UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

MESTRADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

RAPHAEL GOVEIA RODEGHIERO

Aspectos Histológicos Ultraestruturais da Pele na Lipoidoproteinose (Doença de Urbach-Wiethe)

Pelotas

2021

RAPHAEL GOVEIA RODEGHIERO

Aspectos Histológicos Ultraestruturais da pele na Lipoidoproteinose (Doença de Urbach-Wiethe)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas.

Orientador: Prof. Dr. Hiram Larangeira de Almeida Júnior

Pelotas

2021

Catalogação da Publicação
Ficha elaborada a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Bibliotecária da UCPEL: Cristiane de Freitas Chim CRB 10/1233

Rodeghiero, Raphael Goveia

Aspectos histológicos ultraestruturais da pele na Lipoidoproteinose (Doença de Urbach-Wiethe)./ Raphael Goveia Rodeghiero. – Pelotas: UCPEL, 2021.
99 f.
Orientador: Hiram Laranjeira de Almeida Júnior.

Dissertação (mestrado) – Universidade Católica de Pelotas, Programa de Pós-Graduação, Mestrado em Saúde e Comportamento. - Pelotas, BR-RS, 2021.

1. Lipoidoproteinose. 2. Urbach-Wiethe. 3. hyalinosis cutis et mucosae.4. microscopia eletrônica I.Almeida Júnior, Hiram Laranjeira de, orient. II.Título.

RESUMO

A lipoidoproteinose é uma rara doença autossômica recessiva que, embora de mecanismo não completamente esclarecido, tem por característica o depósito hialino de material PAS positivo nos tecidos, devido a mutações no gene ECM1 no cromossomo 1q21. Seu quadro clínico, de caráter crônico e curso benigno, em geral se inicia na infância, com sintomas como rouquidão, progredindo em lesões epiteliais nas diversas regiões corporais, como pálpebras e regiões de dobras, também sendo descrito na literatura casos de crises epiléticas por presença de calcificações no sistema nervoso central. Este trabalho tem como objetivo a descrição dos achados de microscopia óptica e eletrônica, tanto por transmissão quanto por varredura, de um paciente do serviço de dermatologia da Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, no propósito de expandir o conhecimento de tal genodermatose, auxiliando no avanço de pesquisas para o diagnóstico mais rápido e preciso, além de dar mais subsídio para conhecimento e busca de melhores tratamentos para esses pacientes, melhorando cada vez mais sua qualidade de vida, apesar de geralmente apresentarem uma boa vida útil.

Palavras-chave: lipoidoproteinose, Urbach-Wiethe, *hyalinosis cutis et mucosae*, microscopia eletrônica.

ABSTRACT

Lipoid proteinosis is a rare autosome recessive disease that, although the physiopathology is not completely understood, is characterized by a PAS positive hyaline deposit on tissues, due to mutations in the ECM 1 gene on chromosome 1q21. Clinical findings have a chronic and benign course, in general begins in childhood, with hoarseness, progressing with epithelial lesions on multiple locations, like eyebrows and "fold" / friction areas, as well being described on literature cases of epileptic seizures due to calcification on central nervous system. This study will describe the findings of optic and electronic microscopy, in transmission and scanning electron microscopy, of a patient from dermatology service of Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, with the purpose of expanding the knowledge of such genodermatosis, helping further research for a faster and more accurate diagnosis, in attempt to support knowledge and search for better treatments for this patients, improving their life even more, despite generally have a good quality of life.

KEY-WORDS: lipoid proteinosis, Urbach-Wiethe, *hyalinosis cutis et mucosae*, electron microscopy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Região cervical posterior exibindo pápulas agrupadas lembrando depósito dérmico 39
Figura 2 – Detalhe nas pálpebras, demonstrando pápulas lineares formando a blefarite moniliforme 39
Figura 3 – Detalhe das placas xantomatosas no palato 40
Figura 4 – Depósito eosinofílico na derme papilar (x 150) 41
Figura 5 – Derme papilar com homogeneização importante e ectasia vascular (x 400) 41
Figura 6 – Depósito de material ao redor de glândula sudorípara (x 400) 42
Figura 7 – Discreto depósito de material ao redor de glândula sudorípara (x 400) 42
Figura 8 – Derme papilar em maior aumento, com depósitos eosinofílicos (x 400) 43
Figura 9 – Derme, com folículos normais (x 400) 43
Figura 10 - Derme papilar, em menor aumento, com depósitos eosinofílicos (x 100) 44
Figura 11 – Positividade diástase-resistente na derme papilar (x 400) 45
Figura 12 – Em menor aumento, positividade na derme papilar (x 100) 45
Figura 13 –Folículo piloso normal (x 400) 46
Figura 14 – Em menor aumento, positividade do material na derme papilar (x 150) 46
Figura 15 – Detalhe do material demonstrando a positividade a coloração (x 400) 47
Figura 16 – Detalhe do material demonstrando a positividade a coloração (x 400) 47
Figura 17 – Em maior aumento, material PAS positivo na derme papilar (x 400) 48
Figura 18 – Material apresentando positividade a coloração na derme papilar (x 400) 48
Figura 19 – Depósito mais discreto do material ao redor de glândula sudorípara (x 400) 49
Figura 20 – Depósito e positividade do material ao redor de glândula sudorípara (x 400) 49
Figura 21 – Folículos pilosos normais (x 400) 50
Figura 22 – Discreto depósito e positividade do material a direita de glândula sudorípara (x 150) 50
Figura 23 – Demarcação de vasos ectásicos derme papilar (x 150) 51
Figura 24 – Discreta demarcação de vasos ectásicos derme papilar (x 150) 51
Figura 25 – Aspecto dérmico normal (x 400) 52
Figura 26 –Folículos pilosos normais (x 400) 52
Figura 28 – Positividade do material no redor das glândulas anexas (x 150) 53
Figura 29 – Positividade do material no redor das glândulas anexas (x 150) 53
Figura 30 – Positividade do material no redor das glândulas anexas (x 150) 54

Figura 31 – Detalhe da positividade do material no redor das glândulas sudorípara (x 400) 54
Figura 32 – Positividade do material no redor das glândulas sudoríparas (x 400) 55
Figura 35 – Vasos ectásicos na derme média (x 400) 55
Figura 36 – Vasos ectásicos na derme papilar e média (x 400) 56
Figura 37 – Detalhe de positividade do material no redor das glândulas anexas (x 400) 56
Figura 38 – Detalhe de positividade do material no redor das glândulas anexas (x 400) 57
Figura 39 – Positividade do material no redor de ducto de glândula anexa (x 400) 57
Figura 40 – Depósito de material fibrilar entre feixes colágenos (x 8.000) 58
Figura 41 – Detalhe do depósito de material fibrilar em maior aumento do campo anterior. (x 12.000) 58
Figura 42 – Depósito de material fibrilar ao lado de fibras elásticas e feixes de colágeno (x 12.000) 59
Figura 43 – Feixes de colágeno com alguns depósitos do material fibrilar entre suas fibrilas (x 15.000) 59
Figura 44 – Depósito de material fibrilar entre feixes de colágeno e duas estruturas celulares ao centro (x 15.000) 60
Figura 45 – Detalhe do aspecto fibrilar dos depósitos (x 20.000) 60
Figura 46 – Detalhe da natureza fibrilar dos depósitos (x 20.000) 61
Figura 47 – Detalhe da natureza fibrilar dos materiais dos depósitos (x 20.000) 61
Figura 48 – Depósito fibrilar ao redor e dentro de feixes colágenos (x 20.000) 62
Figura 49 – Presença de material entre fibras elásticas (inferior) e feixes de colágeno (superior) (x 25.000) 62
Figura 50 – Detalhe do depósito do material fibrilar no entorno da fibra elástica (x 25.000) 63
Figura 51 – Pequena quantidade de material fibrilar entorno da fibra elástica à esquerda, e o feixe de colágeno à direita (x 25.000) 63
Figura 52 – Depósito do material fibrilar ao lado das células, assim como a presença no seu interior (x 25.000) 64
Figura 53 – Depósito de material fibrilar pericelular (x 25.000) 64
Figura 54 – Área com deposição importante do material fibrilar com deslocamento das fibras colágenas (x 25.000) 65
Figura 55 – Presença de material fibrilar dentro de estruturas celulares (x 25.000) 65
Figura 56 – Depósito fibrilar entre fibras colágenas (x 25.000) 66

Figura 57 – Depósito granular ao redor da fibra elástica à esquerda (x 25.000) 66
Figura 58 – Depósito do material fibrilar entre a célula e os feixes de colágeno (x 25.000) 67
Figura 59 – Depósito fibrilar englobando um feixe colágeno (x 25.000) 67
Figura 60 – Material fibrilar no entorno das células e de fibras elásticas (x 25.000) 68
Figura 61 – Depósito ao redor de fibras elásticas à direita (x 25.000) 68
Figura 62 – Depósito fibrilar ao redor de fibra elástica (x 30.000) 69
Figura 63 – Depósito fibrilar entorno de fibra elástica (x 40.000) 69
Figura 64 – Material fibrilar dentro de estrutura celular (x 40.000) 70
Figura 65 – Depósitos fibrilares entre feixes e fibras de colágeno (x 40.000) 70
Figura 66 – Depósitos de material fibrilar extracelulares e sua origem intracelular (x 40.000) 71
Figura 67 – Detalhe da natureza fibrilar dos depósitos (x 40.000) 71
Figura 68 – Em maior aumento, material fibrilar no entorno de fibra elástica (x 40.000) 72
Figura 69 – Material fibrilar ao redor e no interior de feixes de colágeno (x 40.000) 72
Figura 70 – Detalhe dos depósitos fibrilares (x 40.000) 73
Figura 71 – Depósito fibrilar ao redor de fibra elástica (x 40.000) 73
Figura 72 - Material fibrilar no interior de um feixe de colágeno (x 40.000) 74
Figura 73 – Detalhe de material fibrilar ao redor de feixe de colágeno (x 40.000) 74
Figura 74 – Detalhe do depósito de material fibrilar ao redor da célula e na sua parte interna (x 40.000) 75
Figura 75 – Feixes de colágeno com pequena quantidade do material fibrilar (x 40.000) 75
Figura 76 – Detalhe do material no entorno da fibra elástica (x 40.000) 76
Figura 77 – Detalhe do material de depósito e sua presença intracelular (x 40.000) 76
Figura 78 – Detalhe do material fibrilar dentro de feixes de colágeno um longitudinal e um transversal (x 40.000) 77
Figura 79 – Detalhe da natureza fibrilar dos depósitos (x 50.000) 77
Figura 80 – Pequeno aumento demonstrando homogeneização da derme papilar (x 180) 78
Figura 81 – Detalhe da derme papilar demonstrando compactação importante dessa área (x 550) 78
Figura 82 – Detalhe da derme papilar, com áreas compactadas (x 430) 79
Figura 83 – Derme papilar, com áreas evidenciando compactação (x 400) 79
Figura 84 – Detalhe dos adipócitos, sem anormalidades significativas (x 370) 80
Figura 85 – Depósito fibrilar na derme média em maior aumento (x 3.300) 80

Figura 86 – Depósito fibrilar na derme média (x 5.000) 81
Figura 87 – Depósito de material fibrilar na derme média (x 5.500) 81
Figura 88 – Detalhe do material fibrilar na derme média (x 8.000) 82
Figura 89 – Grande aumento do depósito fibrilar na derme média (x 10.000) 82
Figura 90 – Depósito fibrilar na derme média em maior aumento (x 10.000) 83
Figura 91 – Área de compactação da derme, provável depósito (x 7.500) 83
Figura 92 – Depósito envolvendo feixe de colágeno (x 6.000) 84
Figura 93 – Feixes colágenos normais (x 7.500) 84

LISTA DE QUADROS

Quadro1 Combinação de descritores, número de artigos encontrados, selecionados e não repetindo na base de dados PubMed e motivo da exclusão dos artigos não selecionados.....23

Quadro2 Resumo dos principais artigos utilizados na revisão de literatura.....24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Cronograma.....35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ME	Microscopia eletrônica
MET	Microscopia eletrônica de transmissão
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
UCPel	Universidade Católica de Pelotas
UFPel	Universidade Federal de Pelotas
HE	Hematoxilina e eosina
EMBRAPA – CPACT	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – Centro de Pesquisa Agropecuária Clima Temperado
CEME-SUL	Centro de Microscopia Eletrônica do Sul
FURG	Fundação Universidade do Rio Grande
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
CAP	Centro de Anatomia Patológica
LP	Lipoidoproteinose

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO 15

1.1 TÍTULO 15

1.2 MESTRANDO 15

1.3 ORIENTADOR 15

1.4 INSTITUIÇÃO 15

1.5 CURSO 15

1.6 LINHA DE PESQUISA 15

1.7 DATA DA QUALIFICAÇÃO 15

2 INTRODUÇÃO 16

3 OBJETIVOS E HIPÓTESES 18

3.1 GERAL 18

3.2 ESPECÍFICOS 18

4 HIPÓTESES 19

5 REVISÃO DA LITERATURA 20

5.1 DESCRITORES 20

5.2 LIMITES 20

5.3 ACHADOS DA REVISÃO 21

6 METODOLOGIA 33

6.1 DELINEAMENTO 33

6.2 PARTICIPANTE **33**

6.3 PROCEDIMENTOS **33**

6.4 ANÁLISE DE DADOS **34**

6.5 ASPECTOS ÉTICOS **34**

6.5.1 Riscos **34**

6.5.2 Benefícios **35**

6.6 CRONOGRAMA **35**

6.7 ORÇAMENTO **35**

7. REFERÊNCIAS **36**

8. RESULTADOS **38**

8.1 ASPECTOS CLÍNICOS **39**

8.2 MICROSCOPIA ÓPTICA COLORAÇÃO HEMATOXILINA-EOSINA **41**

8.3 MICROSCOPIA ÓPTICA COLORAÇÃO ÁCIDO PERIÓDICO DE SCHIFF **45**

8.4 MICROSCOPIA ÓPTICA DA IMUNO-HISTOQUÍMICA COM ANTICORPO ANTI-CD - 34 **51**

8.5 ACHADOS NA MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO **58**

8.6 ACHADOS NA MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA **78**

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO **85**

10. ANEXOS **86**

10.1. ANEXO A – ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO EM ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA, DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA 87

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 TÍTULO

ASPECTOS HISTOLÓGICOS ULTRAESTRUTURAIS DA PELE NA LIPOIDOPROTEINOSE (DOENÇA DE URBACH-WIETHE)

1.2 MESTRANDO

Raphael Goveia Rodeghiero

1.3 ORIENTADOR

Hiram Larangeira de Almeida Júnior

1.4 INSTITUIÇÃO

Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 CURSO

Mestrado em Saúde e Comportamento

1.6 LINHA DE PESQUISA

Microscopia Eletrônica de Transmissão de Genodermatoses

1.7 DATA DA QUALIFICAÇÃO

04/12/2020

2 INTRODUÇÃO

A lipoidoproteinose, também chamada de síndrome ou doença de Urbach-Wiethe, ou *hyalinosis cutis et mucosae*, é uma genodermatose rara, descoberta por Siebenmann em 1908, mais bem caracterizada e descrita pelo dermatologista Urbach e o otorrinolaringologista Wiethe, em 1929.

De caráter autossômico recessivo, apresentando expressão variada, pode comprometer múltiplos sistemas, como a mucosa e órgãos internos, contudo apresentando predomínio cutâneo. Sua ocorrência se deve a mutações do gene *extracellular matrix protein 1* (ECM1), localizado no cromossomo 1q21. Apresenta uma maior incidência em alemães ou descendentes germânicos, além de uniões consanguíneas serem observadas em vários relatos de caso desta enfermidade.

Seu acometimento cutâneo é caracterizado por um depósito de material hialino na derme papilar, com reação positiva ao ácido periódico de Schiff (PAS +).

No seu quadro clínico clássico, de curso crônico e benigno, os pacientes exibem sinais e sintomas desde a infância, apresentando rouquidão e dificuldade na fonação (por acometimento da laringe), seguida de bolhas e lesões varioliformes dispersas. Com sua evolução, agora na idade adulta, pode exibir lesões epiteliais em formato de pápulas cerosas, em algumas regiões com alopecia, que tendem a regredir e se transformar em escaras acneiformes em diversas regiões corpóreas, como no contorno ocular / pálpebras, regiões extensoras no cotovelo e joelho; é descrito também casos de acometimento neurológico por presença de calcificações no sistema nervoso central, principalmente nos lobos temporais por mudanças degenerativas pericapilares.

Esta doença, apesar cursar de forma benigna na maioria dos indivíduos, não apresenta tratamento definitivo, sendo este realizado por abordagens sintomáticas nos pacientes acometidos.

Em vista do citado acima, e da grande limitação dos estudos na literatura atual, principalmente sobre microscopia eletrônica, este projeto objetiva a descrição dos achados cutâneos nas microscopias óptica e eletrônica, com a última sendo analisado de forma bidimensional através da ME de transmissão; e de forma tridimensional, com a ME de varredura.

A partir dessas descrições, espera-se auxiliar em novos estudos e abordagens desta doença, visando uma melhor qualidade de vida para os pacientes acometidos e seus familiares.

3 OBJETIVOS E HIPÓTESES

3.1 GERAL

Descrever os aspectos ultraestruturais da pele de um paciente com lipoidoproteinose.

3.2 ESPECÍFICOS

a) Descrever os achados da microscopia óptica com colorações convencional (HE) e específica para este tipo tecidual (PAS);

b) Descrever aspectos ultraestruturais bidimensionais com a microscopia eletrônica de transmissão;

c) Descrever aspectos ultraestruturais tridimensionais com a microscopia eletrônica de varredura.

4 HIPÓTESES

a) Na microscopia óptica, haverá hialinização dérmica, evidenciadas com coloração específica, PAS.

b) Serão observadas, na microscopia eletrônica de transmissão, depósitos dérmicos.

c) Será observada, na microscopia eletrônica de varredura, uma desorganização da estrutura dérmica, com compactação a matriz extracelular.

5 REVISÃO DA LITERATURA

A presente revisão buscou encontrar estudos que caracterizassem associação entre lipoproteinose / Urbach-Wiethe / *hyalinosis cutis et mucosae* e seus achados ultraestruturais, utilizando microscopia eletrônica de transmissão e/ou varredura. Publicações com título, resumo ou conteúdo não relacionadas ao tema proposto por este estudo foram excluídos. A avaliação da qualidade dos estudos também contribuiu para a seleção ou exclusão de publicações após leitura detalhada.

A busca foi feita na base de dados PubMed durante o período de junho de 2020. Foi realizado filtro de idioma das publicações nas línguas inglesa, portuguesa, alemã ou espanhola.

A síntese dos descritores, com a pesquisa de sua combinação, número de artigos encontrados, selecionados e não repetidos na base de dados PubMed e motivo da exclusão dos artigos não selecionados, pode ser encontrado no Quadro 1. Um resumo dos artigos utilizados na revisão pode ser encontrado no Quadro 2.

5.1 DESCRITORES

Foram utilizados os descritores a seguir:

- Lipoid proteinosis
- Hyalinosis cutis et mucosae
- Lipoid proteinosis AND electron microscopy
- Lipoid proteinosis AND ultrastructure
- Hyalinosis cutis et mucosae AND electron microscopy
- Hyalinosis cutis et mucosae AND ultrastructure

5.2 LIMITES

Os limites utilizados na busca foram: linguagem em inglês, espanhol, alemão ou português.

5.3 ACHADOS DA REVISÃO

A lipoidoproteinose (LP), descrita inicialmente como *hyalinosis cutis et mucosae* pelo dermatologista Urbach e o otorrinolaringologista Wiethe em 1929[6,21], é uma doença pouco frequente, que afeta ambos os sexos[1], de distribuição mundial, com cerca de 300 casos publicados na literatura médica. [2] Apesar desta distribuição, a maior parte de seus casos estão concentrados na Europa e na África do Sul, com vários apresentando nacionalidade ou descendência alemã[12], além de exibir uma incidência aumentada em filhos de pais consanguíneos.[6]

Também referida por doença de Urbach-Wiethe, esta rara genodermatose, de caráter autossômico recessivo, é causada por mutações no gene que configura a proteína de matriz extracelular 1 (*extracellular matrix protein 1*, ou ECM1) encontrada no cromossomo 21, em sua porção 1q21. [14]

Em geral, o quadro clínico é caracterizado pelo aparecimento nos primeiros anos de vida, na maior parte dos casos, uma voz grave, rouquidão ou afonia[1,5]. Cursa também com surgimento de lesões de aspecto vesicular, descritas como semelhantes as da varicela[10,14], ou varioliformes, que evoluem com hiperpigmentação e cicatrizes acneiformes na face e extremidades[7], podendo ainda apresentar pápulas e nódulos de cor branco-amarelado.[1] Um achado patognomômico da doença é a presença de placas e pápulas nas pálpebras, conhecidas como blefarite moniliforme.[8]

Outros sinais e sintomas da LP, bem menos frequentes que os citados acima, são as calcificações nos lobos temporais, por alterações degenerativas pericapilares e áreas de gliose periféricas, podendo cursar com episódios de epilepsia.[5,8] Imagens de tomografia computadorizada podem evidenciar calcificações no hipocampo, em vezes associadas a outras patologias neuropsiquiátricas, como perdas de memória e ataques de raiva, podendo também apresentando comportamento esquizofrênico.[8,21]

Essa enfermidade tem como diagnósticos diferenciais doenças de vários espectros, algumas com sinais e sintomas semelhantes, outras com achados na microscopia óptica que lembram a LP. Deve-se diferenciar, entre outros com certos casos de porfiria, como a protoporfiria eritropoiética e porfiria cutânea tardia, formas cutâneas de amiloidose, xantomatose, esclerose tuberosa, líquen mixedematoso, além de alguns achados estruturais lembrarem casos de microangiopatia causada pelo diabetes. [1,5,7,15]

Nos achados da microscopia óptica, pode se observado um acúmulo de material semelhante à hialina (pois reagem negativamente ou, em vezes, fracamente com a coloração vermelho-Congo, diferentemente da hialina que tem uma forte reação)[3], é amorfo e eosinofílico à hematoxilina-eosina (HE), e apresenta positividade ao ácido periódico de Schiff (PAS +), depositado principalmente na topografia da derme papilar, membrana basal e ao redor dos capilares sanguíneos.[2,4,6] Na epiderme que recobre estas alterações, pode ser evidenciado acantose com hiperqueratose.[7,11]

Já na microscopia eletrônica, em seus achados ultraestruturais, é evidenciado uma ampla quantidade de material hialino, assim como rotura ou duplicação da membrana basal, principalmente na junção derme-epiderme e ao redor dos vasos sanguíneos, ocasionando um aspecto de envolvimento concêntrico; e da derme, com vacuolizações nos fibroblastos contidos nela. [1,2,5]

É possível observar, na morfologia destes fibroblastos, uma configuração diferente daqueles encontrados em locais onde não se observa sinais desta genodermatose: seus núcleos apresentam um formato, em vezes reniforme, ou achatado, além de conter diversos poros, uma cromatina fina e difusamente dispersa neste núcleo. No citoplasma, são visualizados tanto um retículo endoplasmático rugoso amplo, quanto um aparato de Golgi também muito desenvolvido – sendo estes alguns sinais que indicam uma ampla produção de proteínas que, além disso, somam as diversas vesículas e cavidades, em que é possível observar material amorfo, semelhante ao encontrado no meio extra-celular.[17,20]

Este material hialino, sobretudo no seu aspecto ultraestrutural, é composto por uma grande coleção de material finamente granular, moderadamente eletrodenso, contendo finas estrias de microfilamentos. Esses depósitos que, são encontrados em grande quantidade no interstício, também podiam ser observados ao redor destes fibroblastos, apresentando-se também ao redor de vasos sanguíneos, em um aspecto semelhante a casca de cebola.[18]

Dinakaran et al. pôde observar um pequeno número celular, que na sua formação apresenta uma quantidade de acúmulos randomicamente ordenados de filamentos lineares, arranjados em sentido curvo, reto, ou até trançado. As células que estavam dispostas apresentavam características degeneradas, incluindo edema intracelular e vacúolos.[3]

Lisossomos anormais com estruturas tubulares curvas, semelhantes aos que são vistos na doença de Farber (lipogranulomatose de Farber), foram demonstrados nesses pacientes, sendo cogitado refletir quanto a uma anormalidade na via da degradação de glicolipídeos ou esfingolipídeos.[6]

Esta doença não apresenta um tratamento definido. Vários já estão sendo testados, como corticoides orais, DMSO (dimetilsulfóxido oral) ou heparina intralesional, onde raramente apresente benefícios.[5] Apesar de os pacientes terem uma vida útil boa, algumas dessas lesões epiteliais podem ser tratadas com cirurgia plástica ou dermatoabrasão, que são questionáveis, devido ao fato de traumatismos provocarem depósitos deste material hialino na pele.[1]

Quadro 1. Combinação dos descritores, número de artigos encontrados, selecionados e não repetidos na base da dados PubMed, além dos motivos de exclusão.

