleuses auto-immunes jonctionnelles: étude en microscopie électronique de la jonction dermo-épidermique. *Memoire pour le titre d'assistant étranger, Faculté de Médecine Lariboisière-Saint-Louis, 1989.*
23. SAKAI L.Y., KEENE D.R., MORRIS N.P., BURGESSON R.E.: Type VII collagen is a major structural component of anchoring fibrils. *J Cell Biol*; 1986; 103: 1577-1586.
24. KEENE D.R., ZAKAI L.Y., LUNSTRUM G.P., MORRIS N.P., BURGESSON R.E.: Type VII collagen forms an extended network of anchoring fibrils. *J Cell Biol*; 1987; 104: 611-621.
25. LEIGH I.M., EADY R.A.J., HEAGERTY H.M., PURKIS P.E., WHITEHEAD P.A., BURGESSON R.E.: Type VII collagen is a normal component of epidermal basement membrane, which shows altered expression in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*; 1988; 90: 639-642.
26. PALADE G., FARQUHAR M.G.: A special fibril of the dermis. *J Cell Biol*; 1965; 27: 215-224.
27. KITAJIMA Y., INOUE S., YAOITA H.: Abnormal organization of keratin intermediate filaments in cultured keratinocytes of epidermolysis bullosa simplex. *Arch Dermatol Research*; 1989; 281: 5-10.
28. TIDMAN M.J., EADY R.A.J., LEIGH I.M., MCDONALD D.M.: Keratin expression in epidermolysis bullosa simplex (Dowling-Meara). *Acta Derm Venereol*; 1988; 68: 15-20.
29. TIDMAN M.J., EADY R.A.J.: Hemidesmosome heterogeneity in junctional epidermolysis bullosa revealed by morphometric analysis. *J Invest Dermatol*; 1986; 86: 51-56.
30. FINE J.D., HORIGUCHI Y., JESTER J., COUCHMAN J.: Detection and partial characterization of a mid-lamina lucida-hemidesmosome-associated antigen (19-DEJ-1) present within human skin. *J Invest Dermatol*; 1989; 92: 825-830.
31. FINE J.D., HORIGUCHI Y., COUCHMAN J.R.: 19-DEJ-1, a hemidesmosome-anchoring filament complex-associated monoclonal antibody. Definition of a new skin basement membrane antigenic defect in junctional and dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*; 1989; 125: 520-523.
32. FINE J.D.: 19-DEJ-1, a monoclonal antibody to the hemidesmosome-anchoring filament complex, is the only reliable immunohistochemical probe for all major forms of junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*; 1990; 126: 1187-1190.
33. TIDMAN M.J., EADY R.A.J.: Evaluation of anchoring fibrils and other components of the dermo-epidermal junction in dystrophic epidermolysis bullosa by a quantitative ultrastructural technique. *J Invest Dermatol*; 1985; 84: 374-377.
34. BRUCKNER-TUDERMAN L., MITSUHASHI Y., SCHNYDER U.W., BRUCKNER P.: Anchoring fibrils and type VII collagen are absent from skin in severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*; 1989; 93: 3-9.
35. BRIGGAMAN R.A.: Is there any specificity to defects of anchoring fibrils in epidermolysis bullosa dystrophic, and what does it mean in terms of pathogenesis? *J Invest Dermatol*; 1985; 84: 371-373.
36. SMITH L.T., SYBERT V.P.: Intra-epidermal retention of type VII collagen in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*; 1990; 94: 261-264.
37. FINE J.D., HORIGUCHI Y., STEIN D.H.: Intraepidermal type VII collagen. *J Am Acad Dermatol*; 1990; 22: 188-195.
38. RUSENKO K.W., GAMMON W.R., FINE J.D.: The carboxyl-terminal domain of type VII collagen is present at the basement membrane in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*; 1989; 92: 623-627.
39. EISEN A.Z.: Human skin collagenase; relationship to the pathogenesis of the epidermolysis bullosa dystrophica. *J Invest Dermatol*; 1969; 52: 449-453.
40. BAUER E.A., GEDDE-DAHL T. JR., EISEN A.Z.: The role of human skin collagenase in epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*; 1977; 68: 119-124.
41. BAUER E.A., TABAS M.: A perspective on the role of collagenase in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*; 1988; 124: 734-736.
42. WINBERG J.O., GEDDE-DAHL T. JR., BAUER E.A.: Collagenase expression in skin fibroblasts from families with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*; 1989; 92: 82-85.
43. PESSAR A., VERDICCHIO J.F., CALDWELL D.: Epidermolysis bullosa: the pediatric dermatological management and therapeutic update. *Adv Dermatol*; 1988; 3: 99-120.
44. PYE R.J.: Epidermolysis bullosa in ROOK A.J., WILKINSON D.S., EBLING F.J.G. e cols. (eds) *Textbook of Dermatology*. Blackwell Sci. Publ. 1987; 1620-1629.
45. FINE J.D., EADY R.A., LEVY M.L., AEJTMANCIK J.F., COURTNEY K.B., CARPENTER R.J., HOLBROOK K.A., HAWKINS H.K.: Prenatal diagnosis of dominant and recessive dystrophic epidermolysis bullosa: application and limitations in the use of KF-1 and LH 7:2 monoclonal antibodies and immunofluorescence mapping technique. *J Invest Dermatol*; 1988; 91: 465-471.
46. HAUSER I., ANTON-LAMPRECHT I., GUSTAVII B.: Prenatal diagnosis of junctional epidermolysis bullosa Herlitz type. *Lancet*; 1989; 2: 1035-1036.
47. LECHNER-GRUSKAY D., HONIG P.J., PEREIRA G., MCKINNEY S.: Nutritional and metabolic profile of children with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*; 1988; 5: 22-27.
48. GRUSKAY D.M.: Nutritional management in the child with epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*; 1988; 124: 760-761.
49. FINE J.D., JOHNSON L.: Efficacy of systemic phenytoin in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa (eb). *Arch Dermatol*; 1988; 124: 1402-1406.
50. ANDREANO J.M., TOMECKI K.J.: Epidermolysis bullosa simplex responding to isotretinoin. *Arch Dermatol*; 1988; 124: 1445-1446.
51. GRYBOSKY J.D., TOULOUKIAN R., CAMPANELLA R.A.: Gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa in children. *Arch Dermatol*; 1988; 124: 746-752.
52. FORTIER-BEAULIEU M., PROST Y.: Digestive involvement in dystrophic recessive epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*; 1988; 124: 1870.
53. GREIDER J.L., FLATT A.E.: Surgical restoration of the hand in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*; 1988; 124: 765-767.

Pedido de Separata:

F. Guerra Rodrigo
Clínica Dermatológica Universitária de Lisboa
Hospital de Santa Maria
1600 Lisboa