Descritores	**Encontrados**	**Após filtro**	**Selecionados**	**Não Repetidos**	**Após as exclusões**	**Motivo Exclusão**
Lipoid proteinosis	561	498	63	63	22	Publicações que não em inglês, espanhol, alemão ou português; Título: 26 Após ler artigo completo: 15
hyalinosis cutis et mucosae	482	412	60	0	0	
Lipoid proteinosis AND electron microscopy	40	34	13	0	0	
Lipoid proteinosis AND ultrastructure	47	40	13	0	0	
hyalinosis cutis et mucosae AND electron microscopy	42	36	13	0	0	
hyalinosis cutis et mucosae AND ultrastructure	44	37	12	0	0	
TOTAL	1216	1057	174	63	22	

Quadro 2. Resumo dos artigos utilizados na revisão bibliográfica**.**

Referências	**Tipo de Estudo**	**Resumo**
Pérez-Finol M, González-Alcira O, Reyna-Villasmil E. [Urbach-Wiethe disease]. Med Clin (Barc). 2009 Jul 18;133(7):278-9.	Relato de caso e revisão de literatura	A doença de Urbach-Wiethe, ou lipoidoproteinose, descrita inicialmente como *hyalinose cutis et mucosae* por Urbach e Wiethe em 1929, é uma rara alteração que se caracteriza por infiltrados branco-amarelado hialinos na pele, cavidade oral e laringe. É descrito o caso de uma mulher de 21 anos com disfonia desde a infância e lesões vesiculares múltiplas, não dolorosas ou pruriginosas, sem secreção, localizada na região lombossacra, que posteriormente generalizavam. Exame histológico e ultraestrutural revela uma ampla quantidade de depósitos de material hialino e rotura ou duplicação da membrana basal ao redor dos vasos, e a derme com presença de vacuolização nos fibroblastos. Os depósitos formam anéis concêntricos ao redor dos vasos sanguíneos. Esta doença apresenta um caráter progressivo, em geral com bom prognóstico. Contudo, a qualidade de vida depende muito das lesões desfigurantes e de ronco permanente, podendo ser realizado cirurgia plástica para tratamento paliativo.
Miguélez A, Gómez C, Escalas J, Martín A, Mestre F. [Lipoid proteinosis]. Actas Dermosifiliogr. 2005 Apr;96(3):164-6.	Relato de caso e revisão de literatura	A lipoidoproteinose é uma doença pouco frequente, devido ao depósito de um material hialino PAS+, que pode acometer a pele e o trato respiratório, também podendo depositar-se em órgãos internos, de forma geralmente assintomática. A manifestação clínica mais precoce são os roncos. É descrito o caso de uma mulher de 23 anos, filha de pais não consanguíneos e assintomáticos, com quatro irmãos assintomáticos, apresentando nos primeiros dias de vida ronco e prostração, como a voz rouca desde infância. Diagnóstico da doença se baseia nos critérios clínicos, e é confirmado histologicamente. Na biópsia cutânea destaca-se a presença de material hialino amorfo PAS+ na derme papilar, na membrana basal e ao redor dos capilares. Este depósito também foi observado na microscopia eletrônica na forma de anéis concêntricos ao redor de vasos sanguíneos,

		com redução da lâmina basal e vacuolização do citoplasma dos fibroblastos. Ainda não existe um tratamento eficaz para patologia.
Dinakaran S, Desai SP, Palmer IR, Parsons MA. Lipoid proteinosis: clinical features and electron microscopic study. Eye (Lond). 2001 Oct;15(Pt 5):666-8.	Relato de caso	Lipoidoproteinose é uma rara desordem autossômica recessiva, caracterizada por infiltração de material hialino na pele, cavidade oral e órgãos internos. Sua apresentação usual é na infância. É descrito um relato de caso de um paciente de 67 anos avaliado na clínica de oftalmologia por continua deterioração visual. Na microscopia eletrônica, é confirmado a presença de um vasto material eletrodenso de depósito extracelular, dentro do qual havia um pequeno número de células com características degenerativas, incluindo inchaço no citoplasma e vacúolos. Várias destas células estromais continham numerosas estruturas de ligação entre as membranas, consistentes com lisossomos. Os filamentos observados (particularmente os longos dentro das estruturas vesiculares de ligação da membrana) e diâmetro semelhante, e que podem facilmente ser confundidas com estruturas amiloides.
Dyer JA, Yu QC, Paller AS. "Free-floating" desmosomes in lipoid proteinosis: an inherent defect in keratinocyte adhesion. Pediatr Dermatol. 2006 Jan-Feb;23(1):1-6.	Relato de caso e revisão de literatura	As clássicas apresentações da lipoidoproteinose, roncos e pápulas, resultam de uma acumulação de material hialino na derme mucocutânea. Esta patologia resulta de mutações na proteína de matriz extracelular 1 (ECM1). Foi relatado o caso de uma menina de seis anos de idade, filha de pais que eram parentes de terceiro grau. Apresentava no exame clínico bolhas esparsas na pele durante a infância, mais vistas na região do pescoço, e roncos durante o primeiro ano de vida. Foi realizado um estudo ultraestrutural nas lesões epidérmicas. Estas demonstraram coleções de material de origem não colagenosa, fibroblastos vacuolados, e duplicação das membranas entre derme-epiderme e endotélio vascular, consistente com o diagnóstico de lipoidoproteinose. O exame da microscopia eletrônica mostrou queratinócitos separados, com numerosas membranas delgadas provindas de processos de exocitose. A organização ultraestrutural da maior parte dos desmossomos estava aparentemente intacta, com preservação de

		placas densas externas, assim como quantidades variáveis de placas densas internas. A região da membrana basal frequentemente mostrava duplicação ou ramificação desta, além de material homogêneo depositado ao redor do endotélio de pequenos vasos.
Kini S, Jain A, Shet TM, Bansode S, Vora IM, Ghorpade K. Lipoid proteinosis in a 12-year-old child: a report from west India. Dermatol Online J. 2006 Jan 27;12(1):10.	Relato de caso	Este artigo apresenta o relato de um menino de doze anos, de pais não consanguíneos, apresentando múltiplas lesões de pele, rouquidão e episódios de epilepsia desde a primeira infância. Através das biópsias de pele, foi identificado na ultraestrutura acúmulo de material de aspecto grânulo-filamentar, próximo a células epiteliais, além de múltiplas duplicações da membrana basal na junção dermo-epidérmica.
Hamada T. Lipoid proteinosis. Clin Exp Dermatol. 2002 Nov;27(8):624-9.	Revisão de literatura	Lipoidoproteinose é uma rara doença autossômica recessiva que se apresenta na primeira infância com roncos, acompanhados de lesões vesiculares e cicatrizes acneiformes, com infiltração e espessamento de certas membranas mucosas. A avaliação ultraestrutural revela anéis concêntricos em excesso na membrana basal ao redor de vasos sanguíneos e irregular duplicação da lâmina densa na junção derme-epiderme. Além disso, fibroblastos da derme demonstram características de formação vacuolar no citoplasma. Por fim, lisossomos anormais contendo microtúbulos curvos na derme ao redor das glândulas écrinas.
Hashimoto K, Su WP, Wang PW, Eto H. Late onset hyalinosis cutis et mucosae. J Dermatol. 2000 Jul;27(7):425-33.	Relato de caso	Este artigo relata dois casos de não familiares, com apresentação tardia (cinquenta e sessenta e dois anos) de *hyalinosis cutis et mucosae*, além da comparação de casos com apresentação clássica. Nos estudos de microscopia eletrônica de ambos foi demonstrada que a maior parte do material hialino encontrado foi de aspecto amorfo eletrodenso. Fibras colágenas encontravam-se individualmente separadas por material hialino infiltrativo em varias localidades, perdendo as configurações normais da derme reticular. Fibroblastos e outras células do tecido conjuntivo apresentavam maior volume por aumentar a produção deste material amorfo.

		Em algumas áreas foram vistos variados números de filamentos mal definidos, de aspecto tubular, em vezes curvados ou anastomosados (formando um aspecto reticular); esses filamentos eram bem similares aos encontrados dentro das células, sugerindo uma possível fonte de sua origem. A lâmina basal perivascular encontrava-se multilaminada e englobada de substancias hialinas. Esta multiplicação e espessamento foi encontrada de forma semelhante na junção derme-epiderme.
Hu S, Kuo TT, Hong HS. Lipoid proteinosis: report of a possible localized form on both hands and wrists. Int J Dermatol. 2005 May;44(5):408-10.	Relato de caso	Lipoidoproteinose é uma doença rara, autossômica recessiva, que afeta pele, mucosa e uma variedade de órgãos internos. É caracterizada pela deposição de material semelhante a hialina com positividade ao ácido periódico de Schiff (PAS +). Este artigo traz o relato de caso de uma paciente de 28 anos com lesões pruriginosas em ambas mãos e punhos que estavam presentes desde os dez anos. O exame à microscopia eletrônica mostrou abundante material amorfo associado com fibras curtas de colágeno na derme, ao redor dos vasos sanguíneos. Esta paciente foi tratada com corticoide tópico e ureia, mas foi perdida no acompanhamento.
Kowalewski C, Kozłowska A, Chan I, Górska M, Woźniak K, Jabłońska S, et al. Three-dimensional imaging reveals major changes in skin microvasculature in lipoid proteinosis and lichen sclerosus. J Dermatol Sci. 2005 Jun;38(3):215-24.	Revisão de literatura	Lipoidoproteinose é uma rara patologia autossômica recessiva caracterizada por um depósito de material semelhante a hialina em vários órgãos, incluindo a pele. Este artigo investiga a estrutura cutânea microvascular em pacientes com lipoidoproteinose. Quando foi estudada a microscopia eletrônica, foi evidenciada pequenos feixes de colágeno desorganizados e grande quantidade de substâncias não filamentosas na derme, com inclusão granular nos lisossomos de glândulas écrinas. Também foi visualizado duplicação das membranas basais, em torno dos capilares, por mecanismos que persistem desconhecidos.
Mirancea N, Hausser I, Beck R, Metze D, Fusenig NE, Breitkreutz D. Vascular anomalies in lipoid	Revisão de literatura	Na lipoidoproteinose, anormalidades vasculares representam defeitos funcionais severos causados pela deposição excessiva de matriz semelhante a hialina na membrana basal, particularmente na periferia de pequenos vasos sanguíneos subepiteliais.

proteinosis (hyalinosis cutis et mucosae): basement membrane components and ultrastructure. J Dermatol Sci. 2006 Jun;42(3):231-9.		Quando da avaliação dos defeitos na ultraestrutura microvascular, através da microscopia eletrônica, foram evidenciadas estas múltiplas duplicações de materiais semelhantes a hialina formando arranjos ao redor destes pequenos vasos sanguíneos na região da derme superficial. Mais distalmente, na periferia destes mesmos vasos, estes materiais depositados tornaram-se bem mais granulares e amorfos, compatíveis com os materiais hialinos previamente notados. Correspondendo a histopatologia, frequentemente estes vasos parecem ter colapsados, visto o efeito mecânico que o acumulo deste material hialino faz sobre o redor dos vasos, atrapalhando sua maturação.
Mirancea N, Hausser I, Metze D, Stark HJ, Boukamp P, Breitkreutz D. Junctional basement membrane anomalies of skin and mucosa in lipoid proteinosis (hyalinosis cutis et mucosae). J Dermatol Sci. 2007 Mar;45(3):175-85.	Revisão de literatura	Deposição de materiais ao redor da membrana basal na pele e nas mucosas é um achado característico da lipoidoproteinose, uma doença causada por mutação na proteína de matriz extracelular 1 (ECM1). Este artigo analisa as zonas juncionais da membra basal, na epiderme e mucosa oral, comparando com os acúmulos concêntricos ao redor da microvasculatura. Na análise ultraestrutural foram evidenciadas numerosas protrusões da membrana basal deformando a zona juncional (contudo, em geral, esta era continua e os hemidesmossomos bem desenvolvidos). No outro extremo, foram vistas múltiplas duplicações da membrana basal, particularmente na topografia da derme papilar, porém não tão semelhantes aos vastos padrões repetitivos de acúmulos ao redor da membrana basal nos pequenos vasos.
Nanda A, Alsaleh QA, Al-Sabah H, Ali AM, Anim JT. Lipoid proteinosis: report of four siblings and brief review of the literature. Pediatr Dermatol. 2001 Jan-Feb;18(1):21-6.	Relato de caso e revisão de literatura	Lipoidoproteinose (doença de Urbach-Wiethe) é uma rara doença autossômica recessiva associada com depósitos de material hialino que apresentam positividade ao ácido periódico de Schiff (PAS+) em vários tecidos, incluindo a pele, mucosas e órgãos internos. Este artigo relata uma família de quatros pessoas, filhos de pais não consanguíneos, com esta doença. Na avaliação, através da microscopia eletrônica, foi confirmado o alargamento dos espaços intercelulares dos queratinócitos. As

		estruturas acessórias e os capilares mostraram espessamento e duplicação da membrana basal ao seu redor, mais presente ao redor dos vasos.
Sboukis D, Kobayasi T, Stravianeas N, Karameris A. Hyalinosis cutis et mucosae: excessively secreted basal lamina by pericytes and myofibroblasts and its conversion to hyalin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003 Jan;17(1):107-8.	Relato de caso e revisão de literatura	A patogênese da *hyalinoses cutis et mucosae* aparentemente apresenta conflituosa nas publicações. Nesta, foi relatado um homem de vinte anos, com fala rouca e erupções típicas da doença, tanto na pele, quanto na mucosa bucal. Na avaliação ultraestrutural das biópsias, massas hialinas foram encontradas nas paredes dos vasos, em formato de múltiplas camadas de membrana basal. Fibras elásticas e colágenas apresentaram-se englobadas nestas massas hialinas, com miofibroblastos contendo pequenos lisossomos.
Uchida T, Hayashi H, Inaoki M, Miyamoto T, Fujimoto W. A failure of mucocutaneous lymphangiogenesis may underlie the clinical features of lipoid proteinosis. Br J Dermatol. 2007 Jan;156(1):152-7.	Relato de caso e revisão de literatura	Lipoidoproteinose é uma rara doença autossômica recessiva causada por uma mutação proporcionando perda de função no gene ligado à proteína de matriz extracelular 1 (ECM1), localizada no cromossomo 1q21. Este artigo estuda o caso de uma japonesa de 20 anos, filha de pais consanguíneos. Na microscopia eletrônica foram reveladas duplicações concêntricas organizadas na membrana basal, não apenas ao redor de vasos sanguíneos, mas também, de forma aleatória, em células da derme espalhadas em um material hialino. No exame da ultraestrutura da derme papilar, foi revelada fibras finas de colágeno entrelaçadas em um material amorfo granular ao redor da membrana basal. Embora esta membra estivesse intacta, estava marcadamente presente as várias duplicações ao redor dos capilares.
Kint, A. (1970). A comparative electron microscopic study of the perivascular hyaline from porphyria cutanea tarda and from lipoid-proteinosis. Archiv Für	Revisão de literatura	Este artigo retrata os conceitos histológicos a respeito de duas patologias: porfiria cutânea tardia e a lipoidoproteinose. Sobre esta última, foco do nosso objeto de estudo, traz informações de que, ao redor dos capilares e de bandas de colágeno, há presença de material granular, também observado ao redor de fibroblastos, o que diferencia da outra patologia comparada.

Klinische Und Experimentelle Dermatologie, 239(3), 203–212.		
Jensen, A. D. (1972). Lipoid Proteinosis. Archives of Ophthalmology, 88(3), 273.	Relato de caso e revisão de literatura	Lipoidoproteinose é uma rara condição da pele e mucosas. Esta doença, de etiologia desconhecida, tem caráter autossômico. Aqui é trazido o relato de um jovem iraniano de 13 anos apresentando lesões palpebrais, sendo descendente de pais consanguíneos. Na visualização em microscopia eletrônica, foi observado a presença de grandes massas de um material extracelular, diretamente em contato com a membrana basal (que tinha características normais). Ao maior aumento deste material granular, foi visualizado estruturas fibrilares apenas ao redor do mesmo.
Fabrizi, G., Porfiri, B., Borgioli, M., & Serri, F. (1980). Urbach-Wiethe Disease. Light and Electron Microscopic Study. Journal of Cutaneous Pathology, 7(1), 8–20.	Relato de caso e revisão de literatura	A síndrome de Urbach-Wiethe é uma rara forma de doença hereditária e congênita que envolve a pele e as mucosas, que tem sua etiologia não completamente compreendida. Este artigo traz o caso de uma mulher de 42 anos que, com cerca de 4-5 anos, deram início lesões nodulares na região nasal e frontal, que após se espalharam. Ao realizar estudo de microscopia eletrônica após biópsia da pálpebra, foi evidenciada grande quantidade de depósitos de conteúdo amorfo, eletropaco, permeando a superfície da derme. Em magnificação, o material era feito de unidades filamentares pouco esticadas (que, em corte transversal, se assemelhavam a diminutos grânulos). Os fibroblastos demonstravam numerosas vesículas e cavidades, com alguns deles demonstrando a presença de material fibrilar/amorfo, semelhante ao que se apresentava ao redor dos demais tecidos. Também foi observada, nas células endoteliais, numerosas vesículas de micropinocitoses, várias formações lisossomias, além do aparato de Golgi aumentado.
Bauer, E. A., Santa-Cruz, D. J., & Eisen, A. Z. (1981). Lipoid Proteinosis: In	Revisão de caso e revisão de literatura	Neste artigo, tecido foi retirado e realizada cultura de fibroblastos derivadas de um paciente de 62 anos com lipoidoproteinose foi examinado com vias de investigar os mecanismos patológicos da doença. Nos

Vivo and in Vitro Evidence for a Lysosomal Storage Disease. Journal of Investigative Dermatology, 76(2), 119–125.		achados ultraestruturais, o material hialino era composto de uma coleção de material granular fino, com moderada densidade de elétrons. Estes depósitos eram predominantemente intersticiais, mas também demonstrados nas zonas de duplicações da lâmina basal dos vasos da derme e epiderme. Os fibroblastos demonstravam-se alargados e continham este material eletrodenso, reticulo endoplasmático rugoso aumentado, além de várias vesículas de materiais pinocitados.
Fleischmajer, R., Krieg, T., Dziadek, M., Altchek, D., & Timpl, R. (1984). Ultrastructure and Composition of Connective Tissue in Hyalinosis Cutis et Mucosae Skin. Journal of Investigative.	Relato de caso e revisão de literatura	Neste artigo, biópsias de pele de um paciente com *hyalinosis cutis et mucosae* foram estudadas por diversas técnicas, entre elas a microscopia eletrônica. Nestes achados, as células da epiderme apresentavam-se aparentemente normal. A lâmina basal nesta área estava intacta, mas com algumas duplicações ao redor das projeções dérmicas. A derme papilar mostrava finas lâminas de colágeno ao redor de material amorfo com matriz granular. A quantidade de colágeno estava marcadamente reduzida e finas lâminas deste material estavam dispostas randomicamente. Foi evidenciada uma marcada duplicação da lâmina basal ao redor dos capilares e vênulas consistindo por múltiplas lâminas arranjadas em um formato concêntrico. Além disso, foi notado que os fibroblastos apresentavam reticulo endoplasmático rugoso aumentado, indicando síntese de proteínas de matriz extracelular.
Moy, L. S., Moy, R. L., Matsuoka, L. Y., Ohta, A., & Uitto, J. (1987). Lipoid proteinosis: Ultrastructural and biochemical studies. Journal of the American Academy of Dermatology, 16(6), 1193–1201.	Revisão de literatura e relato de caso	Lipoidoproteinose é uma rara desordem autossômica recessiva que afeta a pele, mucosas, e uma variedade de órgãos. Neste artigo, é relatado o caso de um paciente de 32 anos que demonstrava verrugas e lesões hiperqueratosas nas sobrancelhas. Nos achados da microscopia eletrônica, os fibroblastos presentes na derme biopsiada continham um retículo endoplasmático rugoso bem desenvolvido e uma abundância de mitocôndrias, sugerindo síntese de proteína em grande atividade. Alguns dos fibroblastos presentes na derme afetada continham peculiares inclusões citoplasmáticas, que aparentemente

		continham este material granular eletrodenso.
Touart, D. M., & Sau, P. (1998). Cutaneous deposition diseases. Part I. Journal of the American Academy of Dermatology, 39(2), 149–171.	Revisão de literatura	Lipoidoproteinose, também conhecida como doença de Urbach-Wiethe, foi inicialmente descrita em 1929 por Urbach, um dermatologista e Wiethe, um otorrinolaringologista. É uma rara desordem autossômica recessiva em que massas de material semelhante a hialina são depositadas na pele, mucosas, cérebro e outros órgãos. Em um aspecto ultraestrutural, os estudos revelam que há duas substâncias presentes neste material hialino/eosinofílico visto na microscopia óptica, isto é, duplicação da membrana basal produzida por múltiplas células e material realmente hialínico originado de fibroblastos. Quando estes fibroblastos são analisados, revelam inclusões citoplasmáticas peculiares, associado a vacuolização, sugerindo a possibilidade de doença por depósito lisossomal. Essas inclusões continham material granular, eletrodenso, de natureza ainda desconhecida.
Kautzky, M., Schenk, P., Bigenzahn, W., Rappersberger, K., & Konrad, K. (1989). Hyalinosis cutis et mucosae im Hals-Nasen-Ohren-Bereich. Laryngo-Rhino-Otologie, 68(11), 602–606.	Relato de caso e revisão de literatura	Este artigo apresenta o relato de um paciente de 22 anos, com descrição de achados da microscopia eletrônica, que constituíam de massas hialínicas e uma matriz amorfa, com uma rede/malha filamentosa fina de 4-6 nm. Na junção dermo-epidérmica é observado, claramente, ampliação e reduplicação da lâmina basal. Na periferia dos capilares apresentam estruturas granulares finas e microfilamentosas na lâmina própria com a microangiopatia típica – no qual a lâmina basal complexa pode abranger até 30 camadas. A deposição da massa de hialina acompanhada com uma redução de quantidade e tamanho das fibrilas de colágeno, na qual são encontrados nas massas de hialina de grânulos lipídicos e lisossomos. Os fibroblastos mostram uma maior atividade dos retículos endoplasmáticos, além das células endoteliais apresentarem estruturas, parcialmente, aumentadas dos sistemas dos lisossomos em seu citoplasma.

6 METODOLOGIA

6.1 DELINEAMENTO

Estudo qualitativo de caso.

6.2 PARTICIPANTE

Paciente do departamento de dermatologia da Escola Paulista de Medicina/ Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

6.3 PROCEDIMENTOS

Após o convite e aceitação do paciente ao estudo, tendo sido entregue o termo de consentimento livre e esclarecido, além de autorização na utilização das fotografias obtidas, e sanados possíveis questionamentos, será dado continuidade ao estudo. Serão realizados a anamnese e o exame físico, obtendo o maior número de informações possíveis, sendo seguido por coleta de amostra de zona(s) com presença de alterações (utilizando antissepsia e, se necessário, analgesia / anestesia adequada). Tais procedimentos serão realizados no serviço de dermatologia da UNIFESP, com as devidas permissões dos envolvidos.

Logo após, sucederão os estudos de microscopia óptica, através da coloração de hematoxilina e eosina (HE), a cargo do Centro de Anatomia Patológica (CAP), na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul; e, na sequência, a realização da microscopia eletrônica, após o preparo da peça, realizado no Centro de Microscopia Eletrônica do Sul (CEME-SUL), da Universidade Federal do Rio Grande, com apoio técnico da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), obtendo por fim imagens digitais.

6.4 ANÁLISE DE DADOS

Análise será feita a partir de extensa documentação fotográfica. A microscopia óptica será realizada no Centro de Anatomia Patológica (CAP), localizado em Pelotas-RS, a documentação fotográfica será feita no laboratório de patologia da faculdade de odontologia da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). As microscopias de transmissão e varredura serão analisadas no centro de microscopia eletrônica do Sul (CEME-SUL), da Universidade Federal do Rio Grande (FURG).

6.5 ASPECTOS ÉTICOS

No que tange as etapas de criação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, submissão deste a um comitê de ética e posterior aprovação foram realizadas na instituição de origem do caso.

Ao paciente será dado o direito de recusar sua participação no estudo, e os dados serão coletados e analisados para fins científicos após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Será assegurado o suporte para possíveis complicações ou dúvidas em decorrência da participação no estudo, bem como o cuidado com o manejo dos dados e confidencialidade.

6.5.1 Riscos

Os riscos não se referem à participação no estudo, mas sim aos exames necessários para a investigação da doença. Estão relacionados com o desconforto e possível aparecimento de eritema ou hematomas no local da retirada da amostra, ambos transitórios.

6.5.2 Benefícios

Esse estudo irá contribuir para que a afecção cutânea em questão seja discutida entre pesquisadores da área, adicionando elucidações dos aspectos tridimensionais na literatura, o que irá promover melhor entendimento da doença, além dos benefícios que posteriores pesquisas possam trazer para paciente e todos os demais que de alguma forma são atingidos por esta patologia.

6.6 CRONOGRAMA

Atividades	**09***	**10**	**11**	**12**	**01**	**02**	**03**
Revisão na literatura	X	X	X	X	X	X	
Elaboração do projeto	X	X	X				
Qualificação do projeto			X				
Atendimento do paciente				X			
Coleta do material				X			
Análise da microscopia óptica					X	X	
Análise da microscopia eletrônica de transmissão e varredura					X	X	
Produção e publicação do artigo				X	X	X	X
Defesa da dissertação							X

*mês 09 corresponde a Setembro/2020

6.7 ORÇAMENTO

Os custos serão absorvidos pelas instituições envolvidas e pela verba de pesquisa do orientador.

7. REFERÊNCIAS

1. Pérez-Finol M, González-Alcira O, Reyna-Villasmil E. [Urbach-Wiethe disease]. Med Clin (Barc). 2009 Jul 18;133(7):278-9.
2. Miguélez A, Gómez C, Escalas J, Martín A, Mestre F. [Lipoid proteinosis]. Actas Dermosifiliogr. 2005 Apr;96(3):164-6.
3. Dinakaran S, Desai SP, Palmer IR, Parsons MA. Lipoid proteinosis: clinical features and electron microscopic study. Eye (Lond). 2001 Oct;15(Pt 5):666-8.
4. Dyer JA, Yu QC, Paller AS. "Free-floating" desmosomes in lipoid proteinosis: an inherent defect in keratinocyte adhesion. Pediatr Dermatol. 2006 Jan-Feb;23(1):1-6.
5. Kini S, Jain A, Shet TM, Bansode S, Vora IM, Ghorpade K. Lipoid proteinosis in a 12-year-old child: a report from west India. Dermatol Online J. 2006 Jan 27;12(1):10.
6. Hamada T. Lipoid proteinosis. Clin Exp Dermatol. 2002 Nov;27(8):624-9.
7. Hashimoto K, Su WP, Wang PW, Eto H. Late onset hyalinosis cutis et mucosae. J Dermatol. 2000 Jul;27(7):425-33.
8. Hu S, Kuo TT, Hong HS. Lipoid proteinosis: report of a possible localized form on both hands and wrists. Int J Dermatol. 2005 May;44(5):408-10.
9. Kowalewski C, Kozłowska A, Chan I, Górska M, Woźniak K, Jabłońska S, et al. Three-dimensional imaging reveals major changes in skin microvasculature in lipoid proteinosis and lichen sclerosus. J Dermatol Sci. 2005 Jun;38(3):215-24.
10. Mirancea N, Hausser I, Beck R, Metze D, Fusenig NE, Breitkreutz D. Vascular anomalies in lipoid proteinosis (hyalinosis cutis et mucosae): basement membrane components and ultrastructure. J Dermatol Sci. 2006 Jun;42(3):231-9.
11. Mirancea N, Hausser I, Metze D, Stark HJ, Boukamp P, Breitkreutz D. Junctional basement membrane anomalies of skin and mucosa in lipoid proteinosis (hyalinosis cutis et mucosae). J Dermatol Sci. 2007 Mar;45(3):175-85.
12. Nanda A, Alsaleh QA, Al-Sabah H, Ali AM, Anim JT. Lipoid proteinosis: report of four siblings and brief review of the literature. Pediatr Dermatol. 2001 Jan-Feb;18(1):21-6.
13. Sboukis D, Kobayasi T, Stravianeas N, Karameris A. Hyalinosis cutis et mucosae: excessively secreted basal lamina by pericytes and myofibroblasts and its conversion to hyalin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003 Jan;17(1):107-8.
14. Uchida T, Hayashi H, Inaoki M, Miyamoto T, Fujimoto W. A failure of mucocutaneous lymphangiogenesis may underlie the clinical features of lipoid proteinosis. Br J Dermatol. 2007 Jan;156(1):152-7.
15. Kint, A. (1970). A comparative electron microscopic study of the perivascular hyaline from porphyria cutanea tarda and from lipoid-proteinosis. Archiv Klin Experiment Dermatologie, 239(3), 203–212.
16. Jensen, A. D. (1972). Lipoid Proteinosis. Archives of Ophthalmology, 88(3), 273. doi:10.1001/archopht.1972.01000030275011
17. Fabrizi, G., Porfiri, B., Borgioli, M., & Serri, F. (1980). Urbach-Wiethe Disease. Light and Electron Microscopic StudyJ Cutan Pathol 7(1), 8–20.
18. Bauer, E. A., Santa-Cruz, D. J., & Eisen, A. Z. (1981). Lipoid Proteinosis: In Vivo and in Vitro Evidence for a Lysosomal Storage Disease. J Invest Dermatol 76(2), 119–125.
19. Fleischmajer, R., Krieg, T., Dziadek, M., Altchek, D., & Timpl, R. (1984). Ultrastructure and Composition of Connective Tissue in Hyalinosis Cutis et Mucosae Skin. Journal of Investigative Dermatology.

20. Moy, L. S., Moy, R. L., Matsuoka, L. Y., Ohta, A., & Uitto, J. (1987). Lipoid proteinosis: Ultrastructural and biochemical studies. J Am Acad Dermatol 16(6), 1193–1201.

21. Touart, D. M., & Sau, P. (1998). Cutaneous deposition diseases. Part I. J Am Acad Dermatol 39(2), 149–171.

22. Kautzky, M., Schenk, P., Bigenzahn, W., Rappersberger, K., & Konrad, K. (1989). Hyalinosis cutis et mucosae im Hals-Nasen-Ohren-Bereich. Laryngo-Rhino-Otologie, 68(11), 602–606.

8. RESULTADOS

Os achados clínicos do caso aqui descrito, são semelhantes aos relatados na literatura, como se pode ver nas fotos que se seguem.

A microscopia óptica em pequeno aumento demonstrou homogeneização da derme papilar, com outras magnificações se percebe a intensa hialinização da derme papilar, com vasos ectásicos, ocorrendo também de forma leve em glândulas sudoríparas, esse depósito dérmico é corado pelo Ácido Periódico de Schiff (PAS +) sendo diastase resistente. Os vasos ectásicos foram melhor evidenciados com imuno-histoquímica com anticorpo CD-34.

A microscopia eletrônica de transmissão demonstrou em pequenos aumentos o depósito de material fibrilar entre os feixes colágenos e entre as fibras colágenas, as quais apresentam sua morfologia normal. Esse depósito é visto também aderido a fibras elásticas e em quantidades maiores em alguns campos examinados deslocando as fibras colágenas. Estruturas celulares foram também visualizadas e apresentam o citoplasma preenchido pelo material fibrilar. Com grandes aumentos (50.000 vezes) a estrutura microfibrilar dos depósitos fica bem evidente.

A microscopia eletrônica de varredura demonstrou em pequenos aumentos, de forma semelhante à microscopia óptica, compactação da derme papilar, a qual fica bem evidente em grandes aumentos. O exame da derme reticular identifica depósitos fibrilares impedindo a visualização dos feixes de colágeno.

8.1 ASPECTOS CLÍNICOS

Figura 1 – Região cervical posterior exibindo pápulas agrupadas lembrando depósito dérmico.

Figura 2 – Detalhe nas pálpebras, demonstrando pápulas lineares formando a blefarite moniliforme.

Figura 3 – Detalhe das placas xantomatosas no palato.

8.2 MICROSCOPIA ÓPTICA COLORAÇÃO HEMATOXILINA-EOSINA

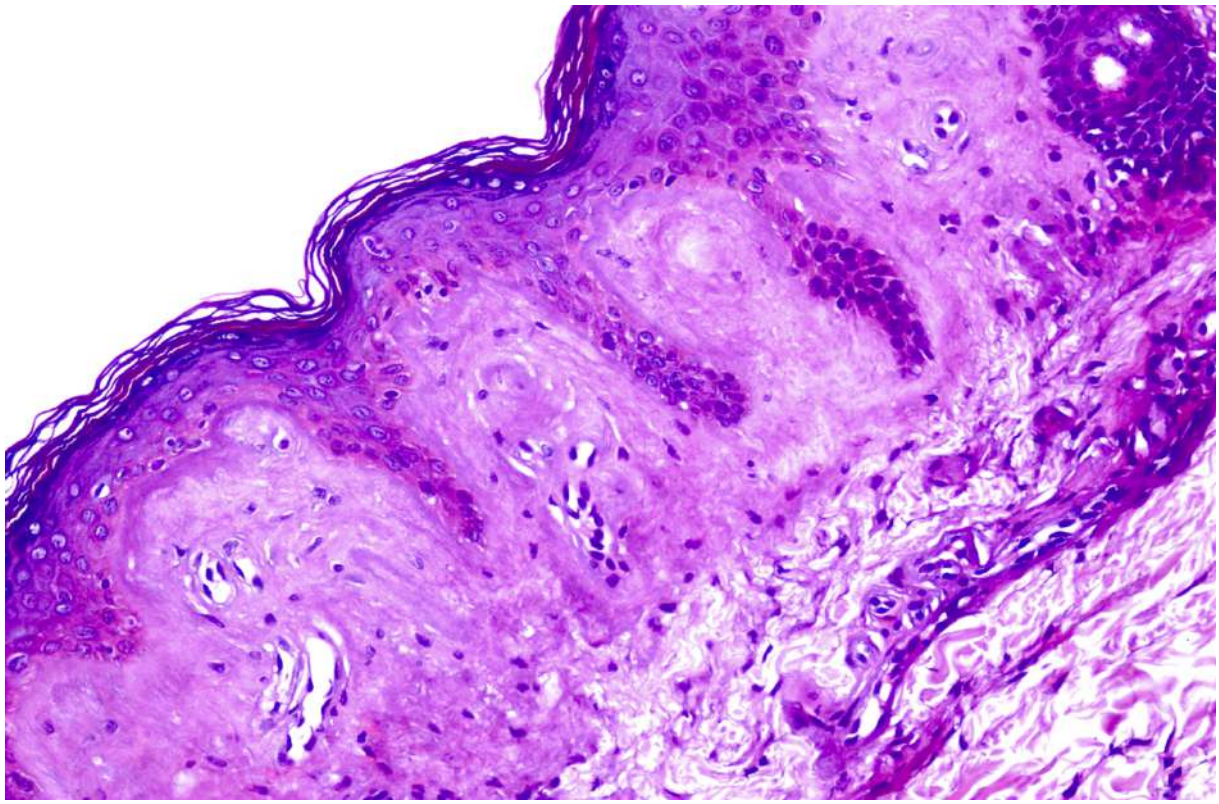


Figura 4 – Depósito eosinofílico na derme papilar (x 150).

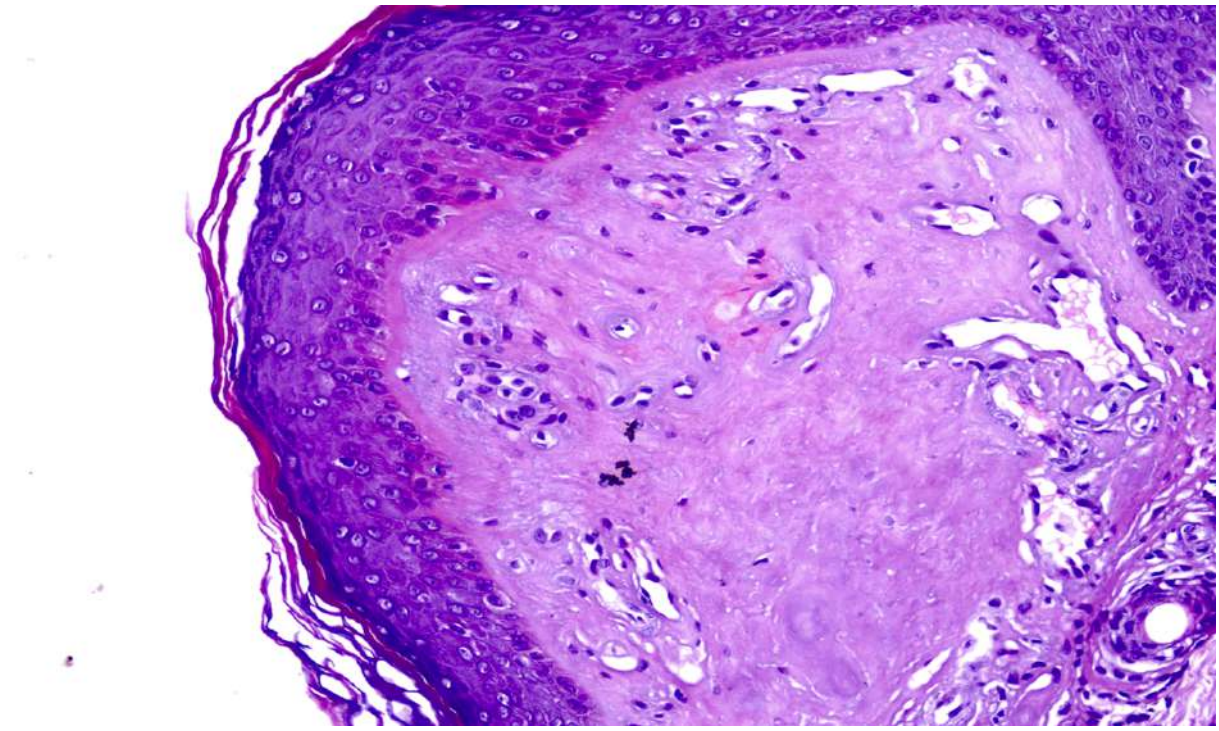


Figura 5 – Derme papilar com homogeneização importante e ectasia vascular (x 400).

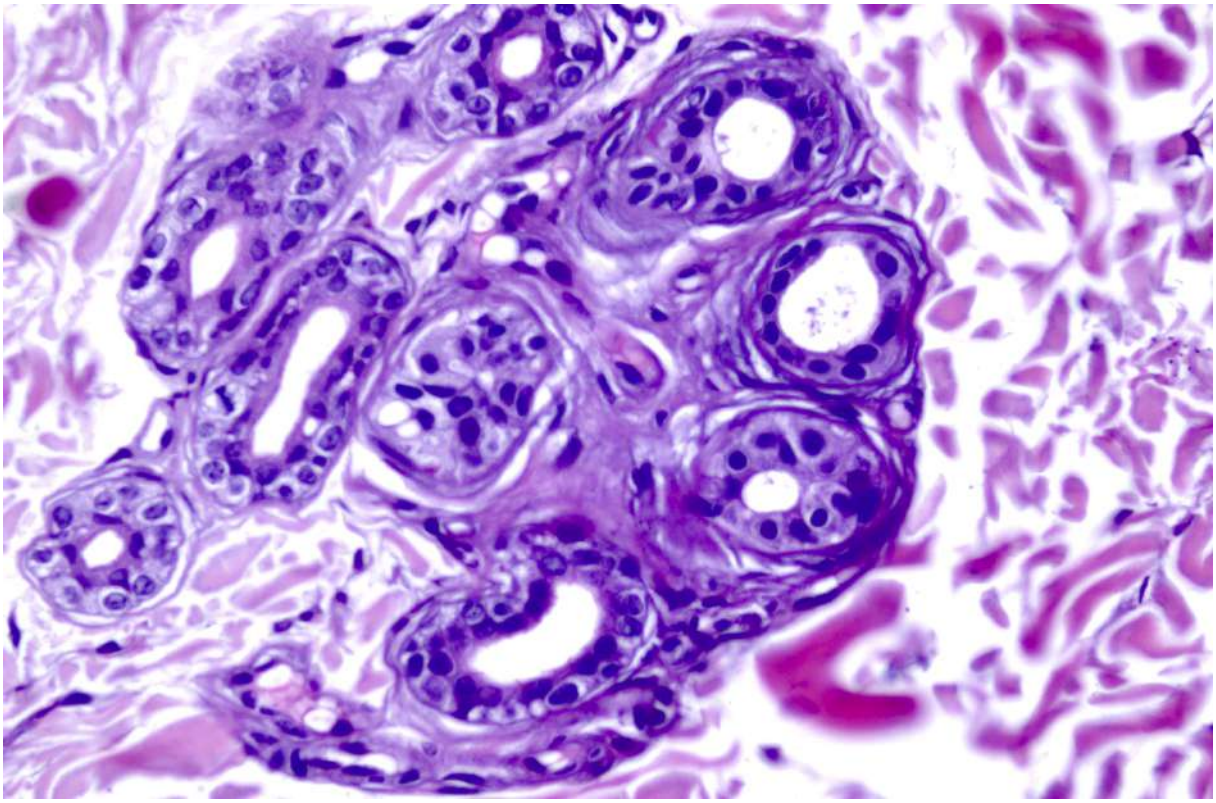


Figura 6 – Depósito de material ao redor de glândula sudorípara (x 400).

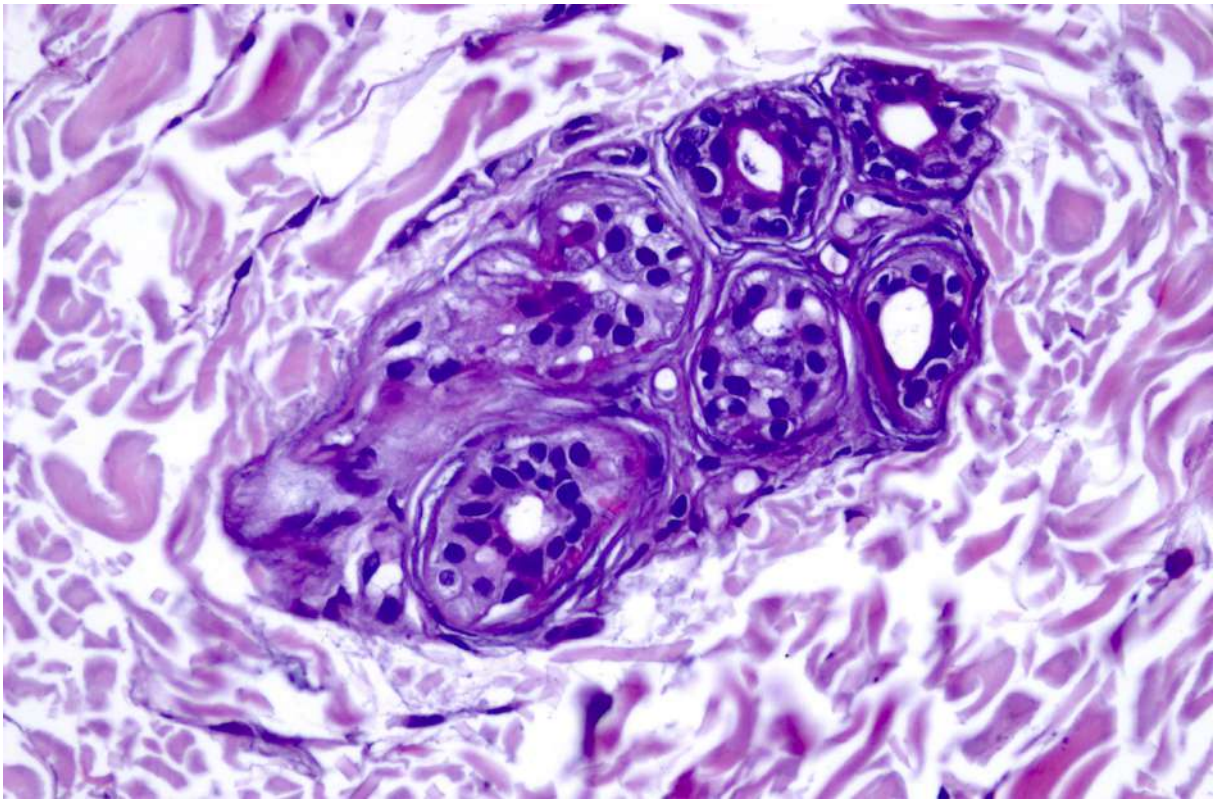


Figura 7 – Discreto depósito de material ao redor de glândula sudorípara (x 400).

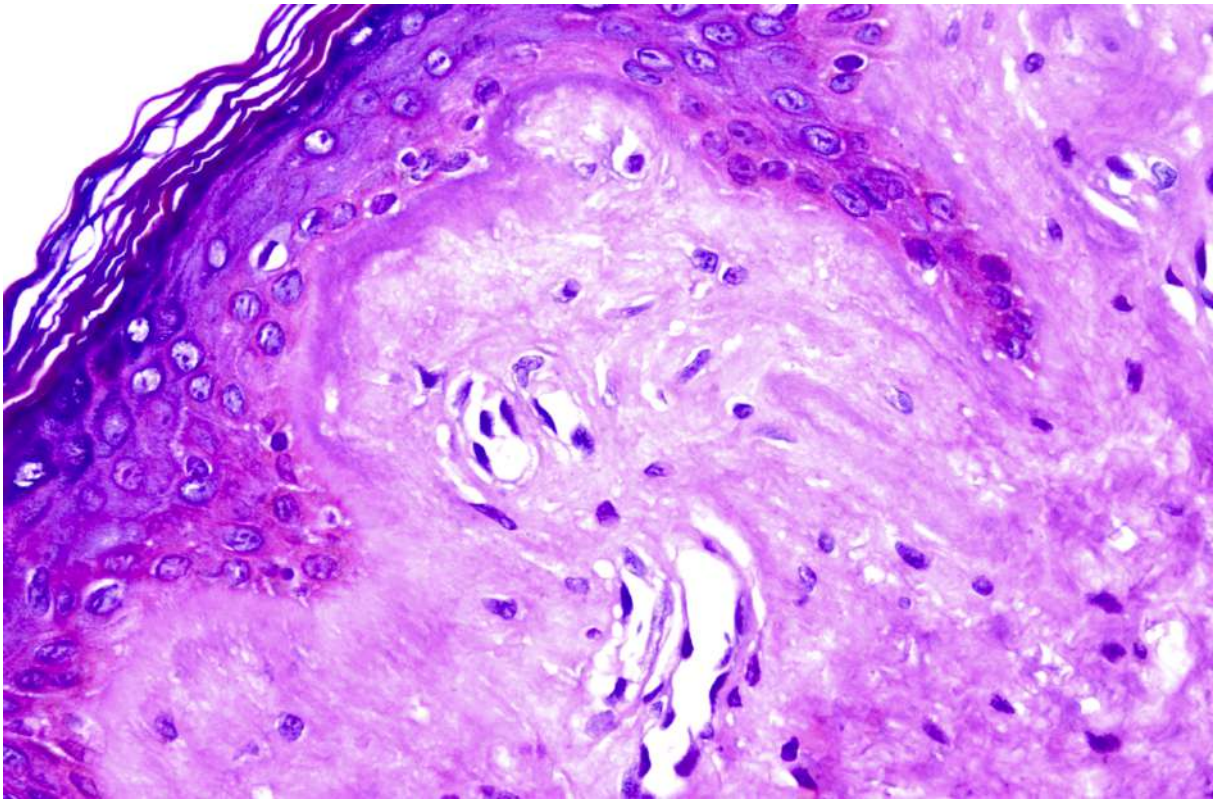


Figura 8 – Derme papilar em maior aumento, com depósitos eosinofílicos (x 400).

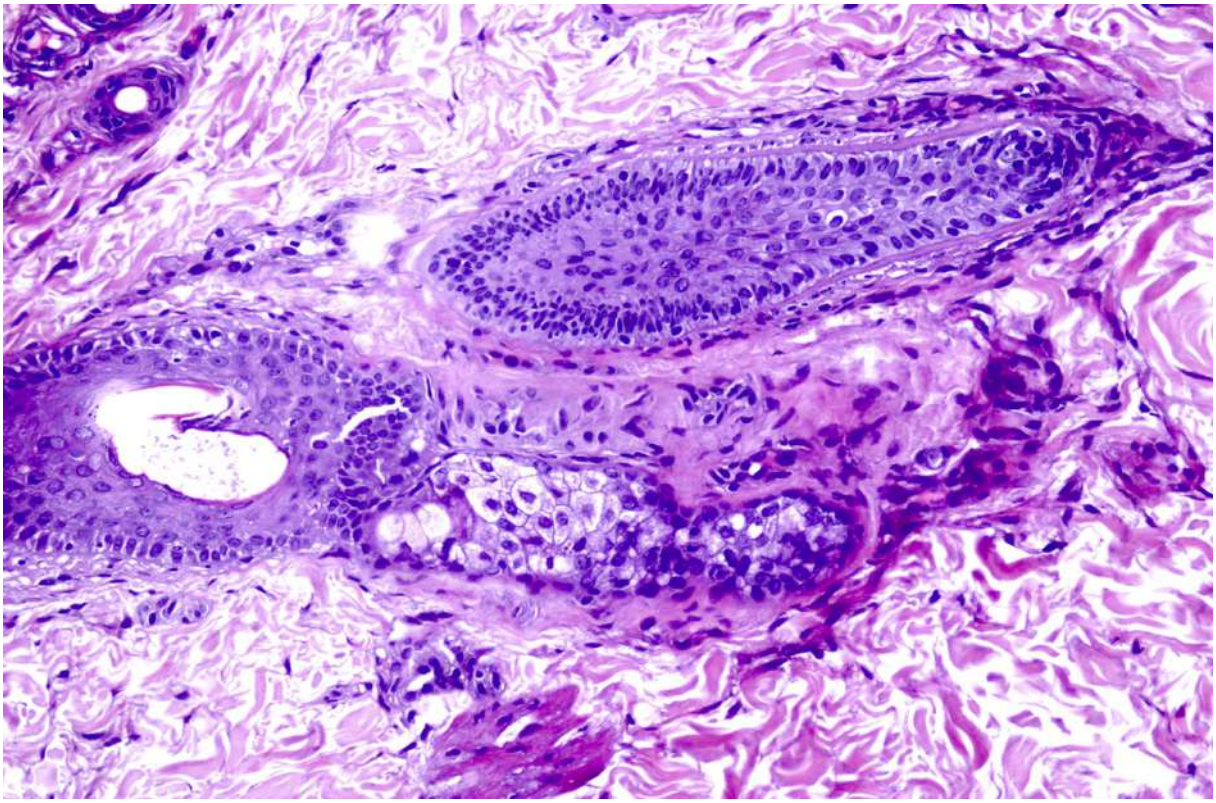


Figura 9 – Derme, com folículos normais (x 400).

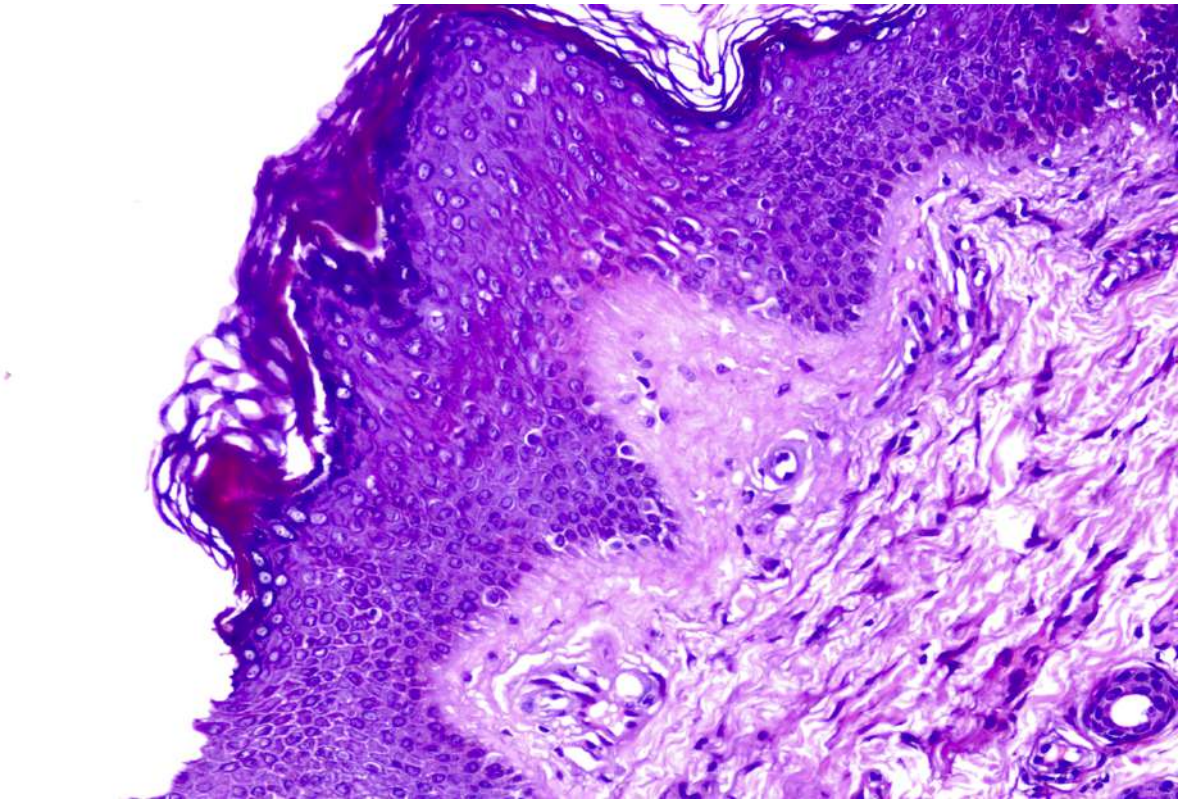


Figura 10 - Derme papilar, em menor aumento, com depósitos eosinofílicos (x 100).

8.3 MICROSCOPIA ÓPTICA COLORAÇÃO ÁCIDO PERIÓDICO DE SCHIFF

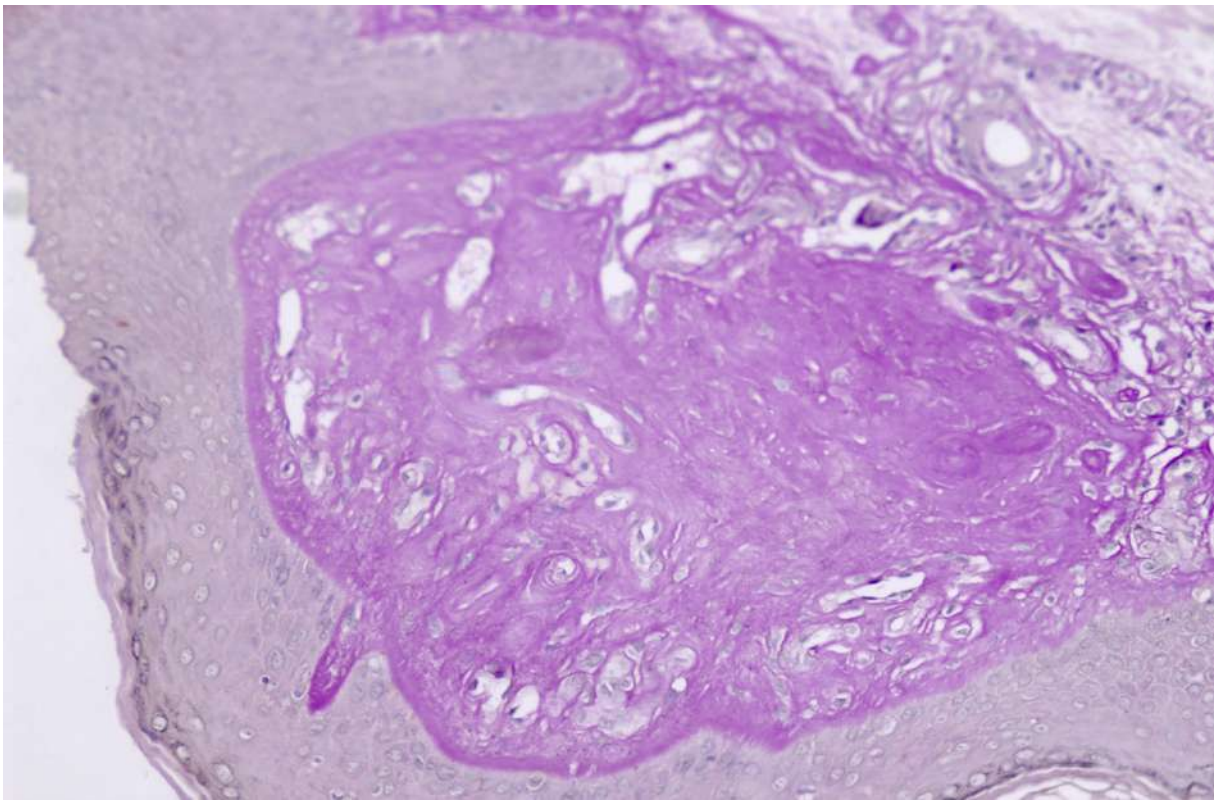


Figura 11 – Positividade diástase-resistente na derme papilar (x 400).

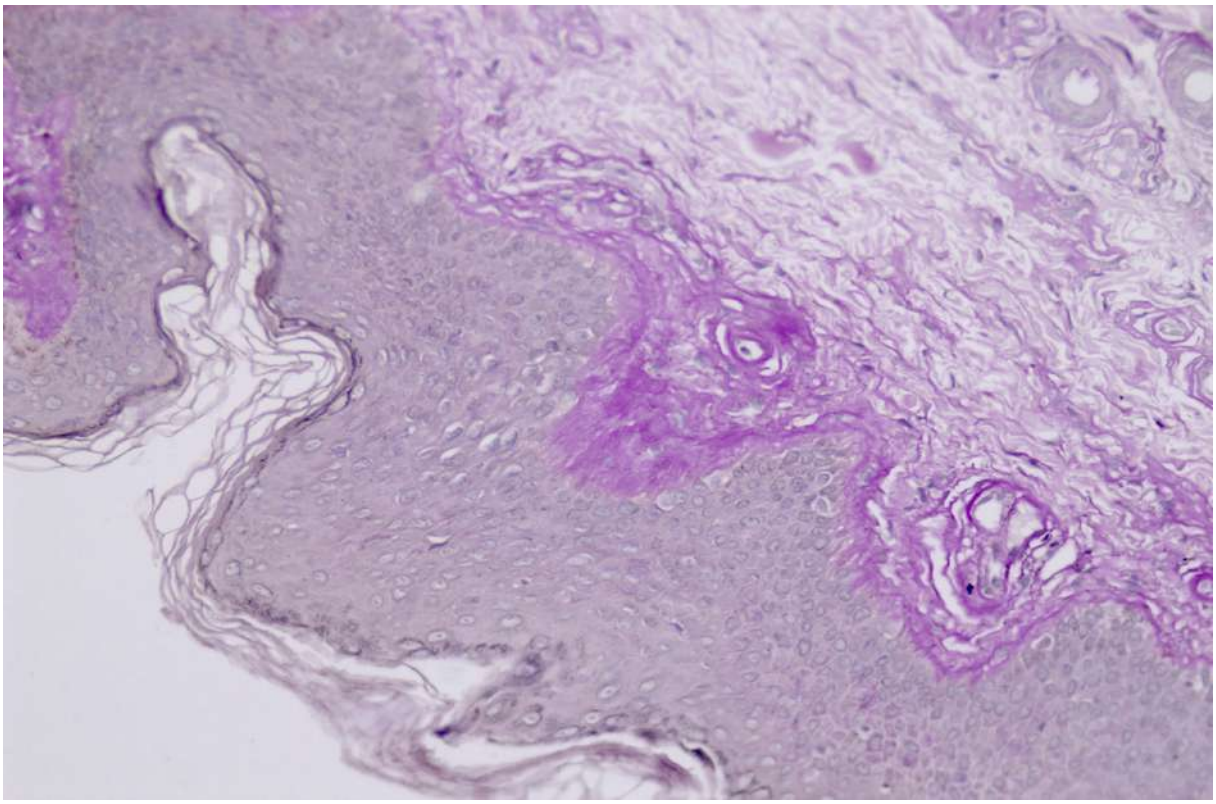


Figura 12 – Em menor aumento, positividade na derme papilar (x 100).

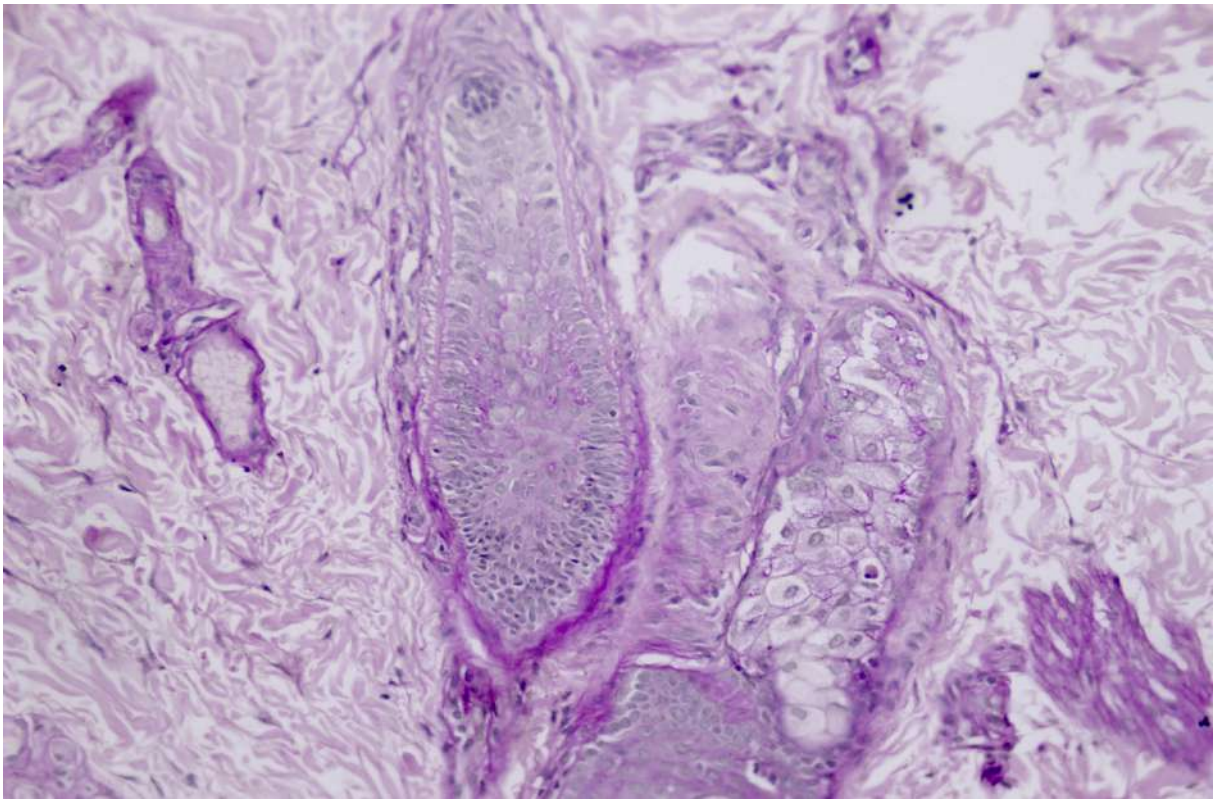


Figura 13 –Folículo piloso normal (x 400)

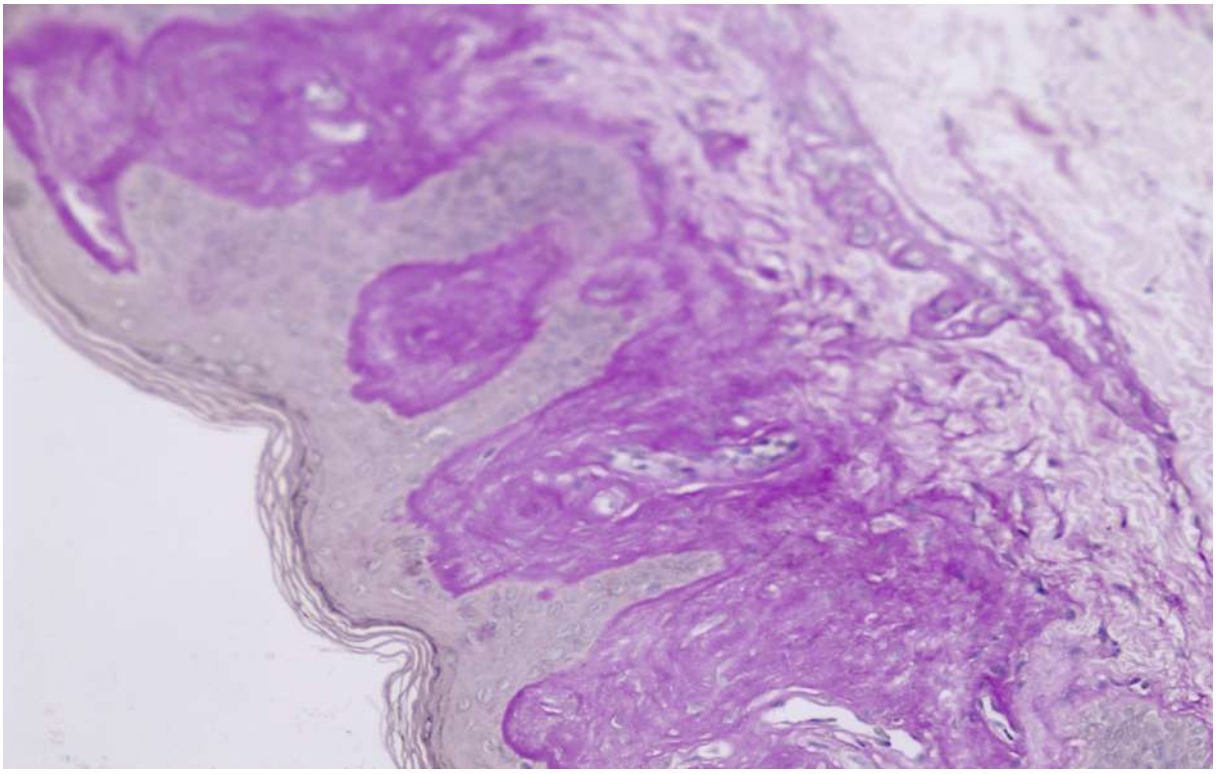


Figura 14 – Em menor aumento, positividade do material na derme papilar (x 150).

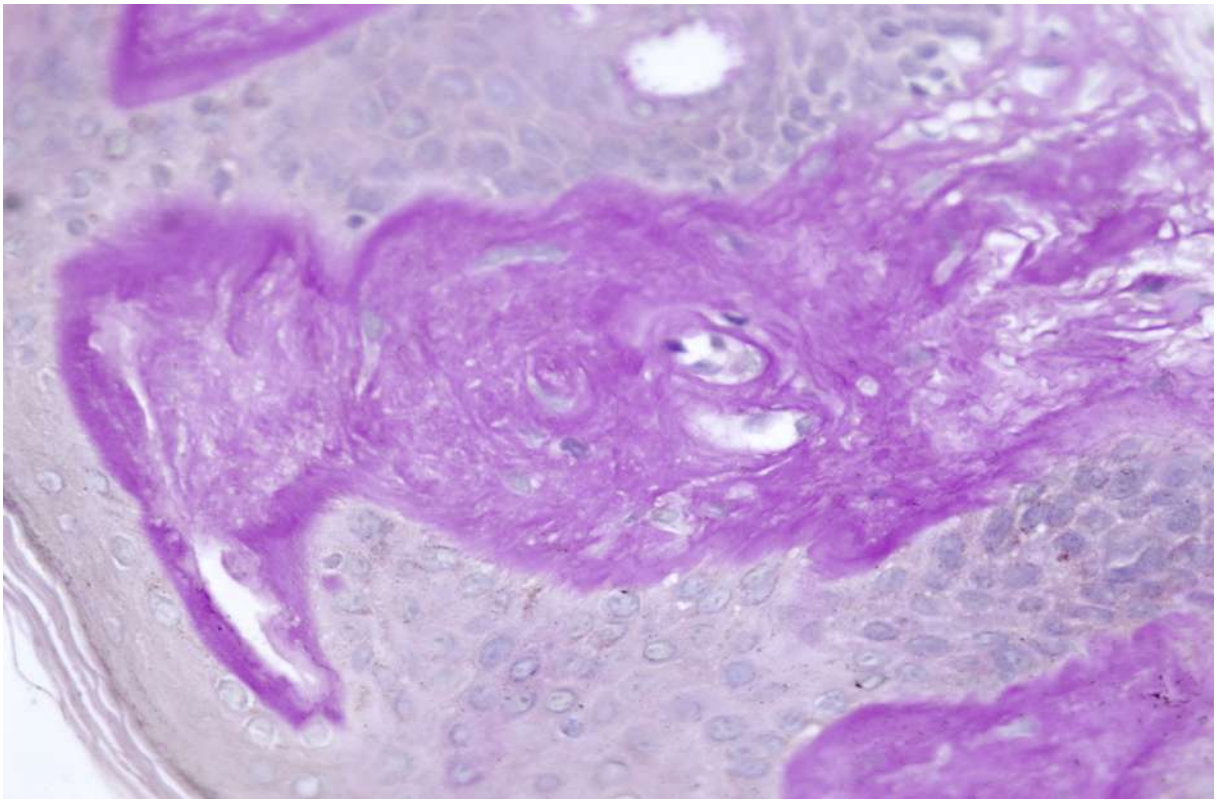


Figura 15 – Detalhe do material demonstrando a positividade a coloração (x 400).

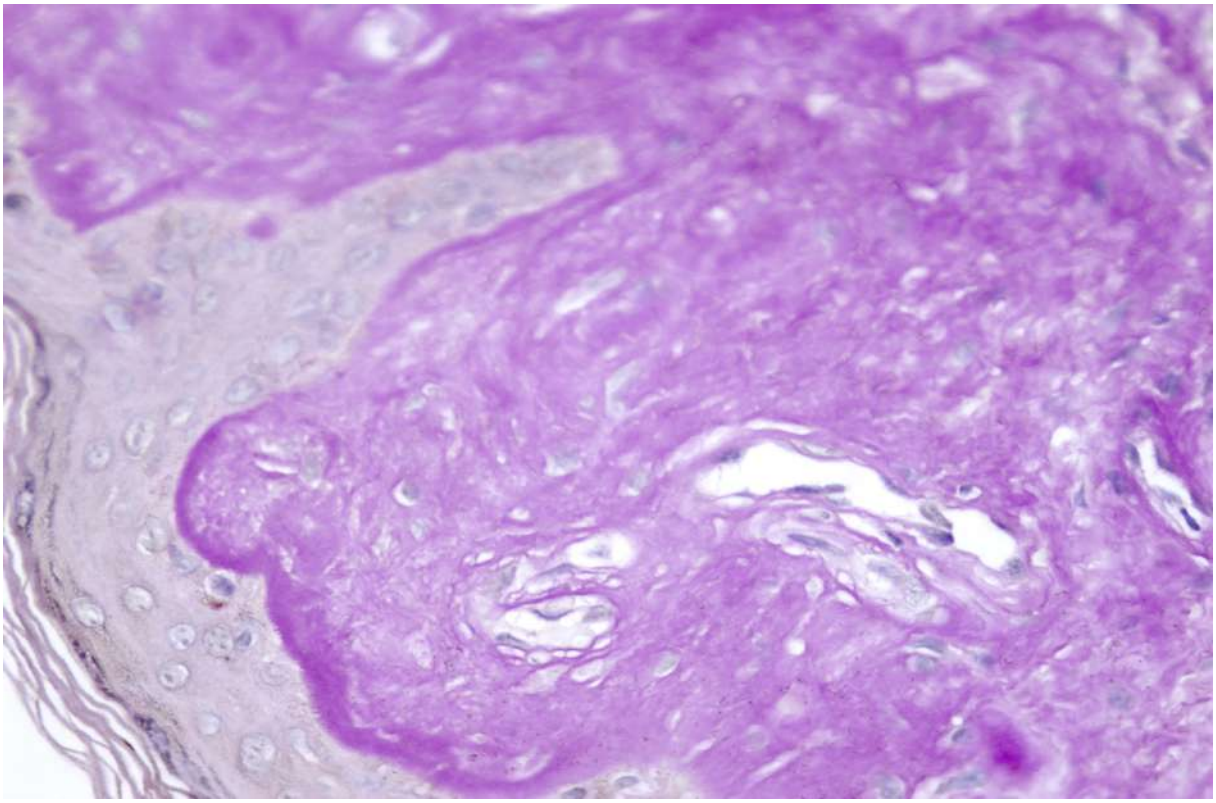


Figura 16 – Detalhe do material demonstrando a positividade a coloração (x 400).

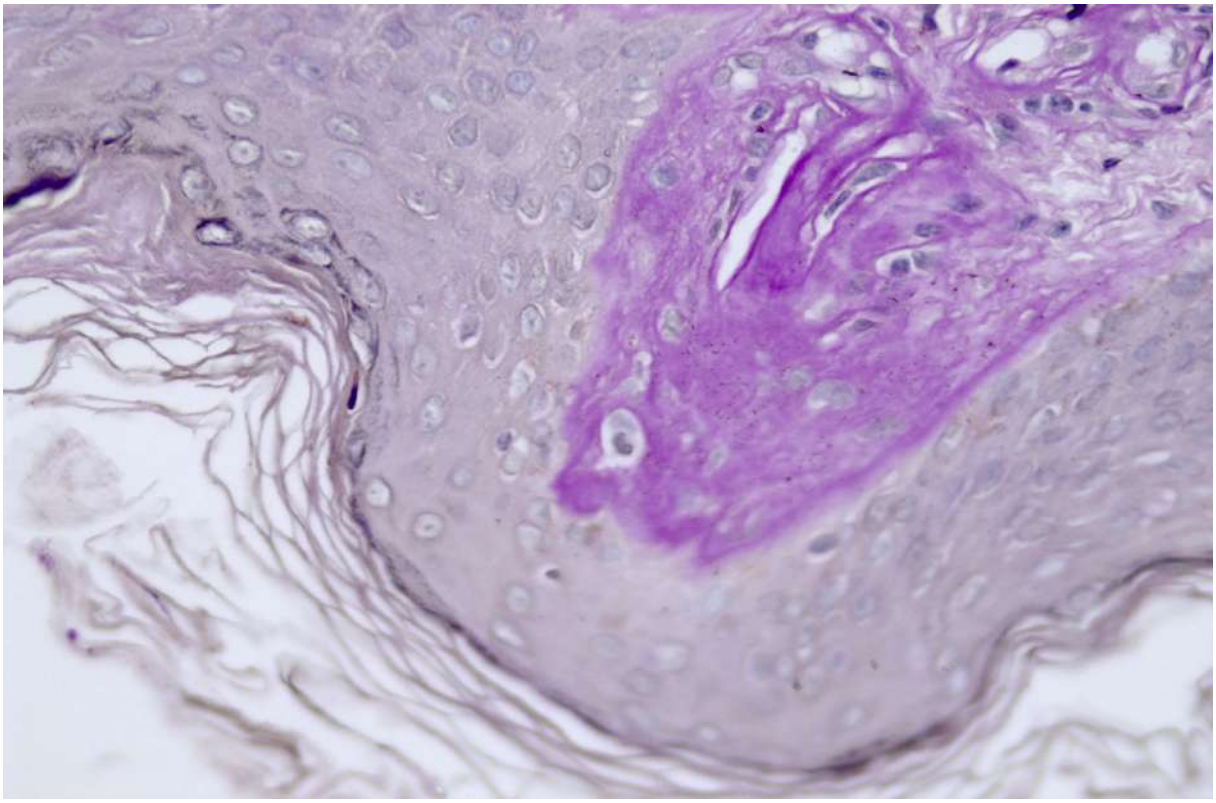


Figura 17 – Em maior aumento, material PAS positivo na derme papilar (x 400).

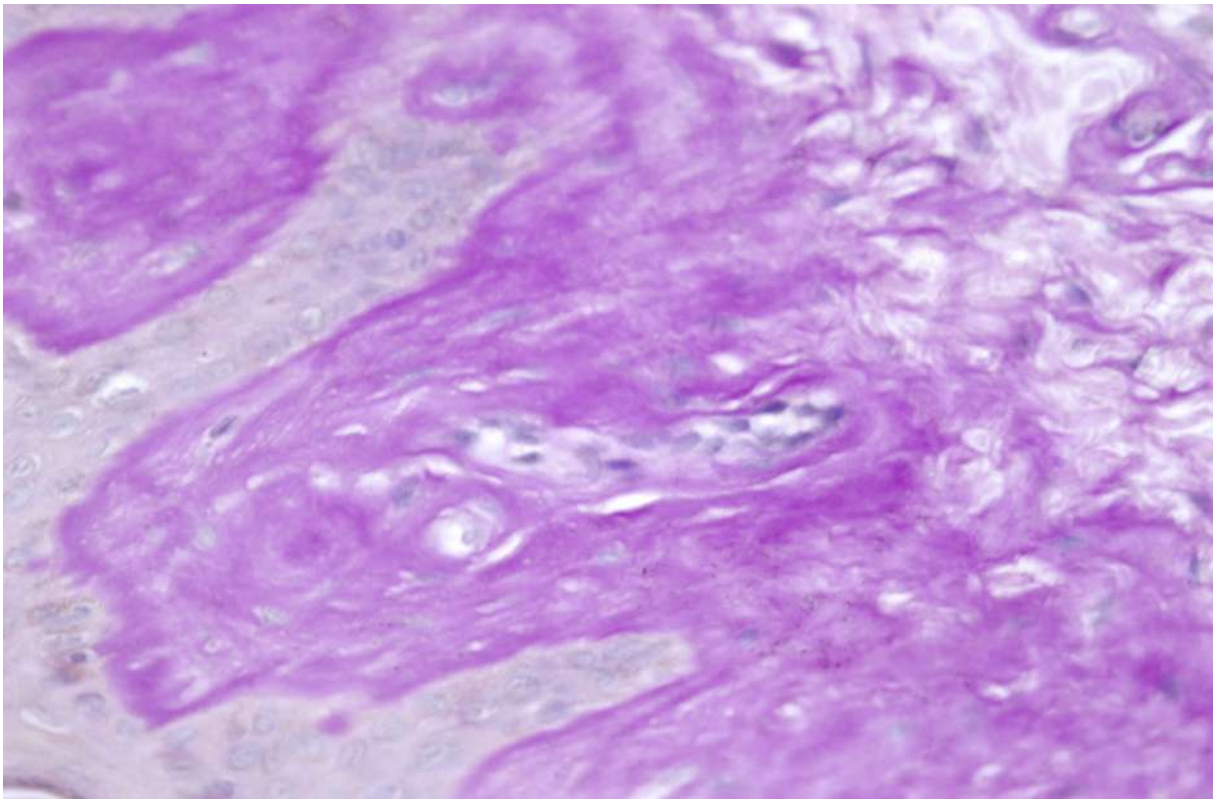


Figura 18 – Material apresentando positividade a coloração na derme papilar (x 400).

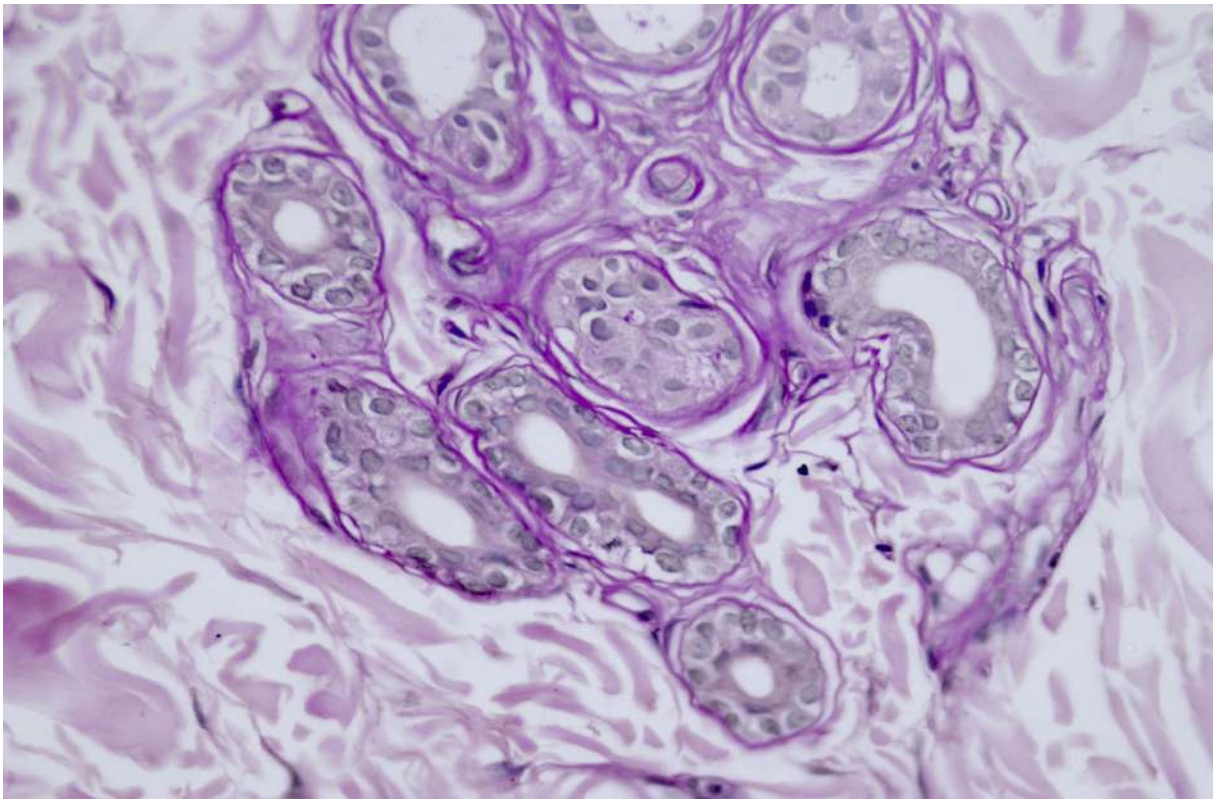


Figura 19 – Depósito mais discreto do material ao redor de glândula sudorípara (x 400).

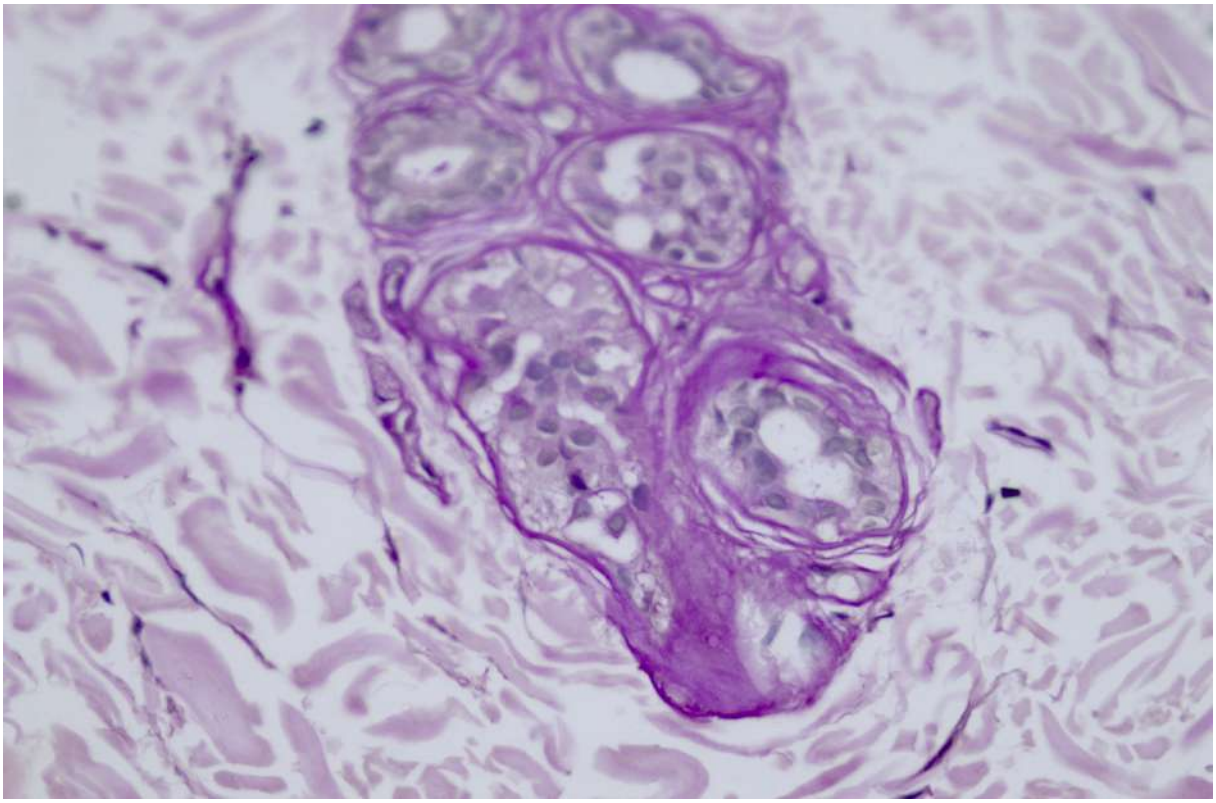


Figura 20– Depósito e positividade do material ao redor de glândula sudorípara (x 400).

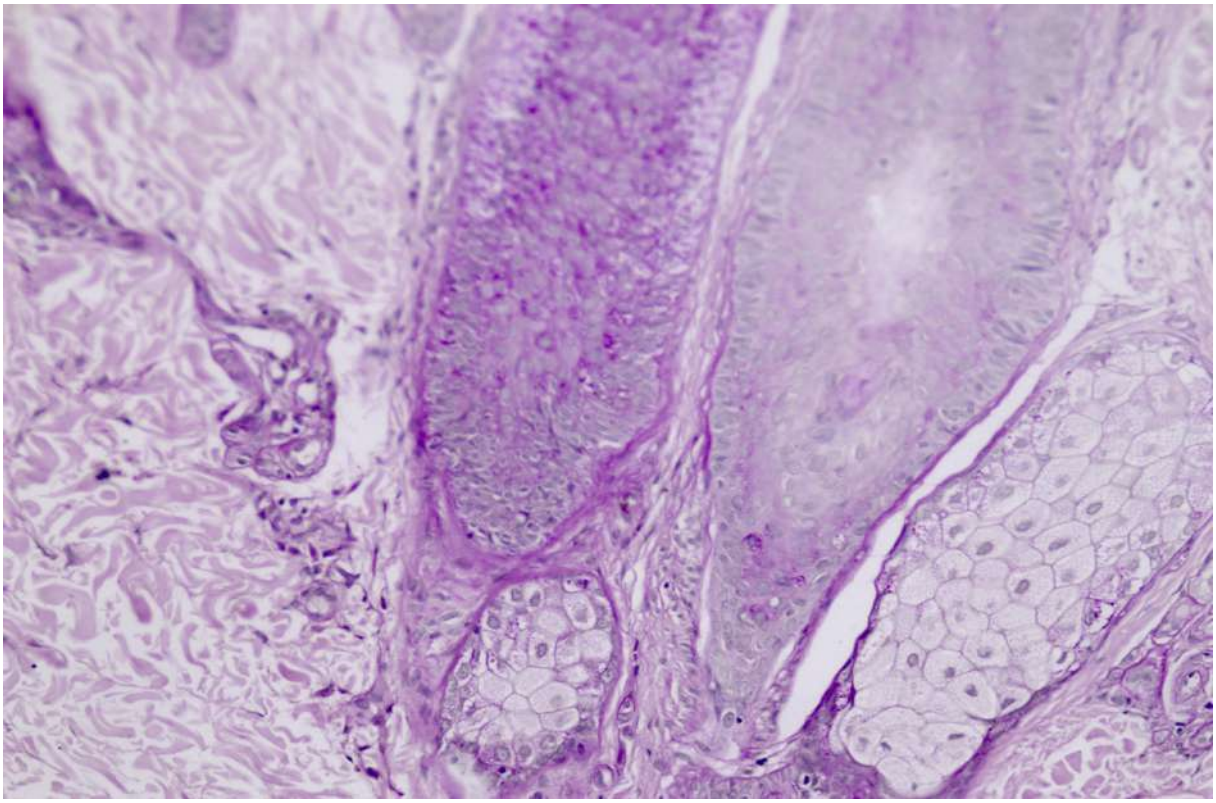


Figura 21 – Folículos pilosos normais (x 400).

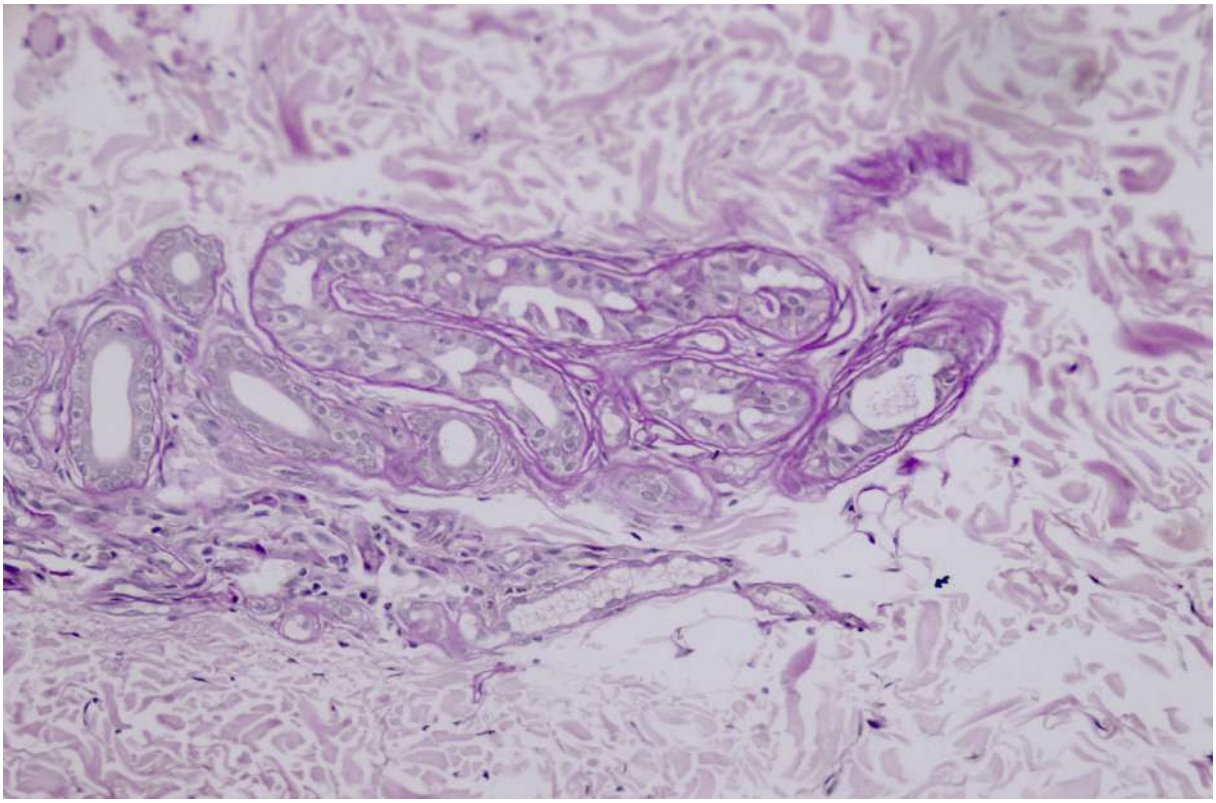


Figura 22 – Discreto depósito e positividade do material a direita de glândula sudorípara (x 150).

8.4 MICROSCOPIA ÓPTICA DA IMUNO-HISTOQUÍMICA COM ANTICORPO ANTI-CD-34

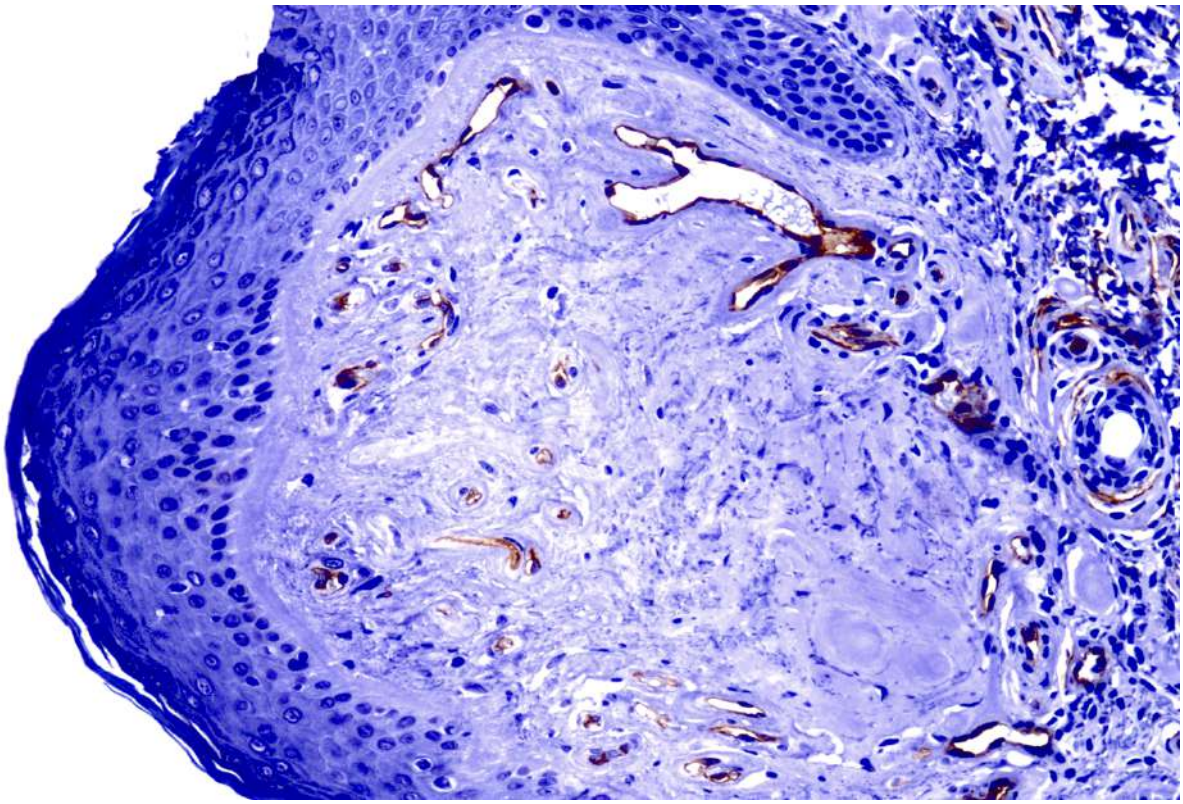


Figura 23 – Demarcação de vasos ectásicos derme papilar (x 150).

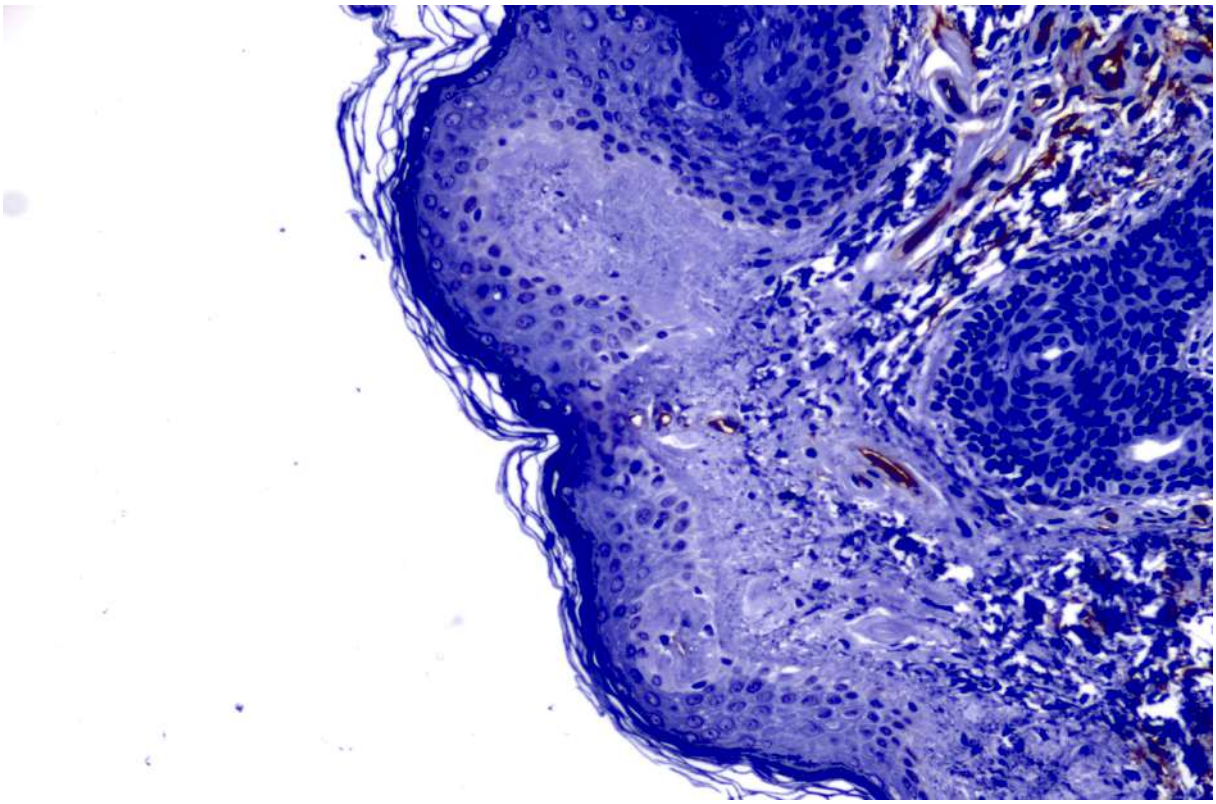


Figura 24 – Discreta demarcação de vasos ectásicos derme papilar (x 150).

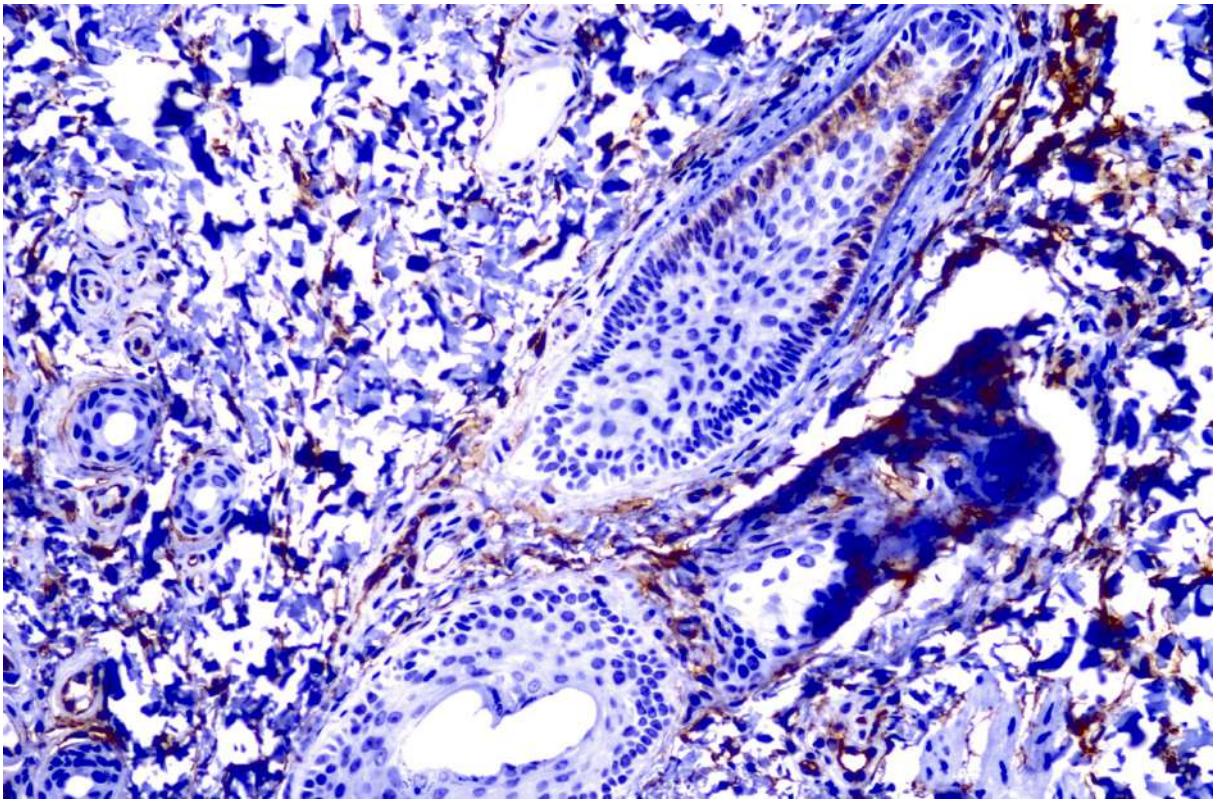


Figura 25 – Aspecto dérmico normal (x 400).

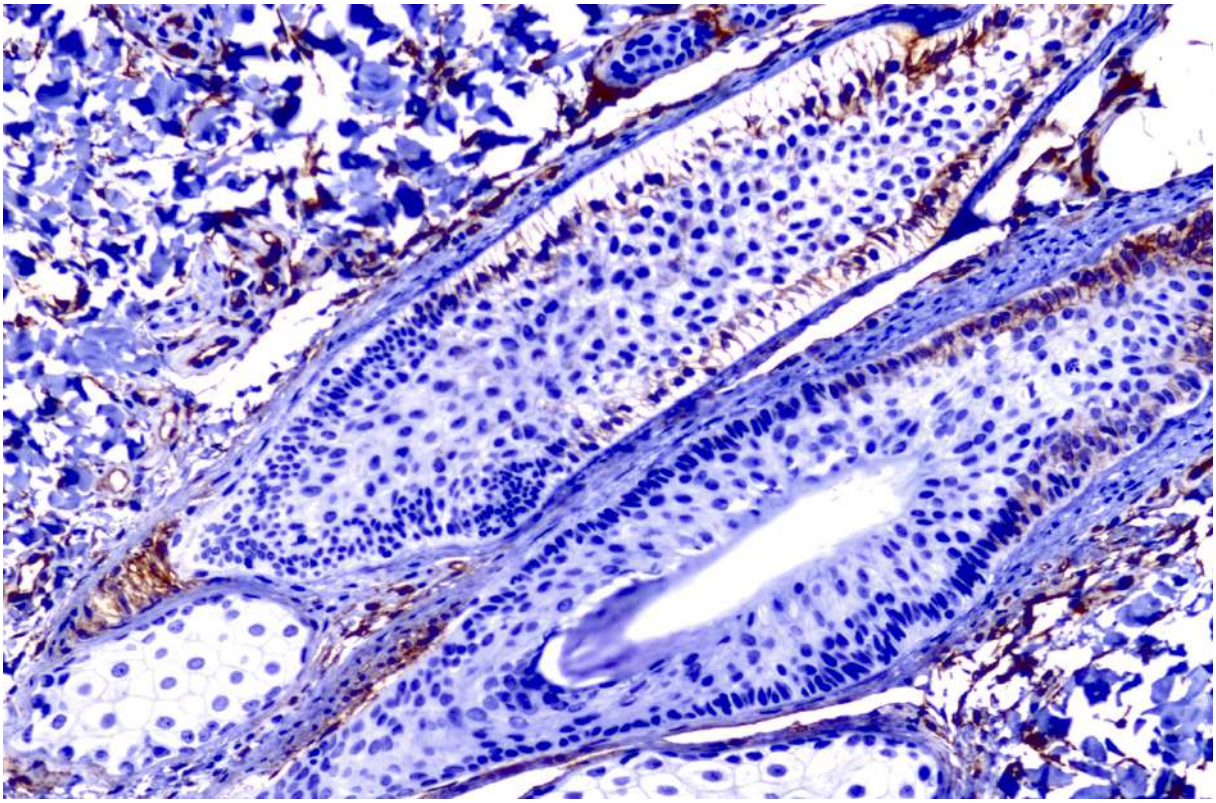


Figura 26 –Folículos pilosos normais (x 400).

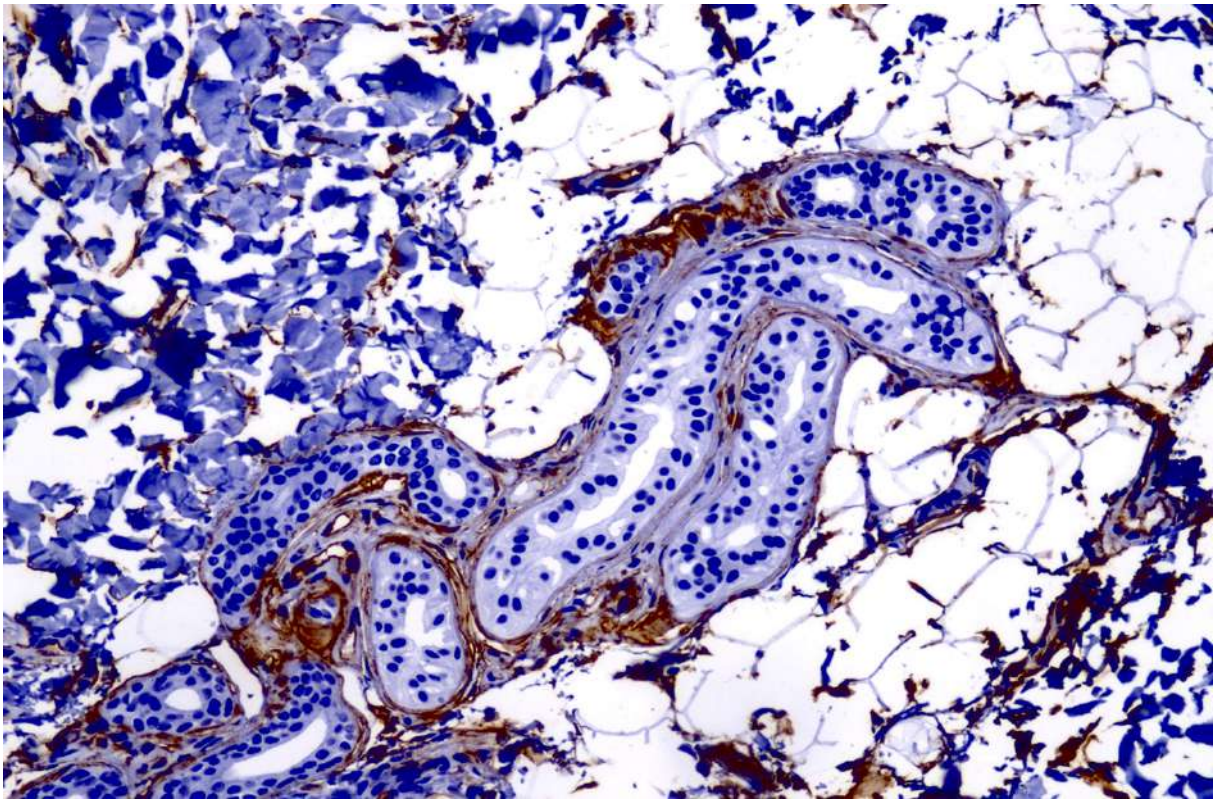


Figura 28 – Positividade do material no redor das glândulas anexas (x 150).

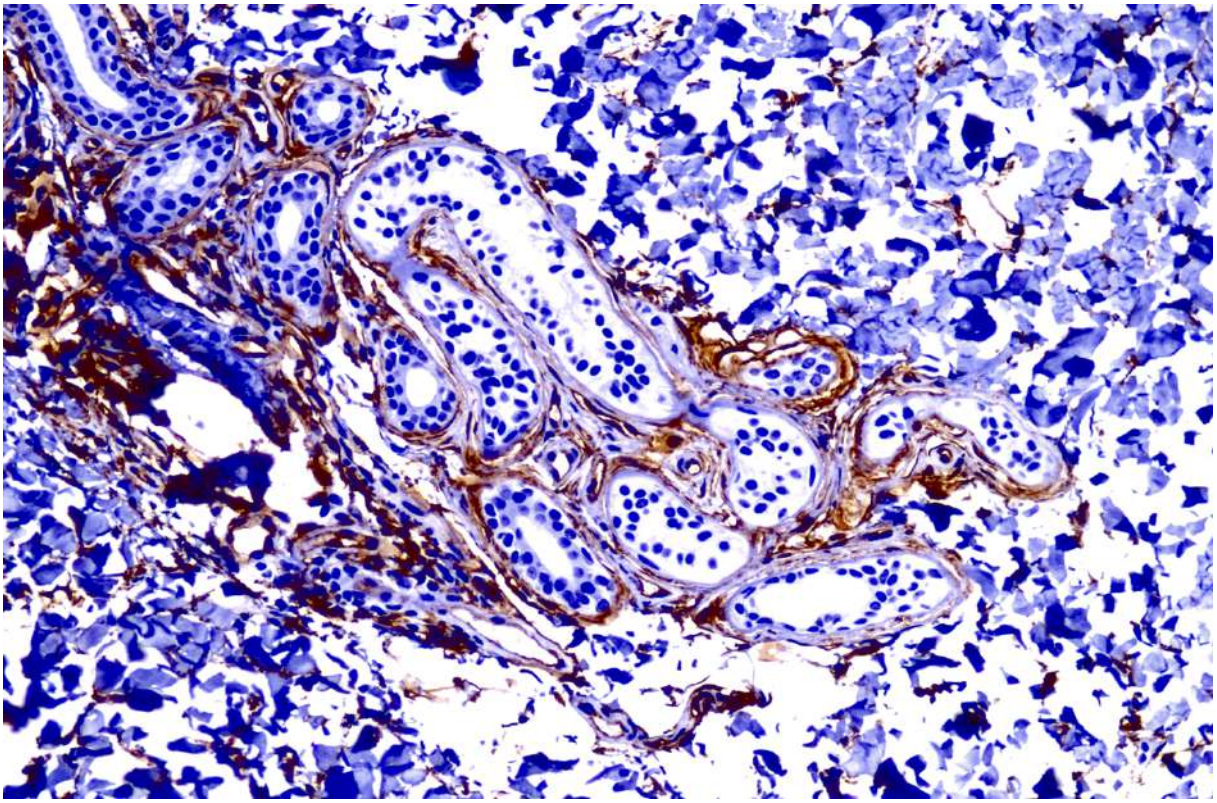


Figura 29 – Positividade do material no redor das glândulas anexas (x 150).

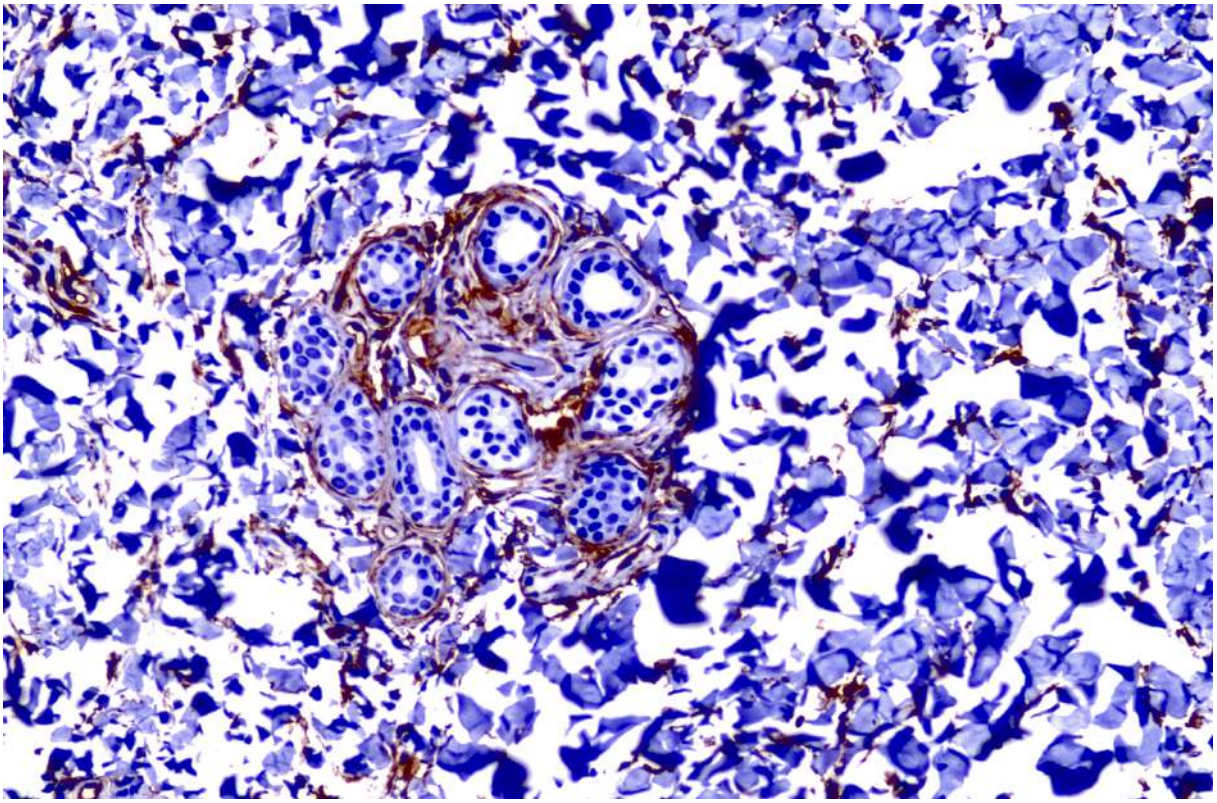


Figura 30 – Positividade do material no redor das glândulas anexas (x 150)

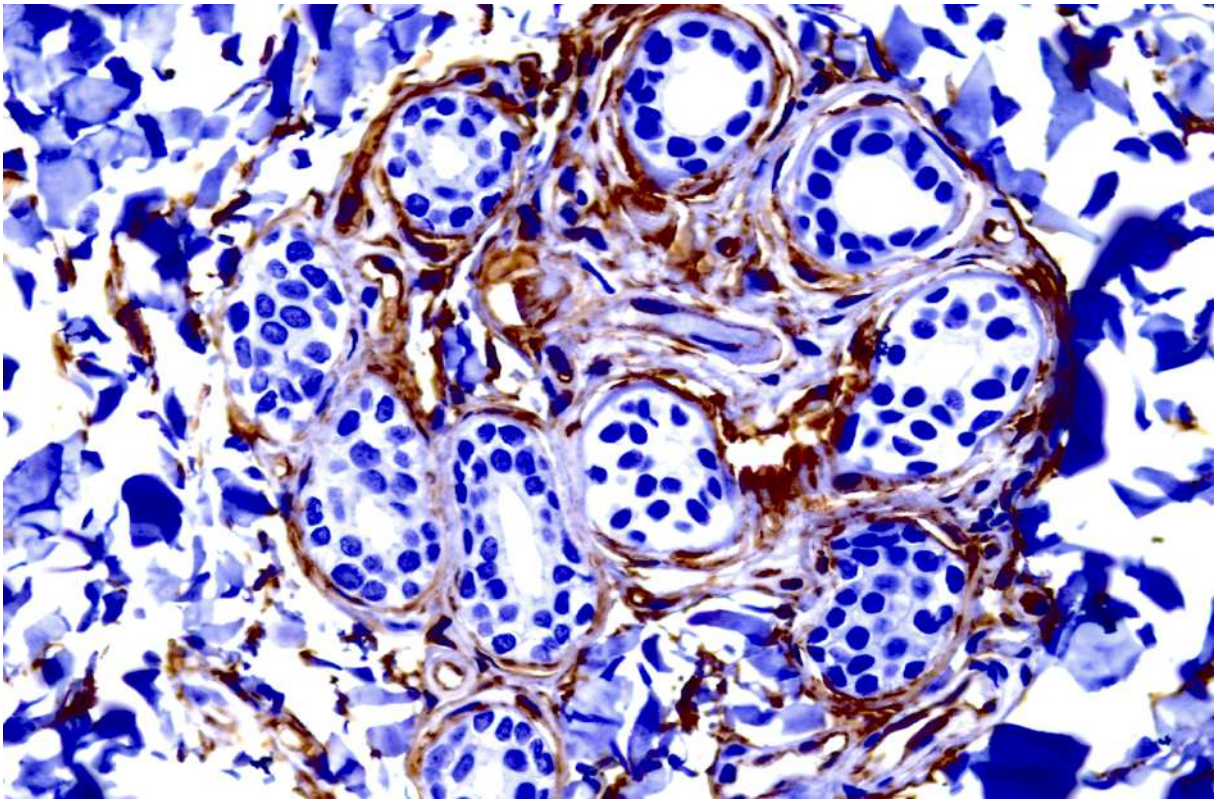


Figura 31 – Detalhe da positividade do material no redor das glândulas sudorípara (x 400).

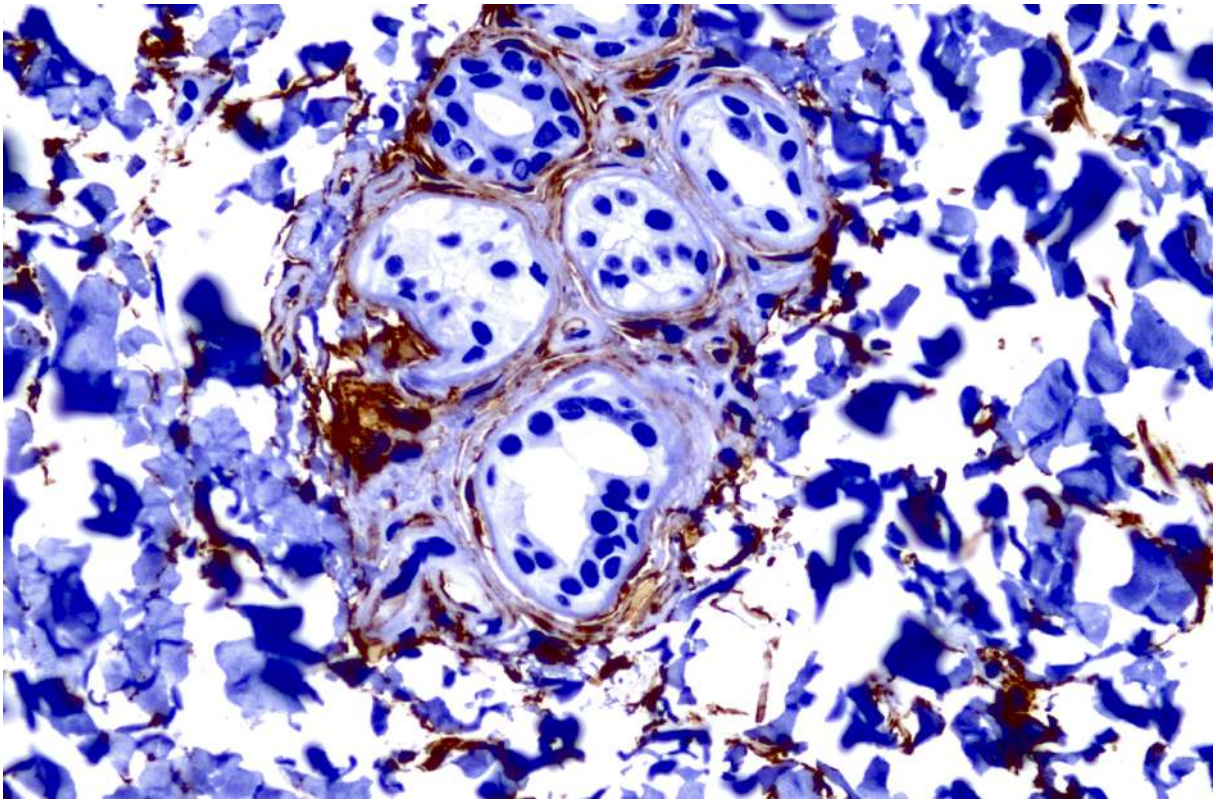


Figura 32 – Positividade do material no redor das glândulas sudoríparas (x 400).

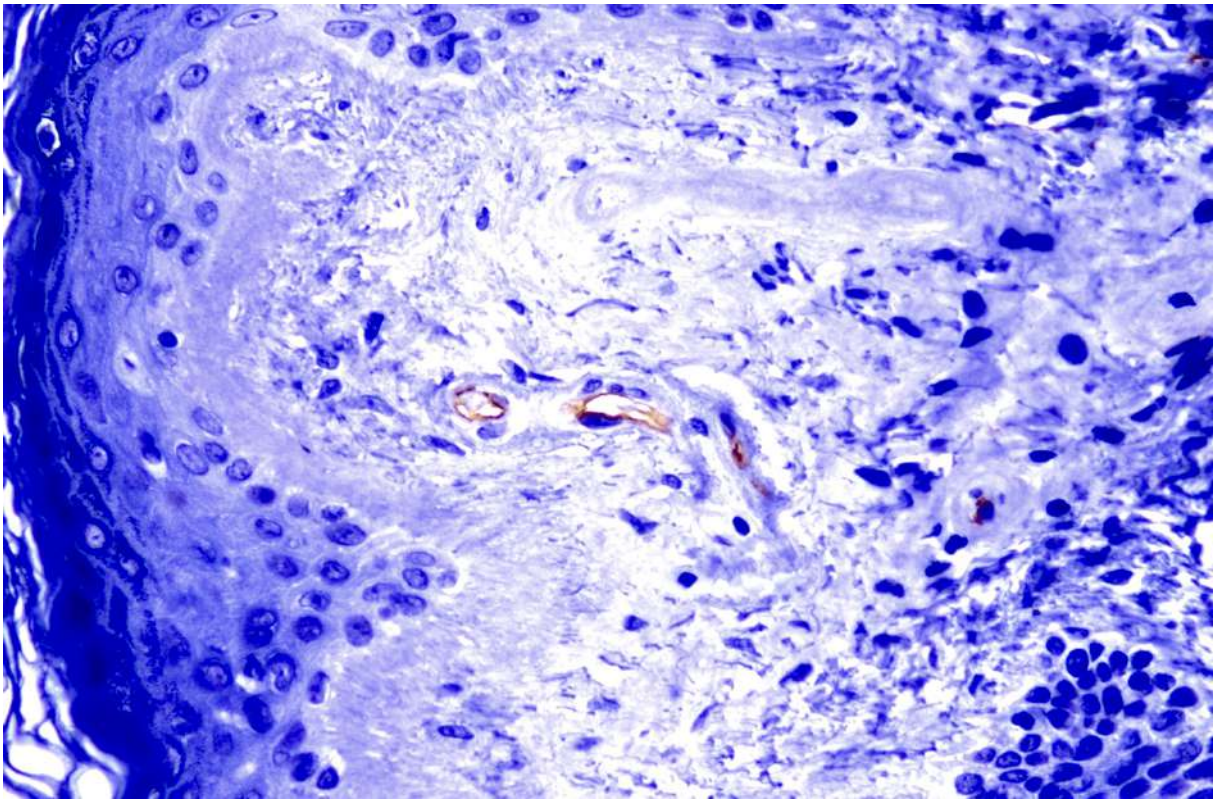


Figura 35 – Vasos ectásicos na derme média (x 400).

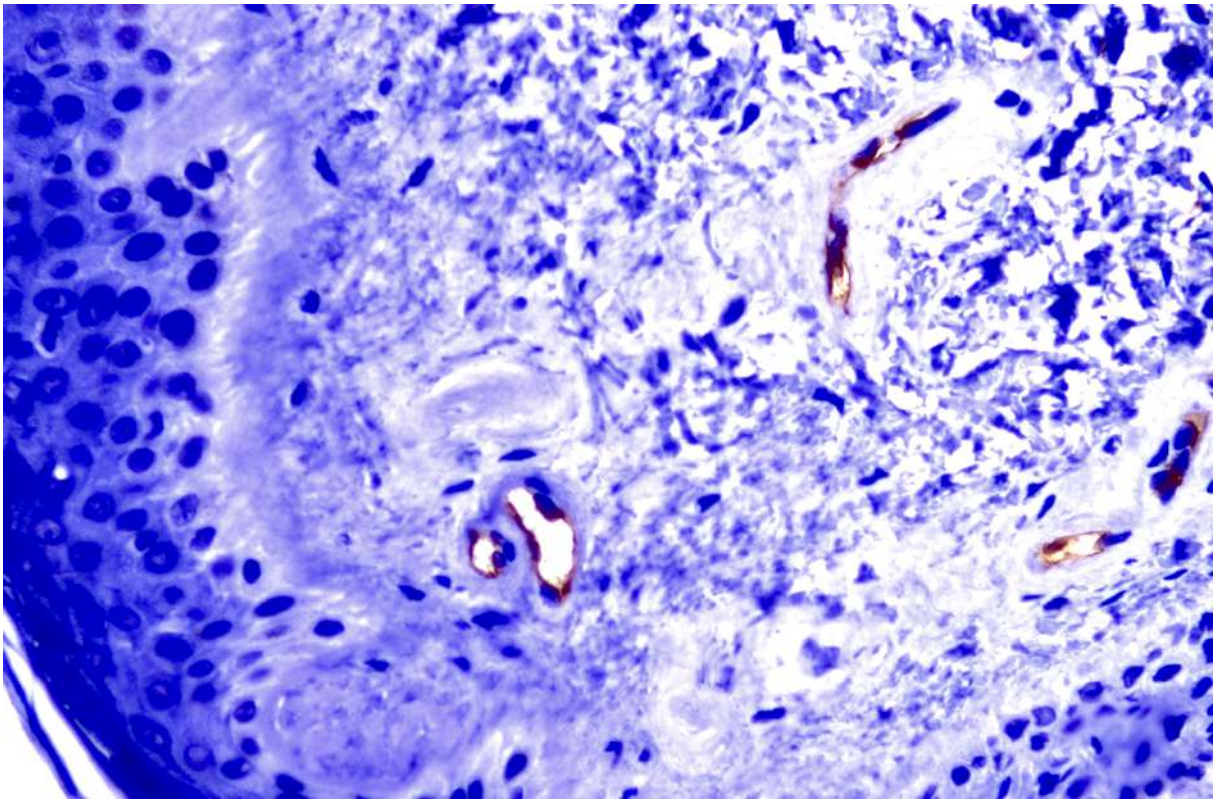


Figura 36 – Vasos ectásicos na derme papilar e média (x 400).

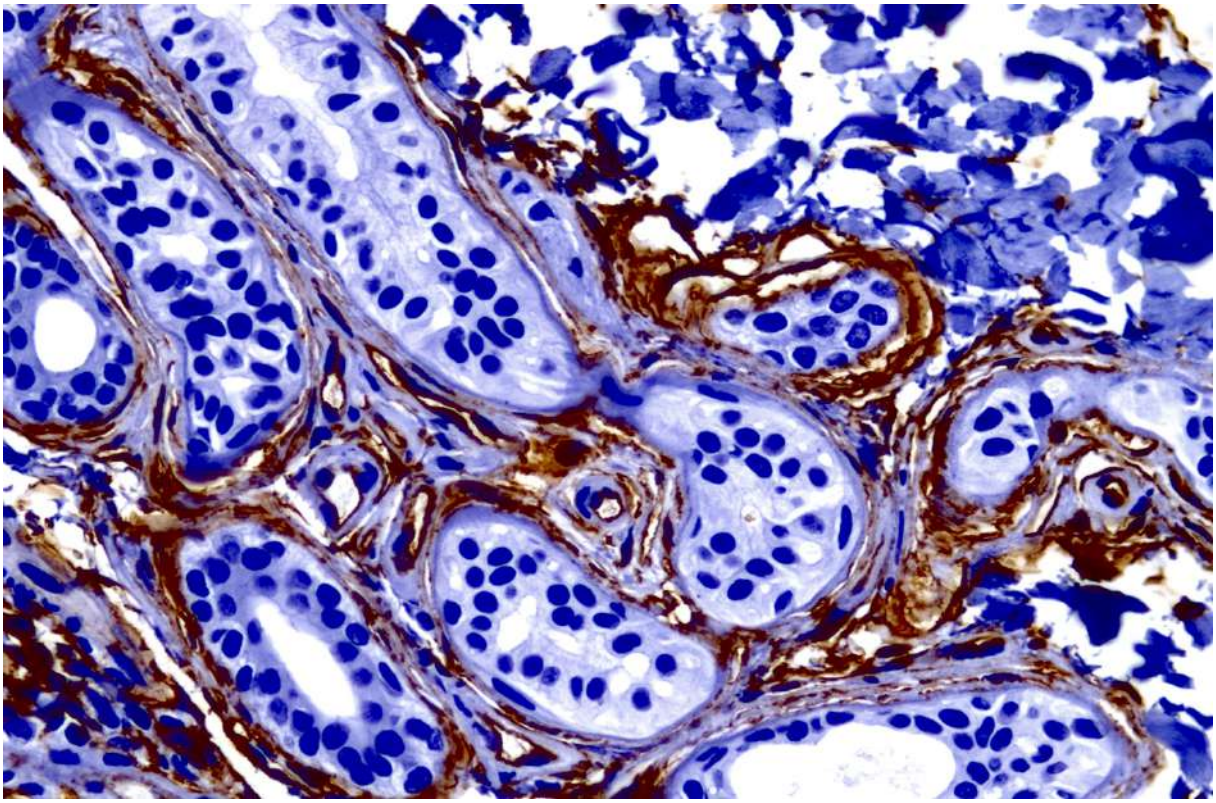


Figura 37 – Detalhe de positividade do material no redor das glândulas anexas (x 400).

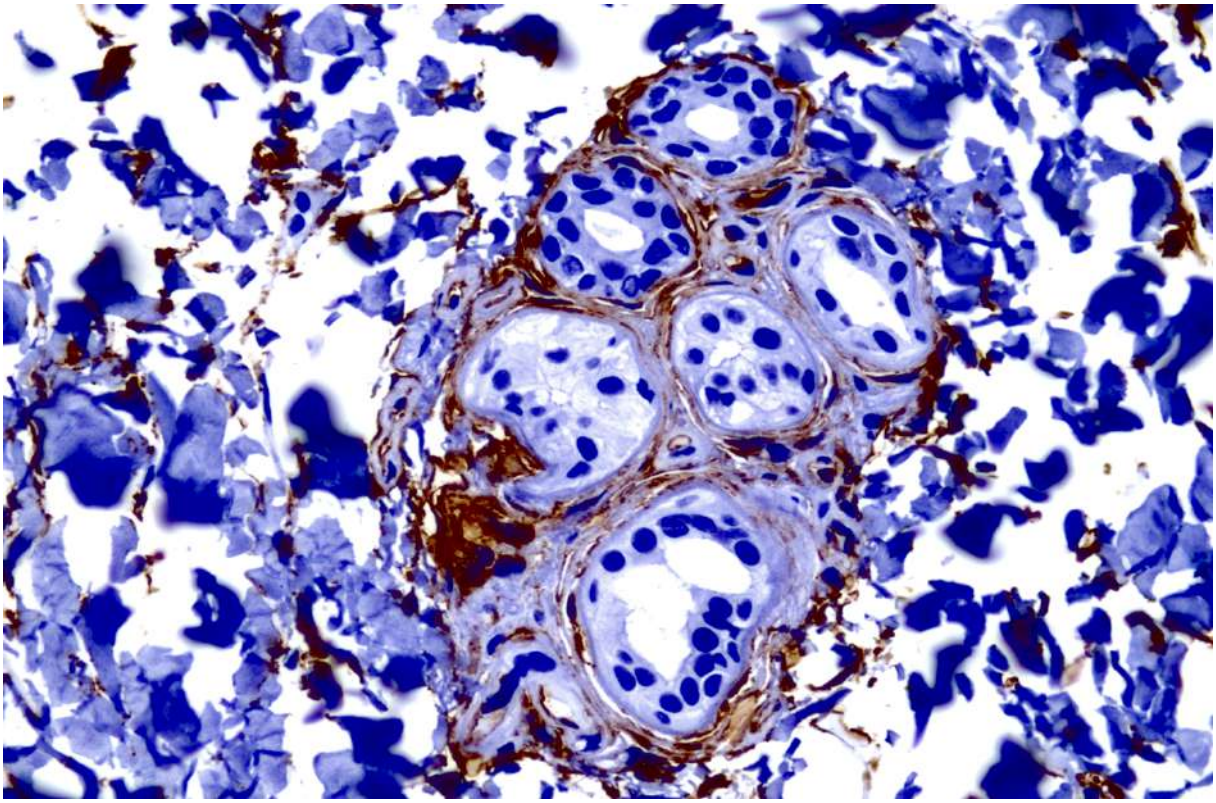


Figura 38 – Detalhe de positividade do material no redor das glândulas anexas (x 400).

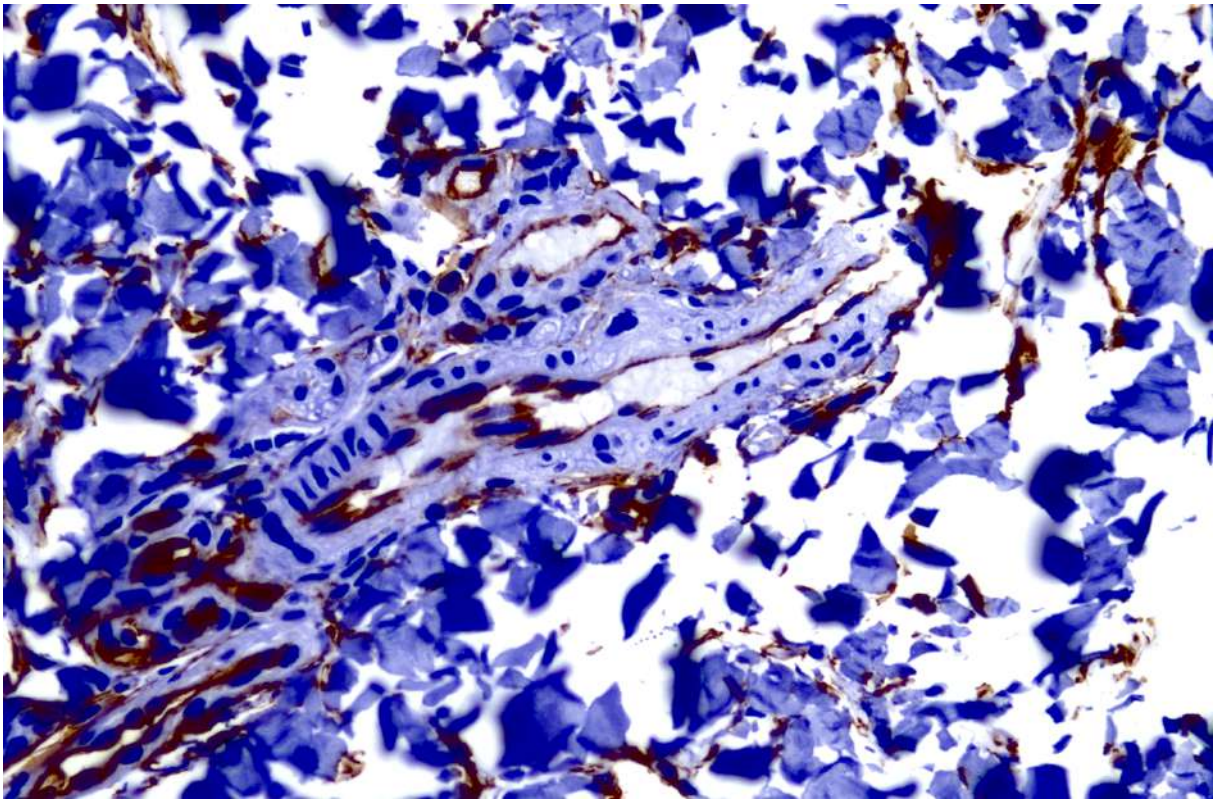


Figura 39 – Positividade do material no redor de ducto de glândula anexa (x 400).

8.5 ACHADOS NA MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO

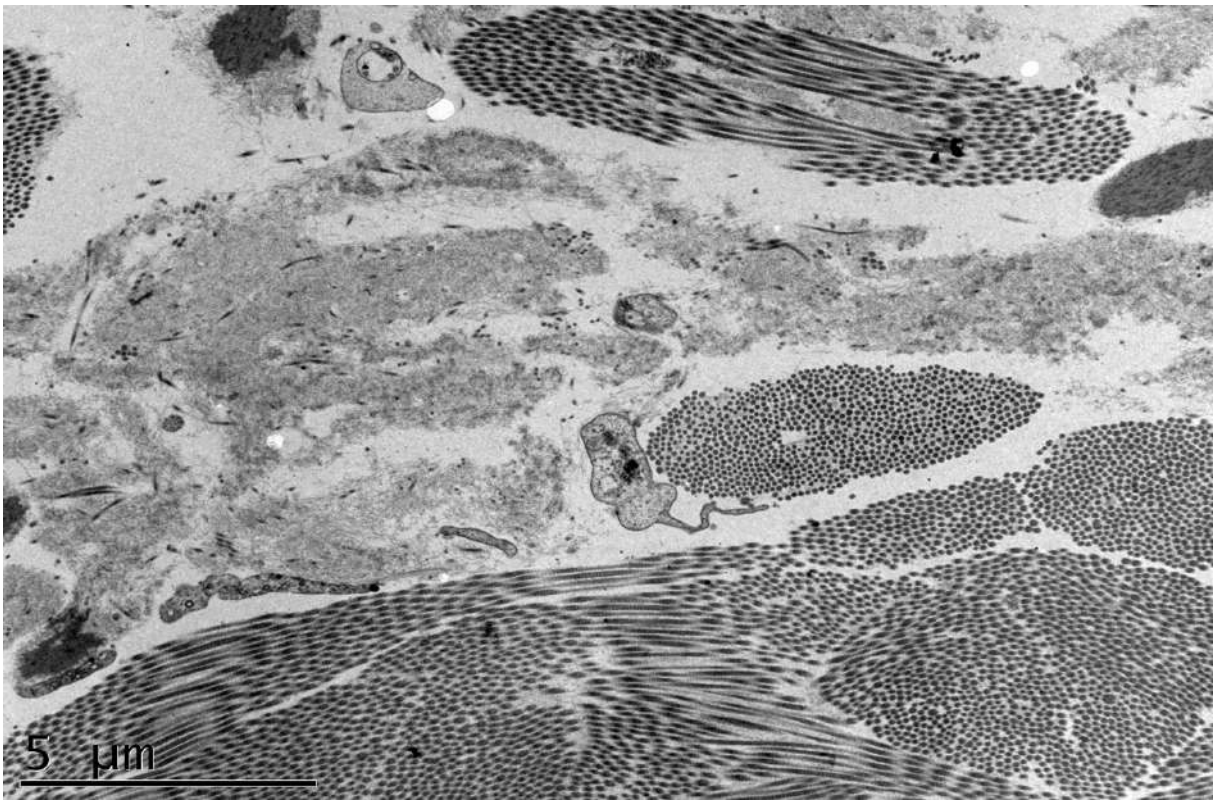


Figura 40 – Depósito de material fibrilar entre feixes colágenos (x 8.000).

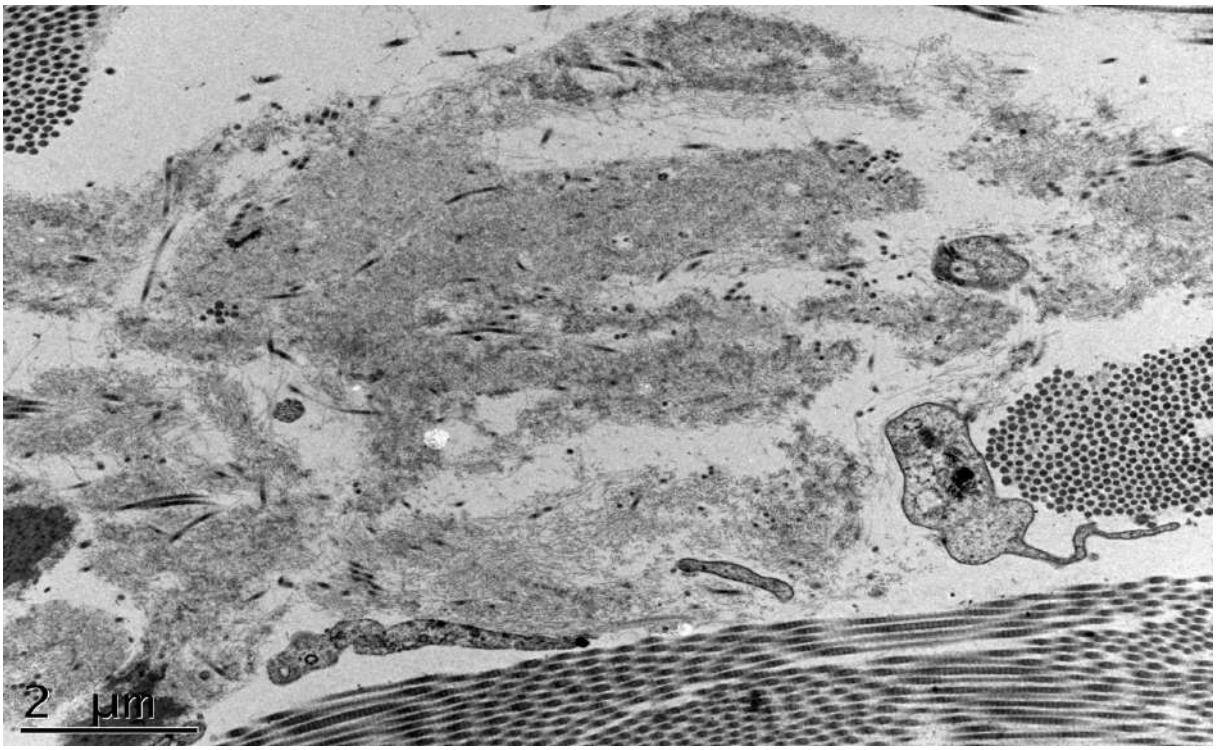


Figura 41 – Detalhe do depósito de material fibrilar em maior aumento do campo anterior. (x 12.000).

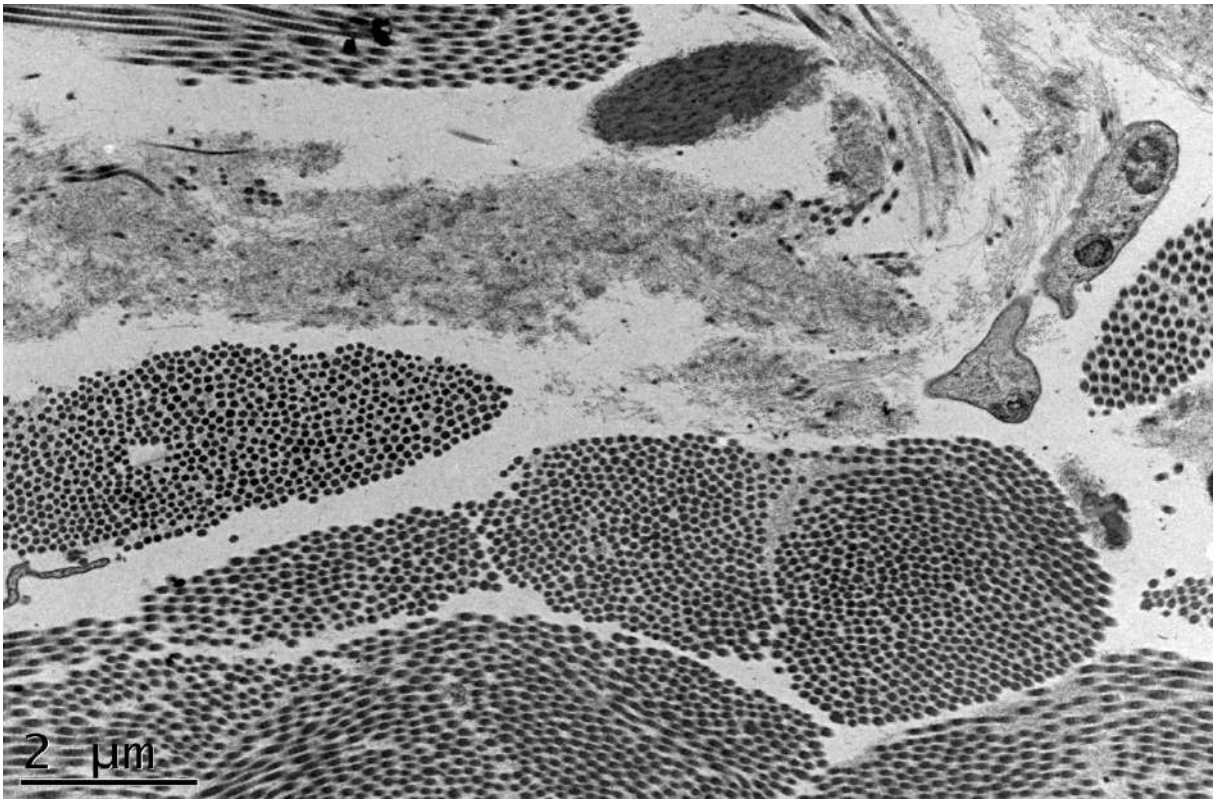


Figura 42 – Depósito de material fibrilar ao lado de fibras elásticas e feixes de colágeno (x 12.000).

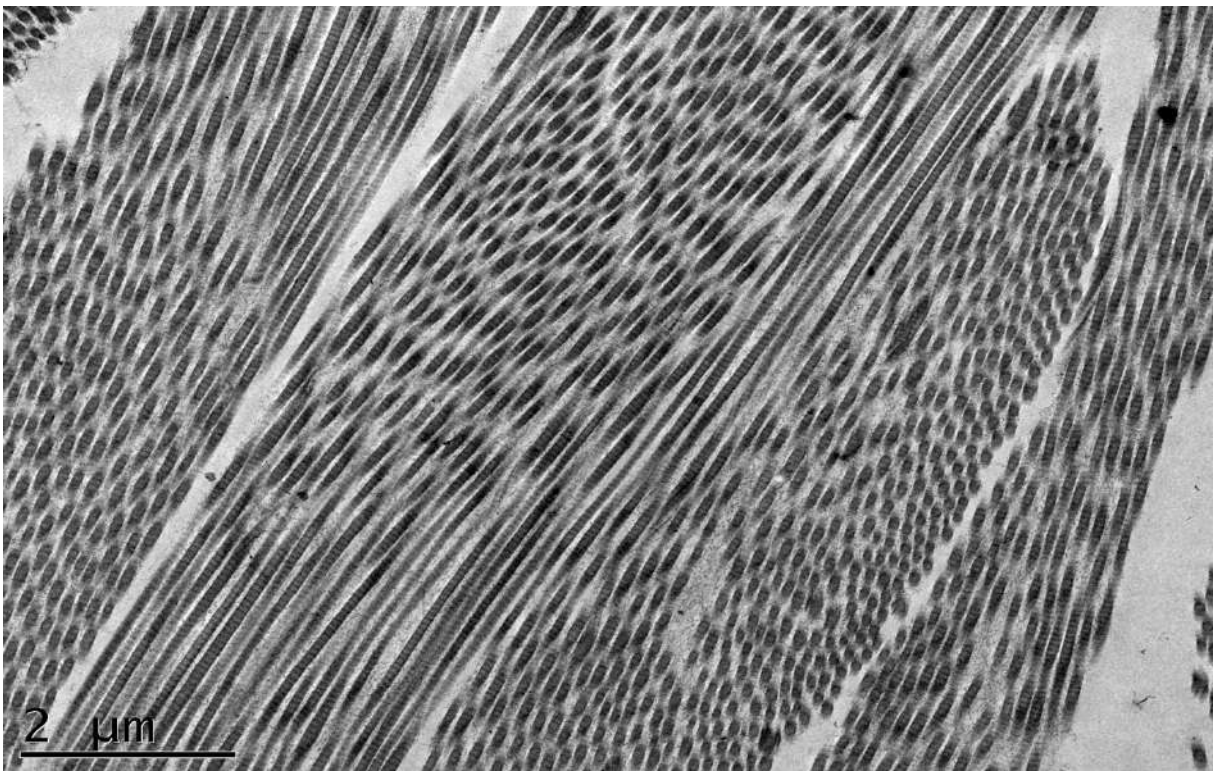


Figura 43 – Feixes de colágeno com alguns depósitos do material fibrilar entre suas fibrilas (x 15.000).

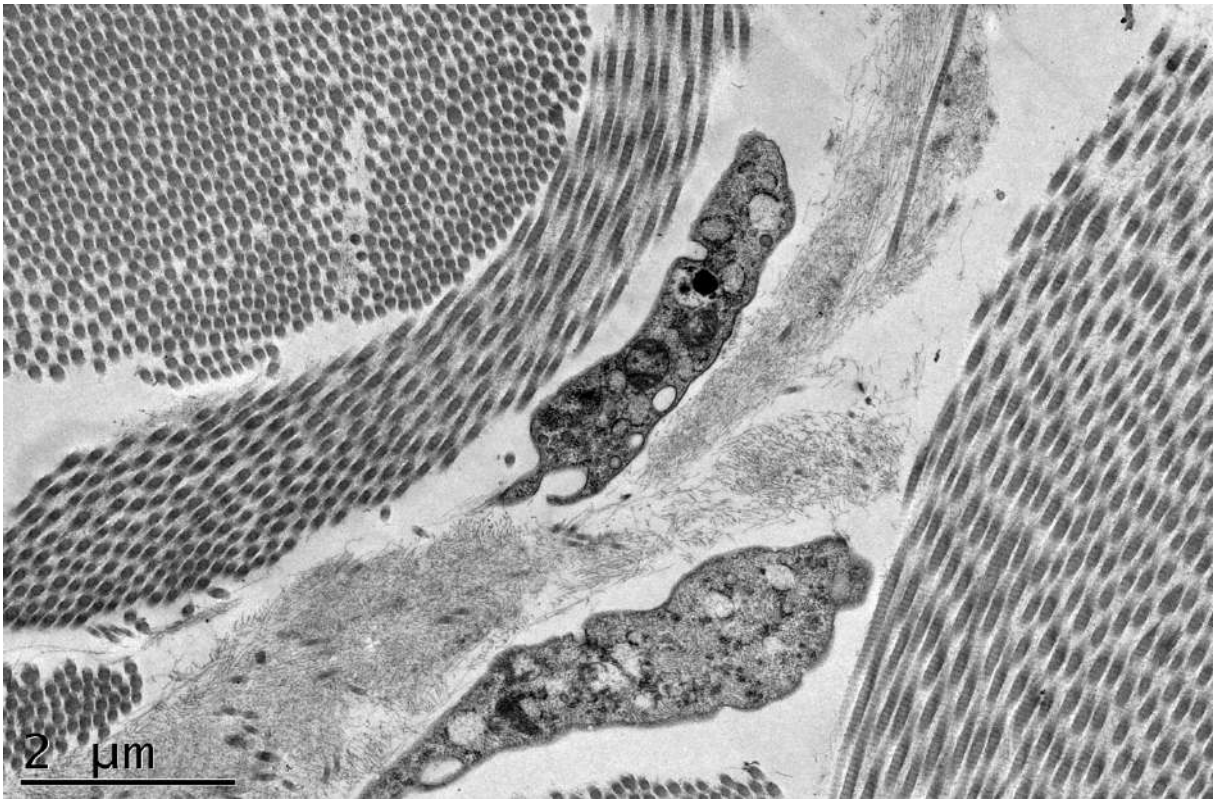


Figura 44 – Depósito de material fibrilar entre feixes de colágeno e duas estruturas celulares ao centro (x 15.000).

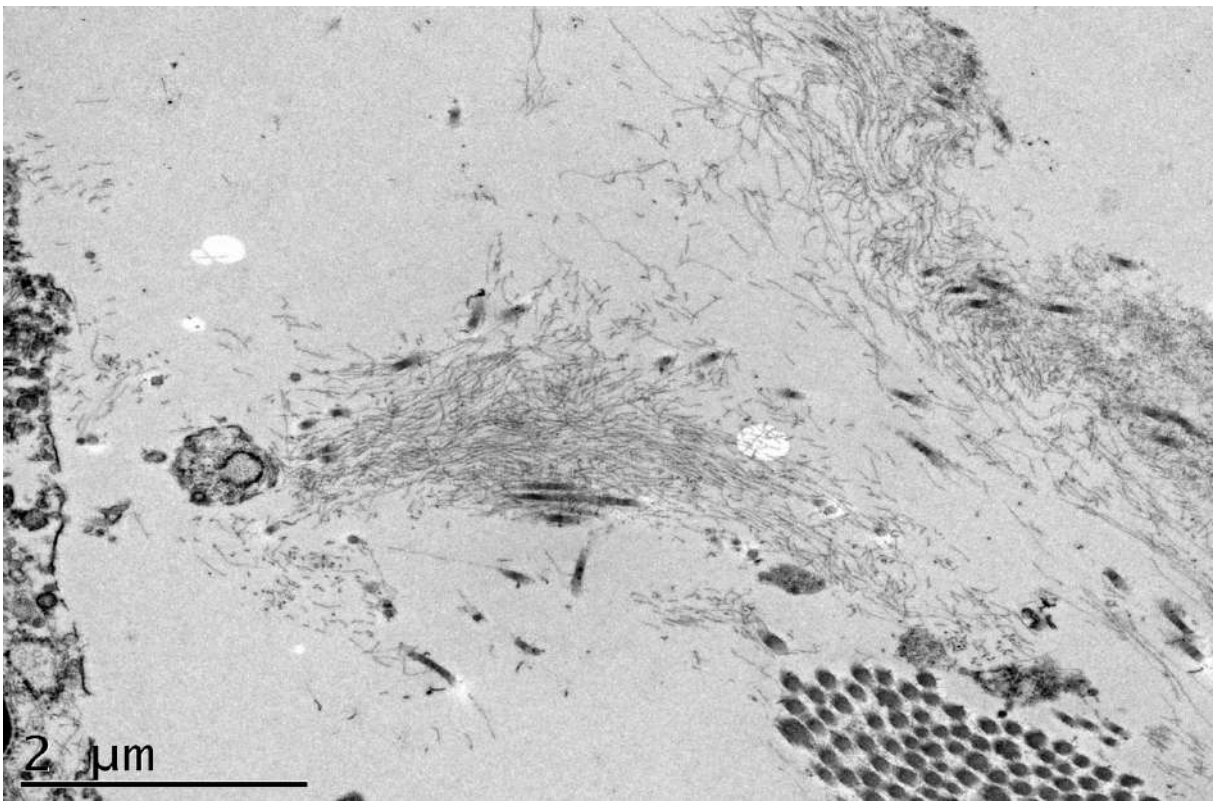


Figura 45 – Detalhe do aspecto fibrilar dos depósitos (x 20.000).

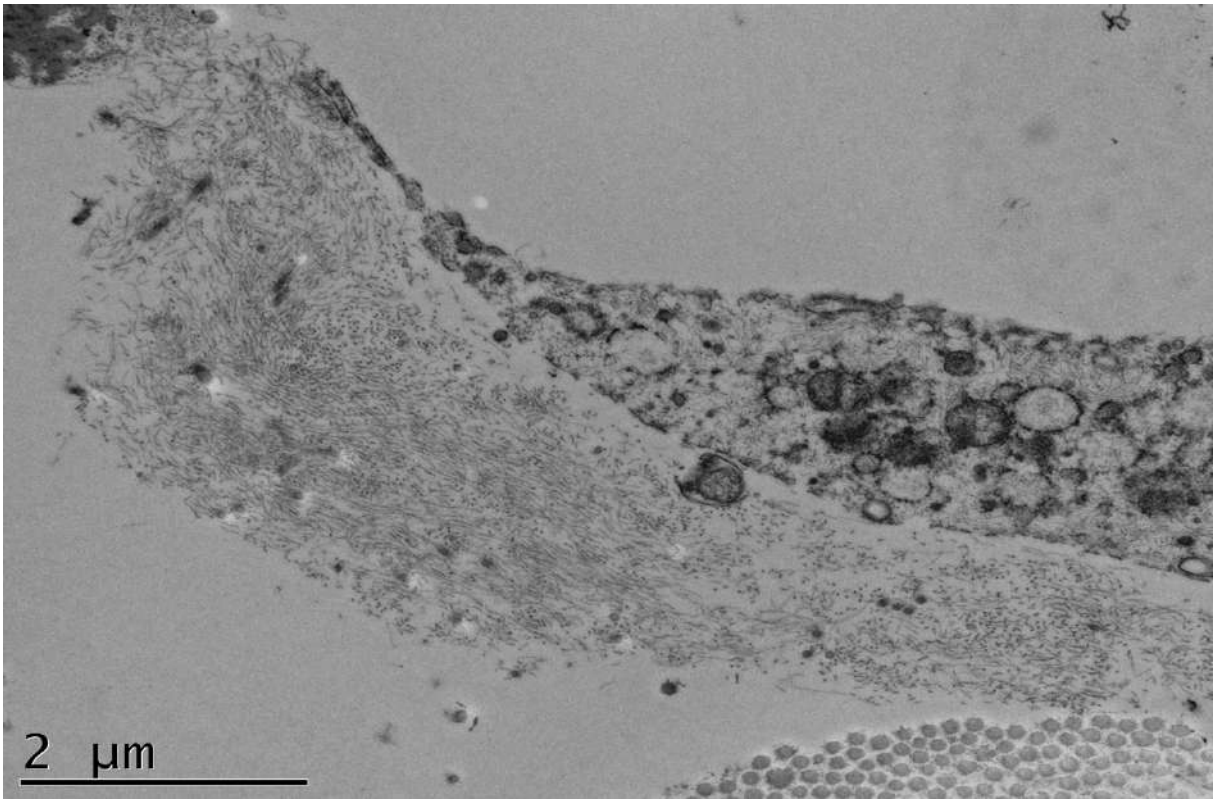


Figura 46 – Detalhe da natureza fibrilar dos depósitos (x 20.000).

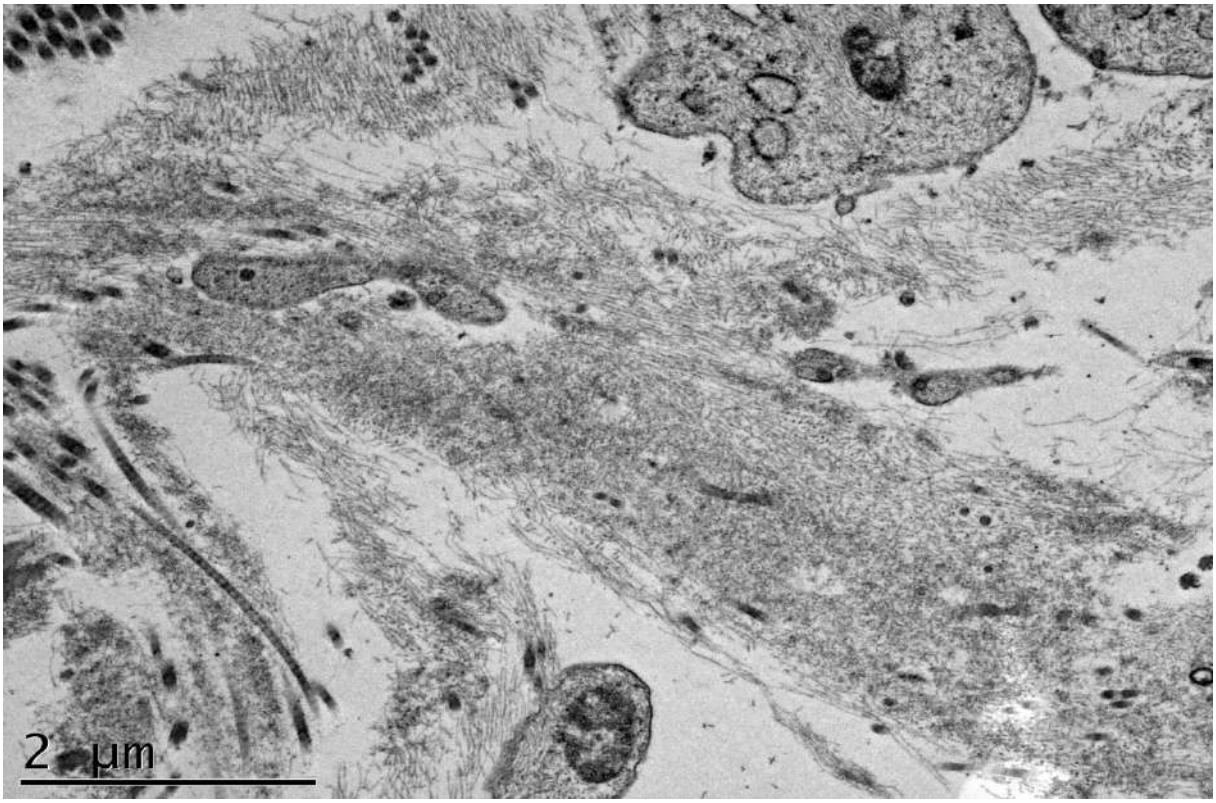


Figura 47 – Detalhe da natureza fibrilar dos materiais dos depósitos (x 20.000)

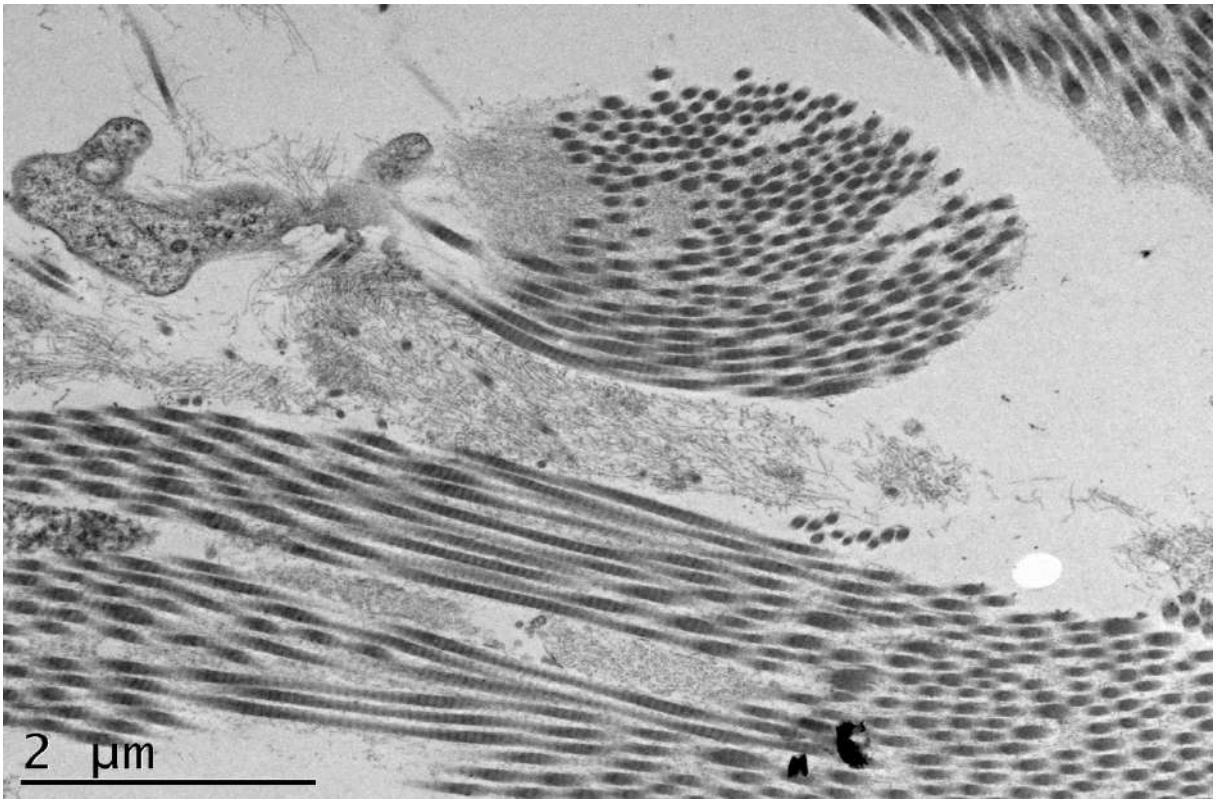


Figura 48 – Depósito fibrilar ao redor e dentro de feixes colágenos (x 20.000).

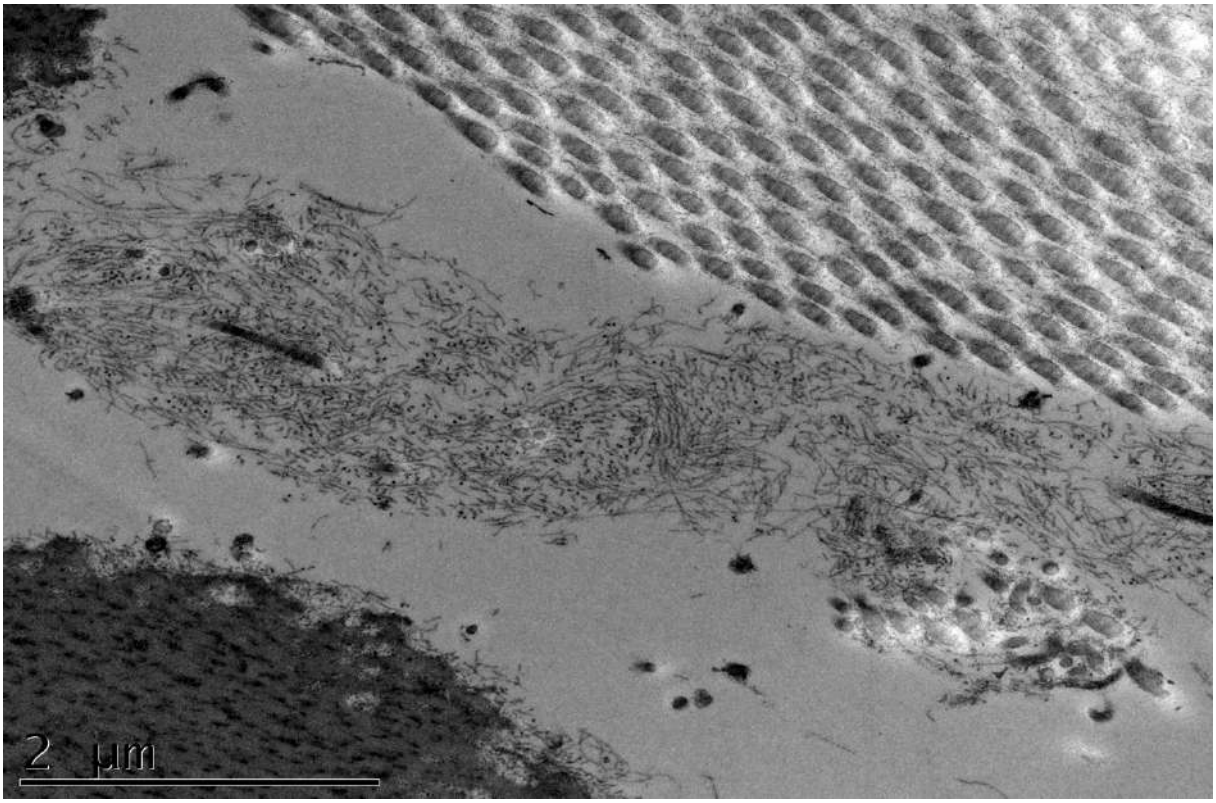


Figura 49 – Presença de material entre fibras elásticas (inferior) e feixes de colágeno (superior) (x 25.000).

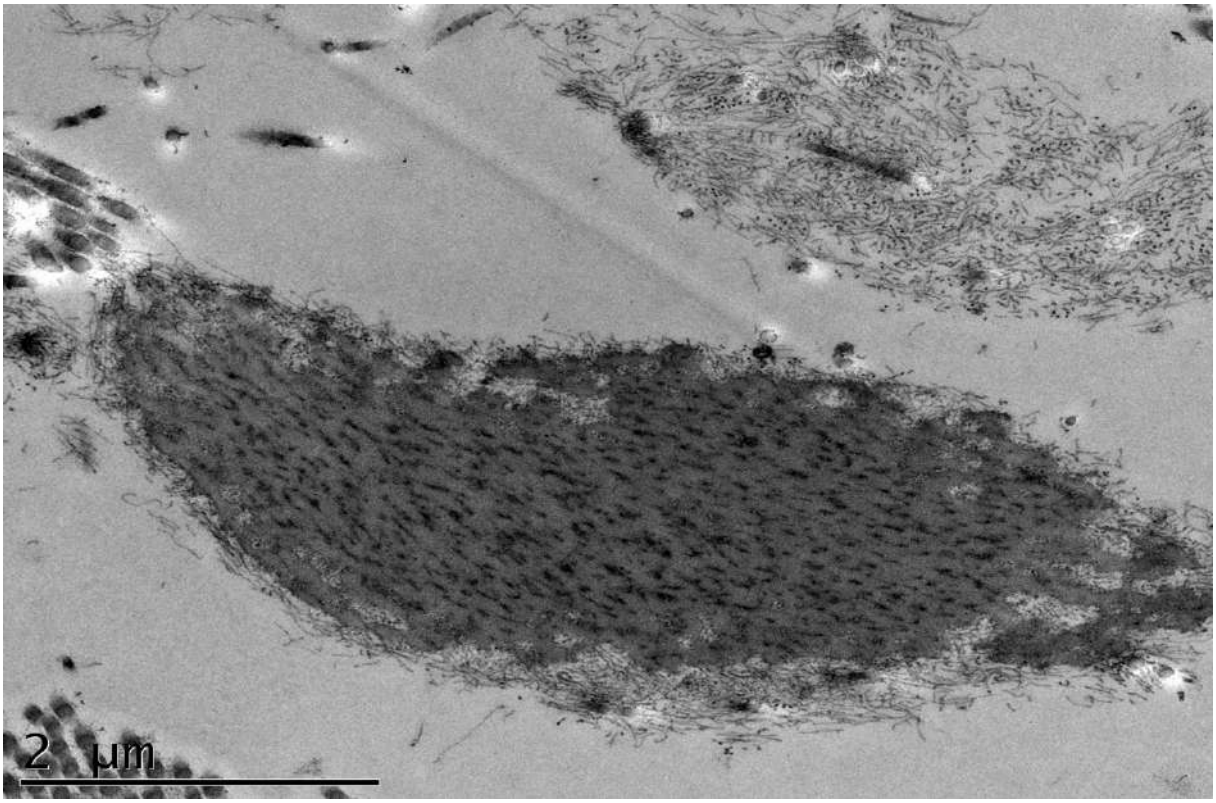


Figura 50 – Detalhe do depósito do material fibrilar no entorno da fibra elástica (x 25.000).

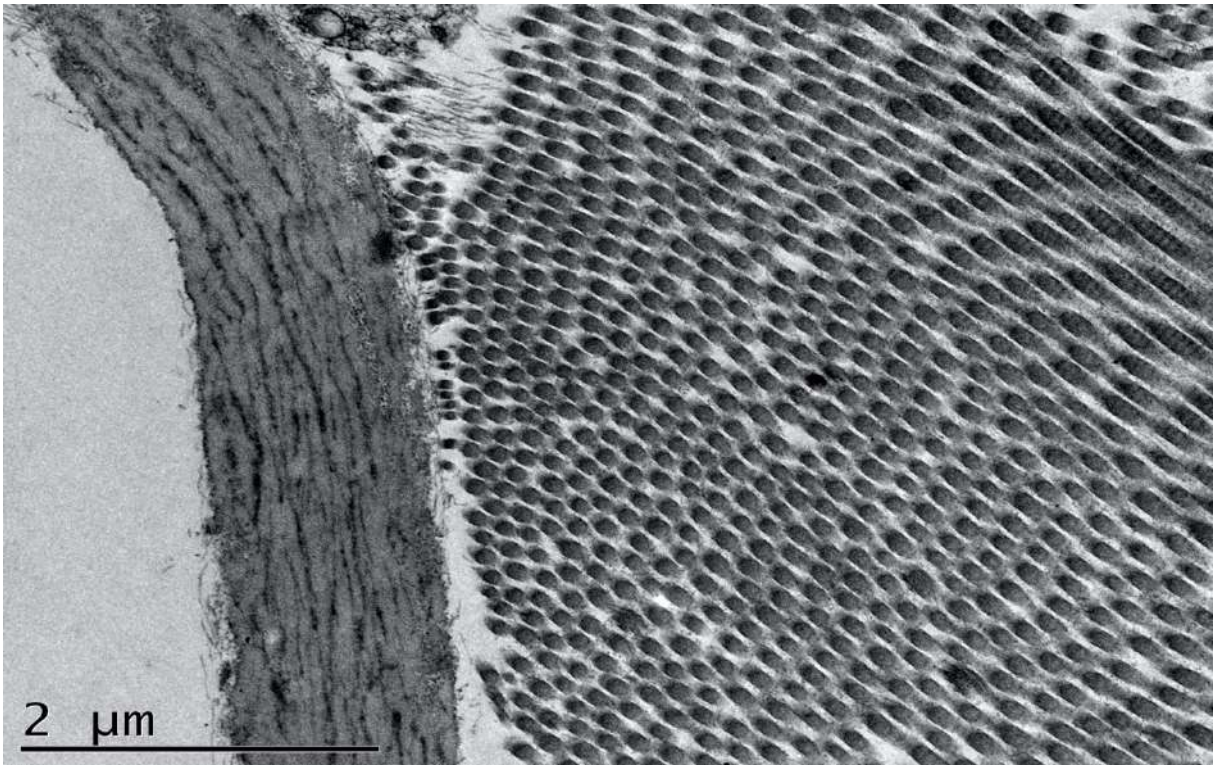


Figura 51 – Pequena quantidade de material fibrilar entorno da fibra elástica à esquerda, e o feixe de colágeno à direita (x 25.000).

Figura 52 – Depósito do material fibrilar ao lado das células, assim como a presença no seu interior (x 25.000).

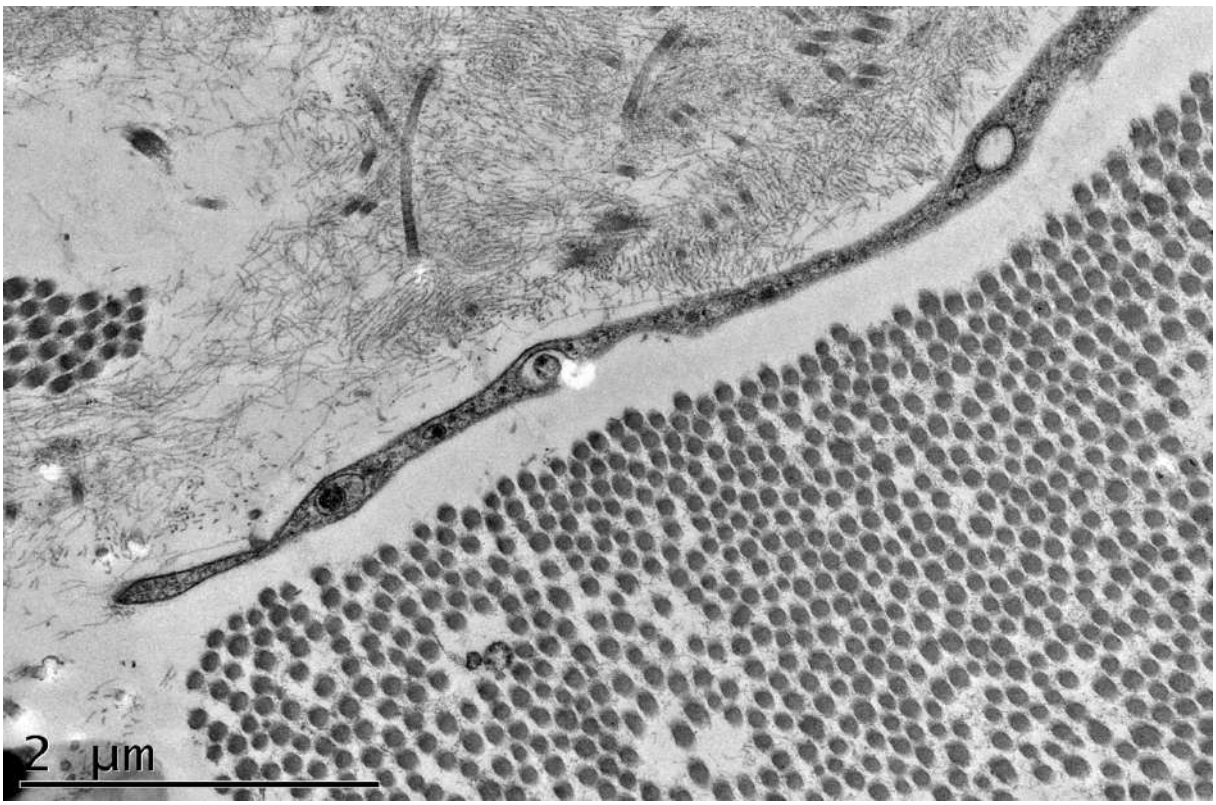


Figura 53 – Depósito de material fibrilar pericelular (x 25.000).

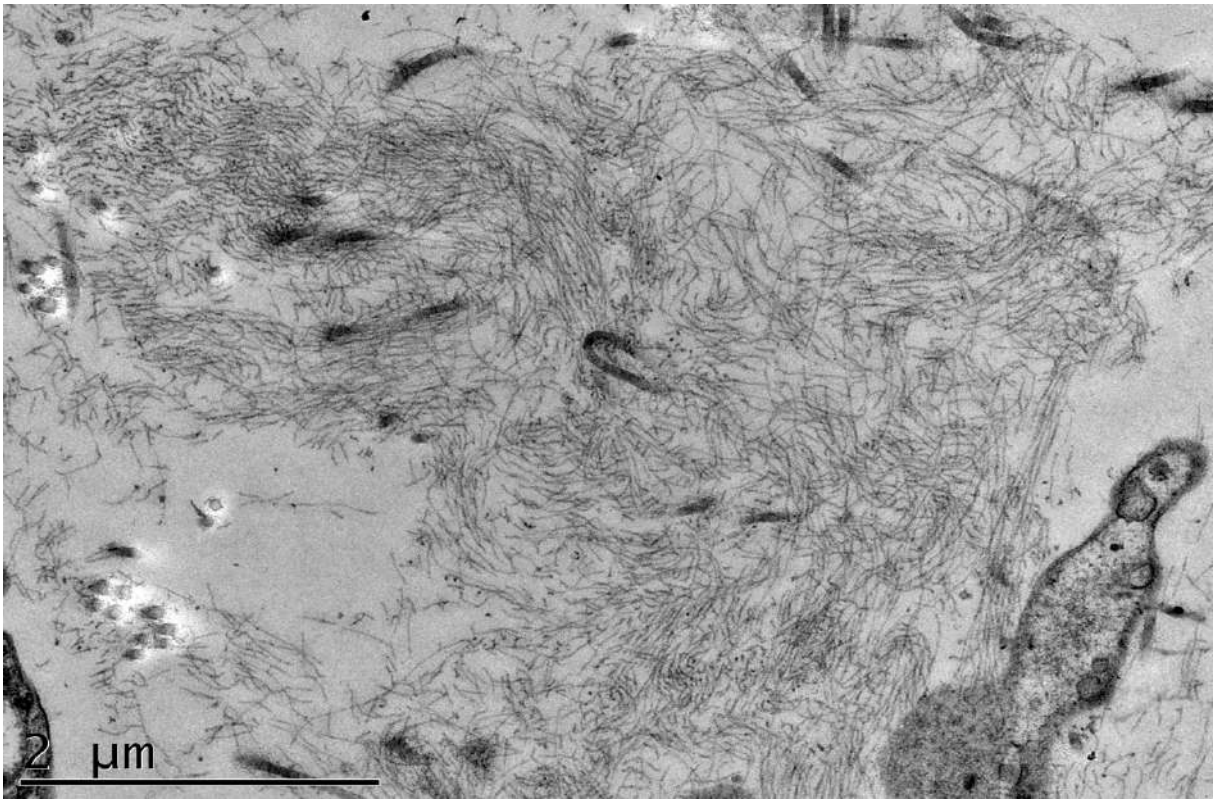


Figura 54 – Área com deposição importante do material fibrilar com deslocamento das fibras colágenas (x 25.000).

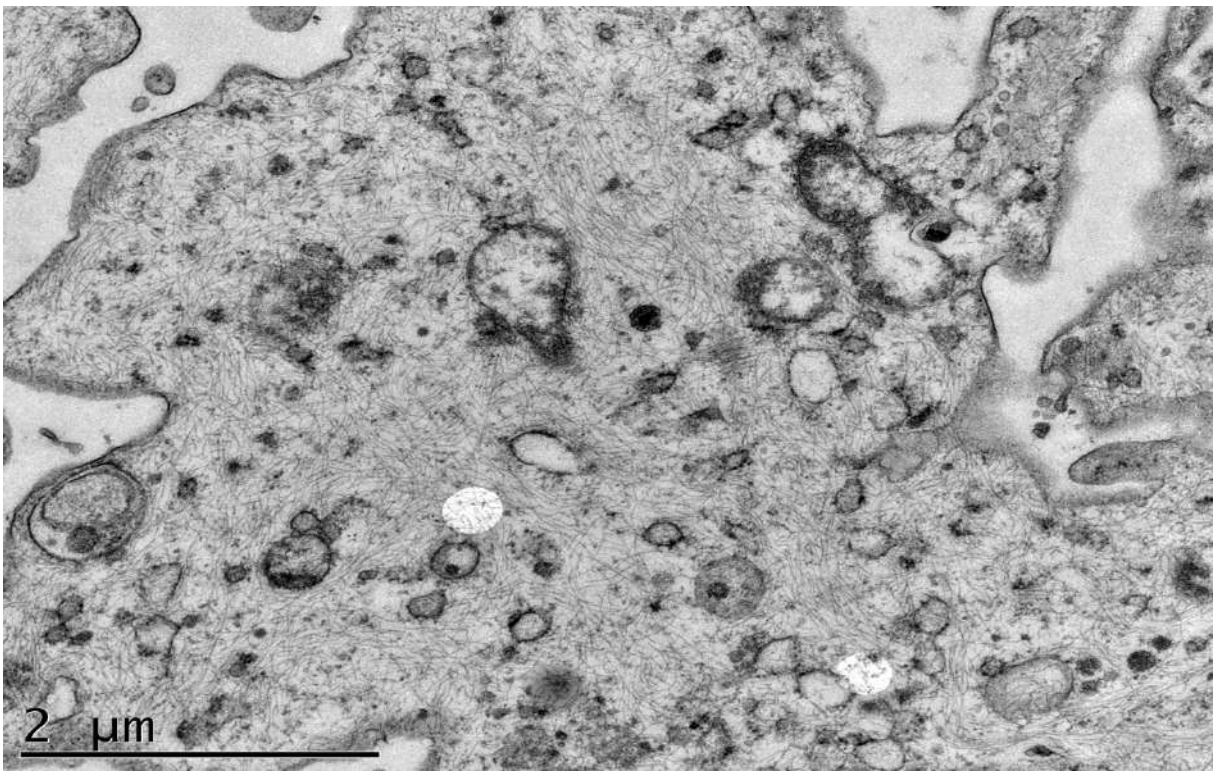


Figura 55 – Presença de material fibrilar dentro de estruturas celulares (x 25.000).

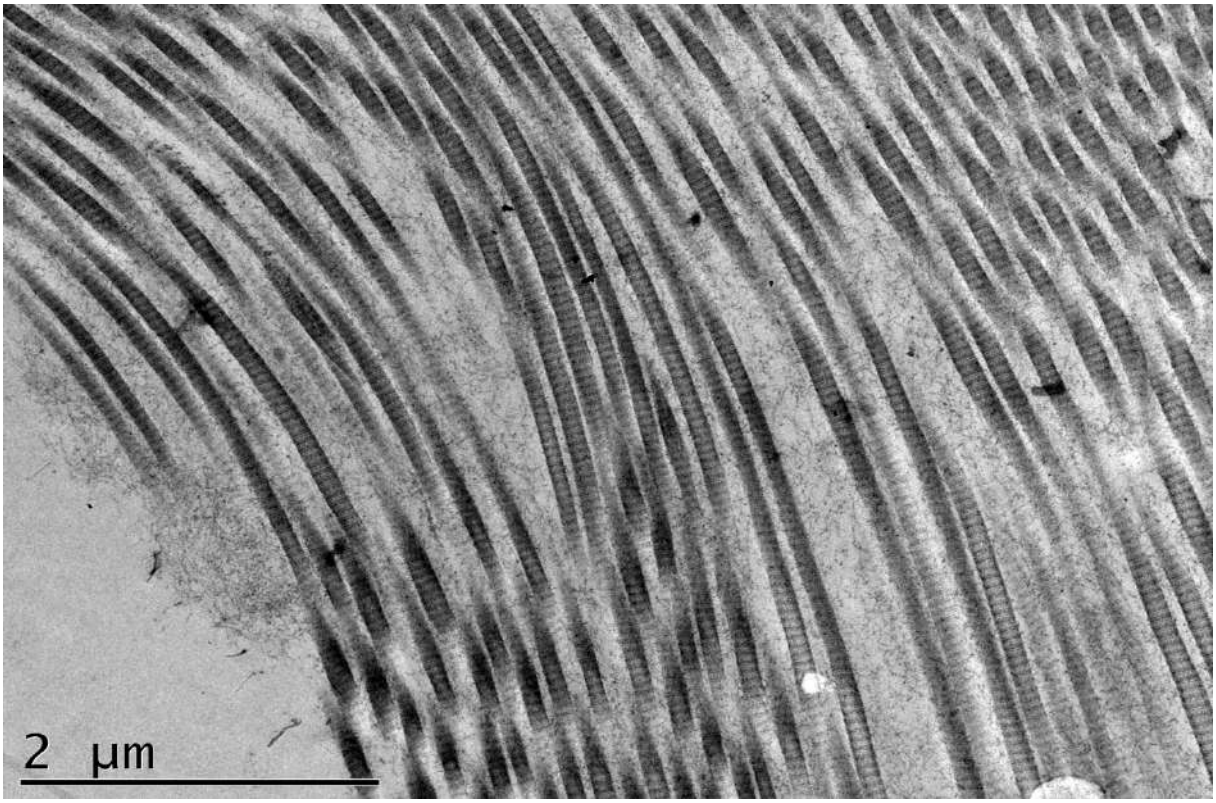


Figura 56 – Depósito fibrilar entre fibras colágenas (x 25.000).

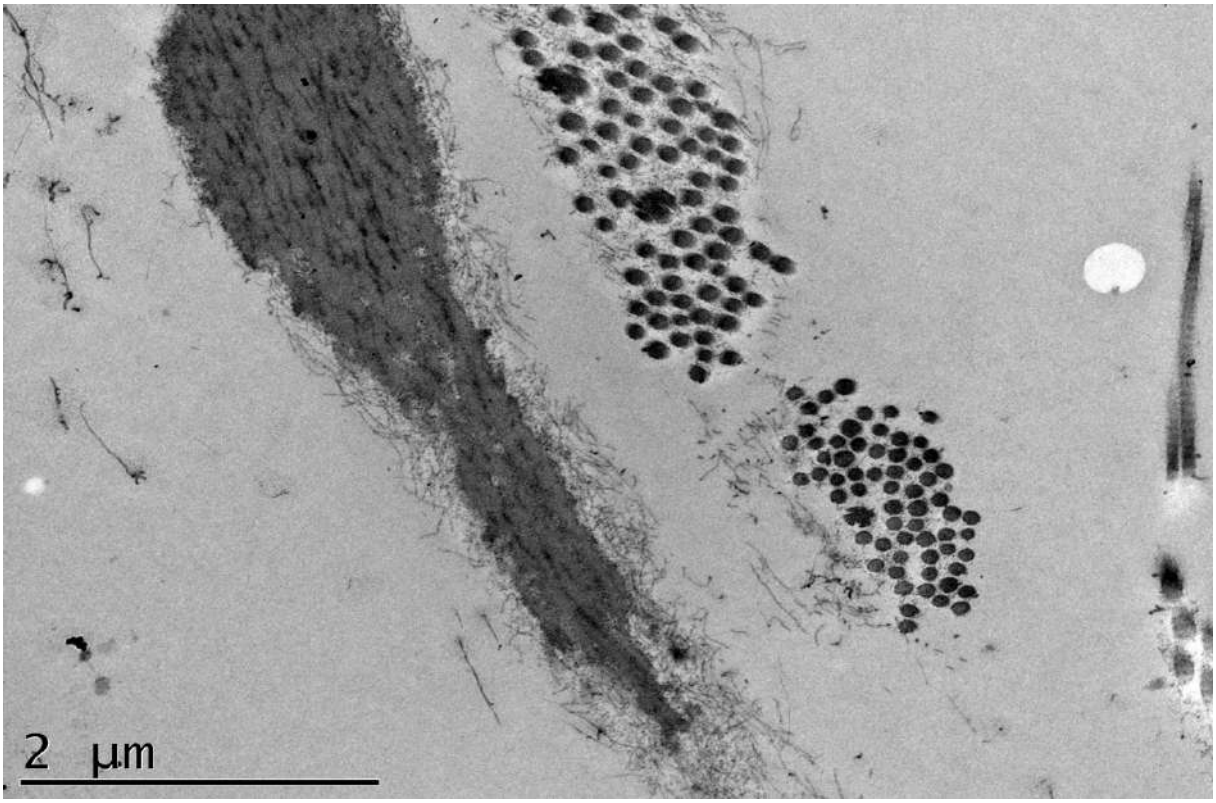


Figura 57 – Depósito granular ao redor da fibra elástica à esquerda (x 25.000).

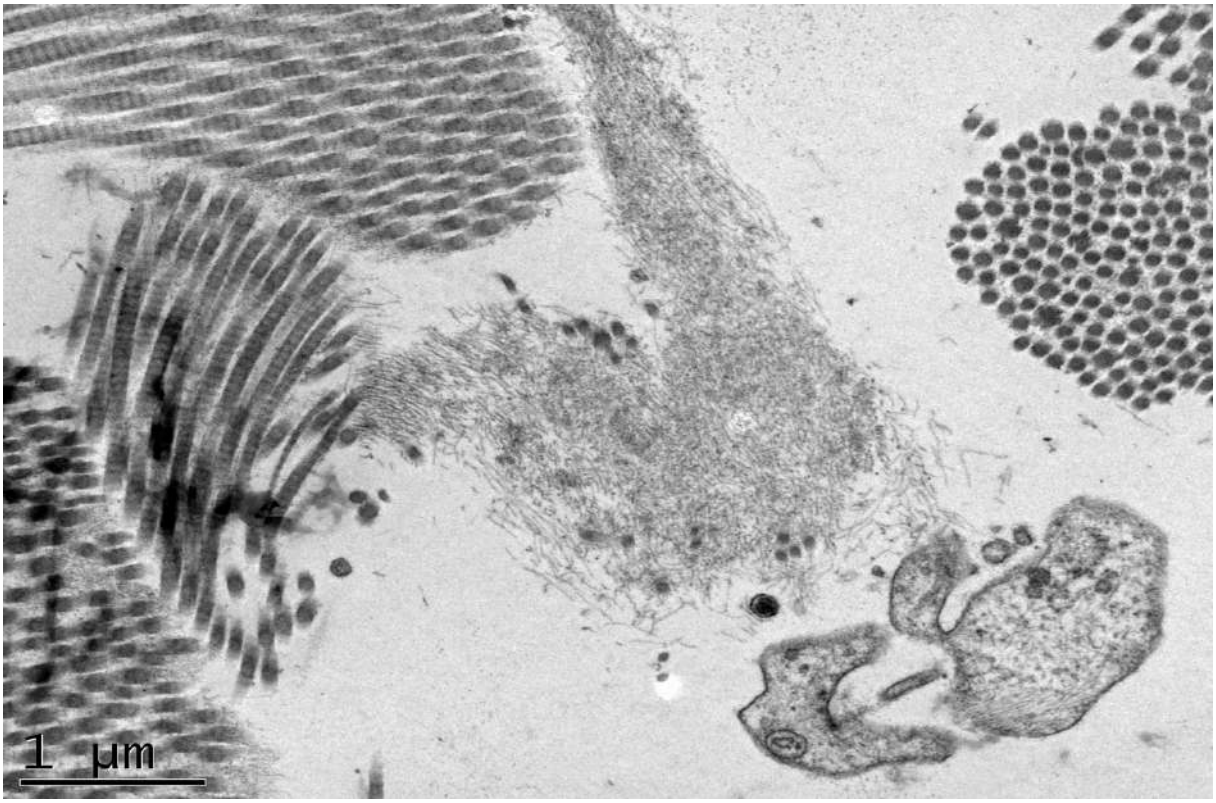


Figura 58 – Depósito do material fibrilar entre a célula e os feixes de colágeno (x 25.000).

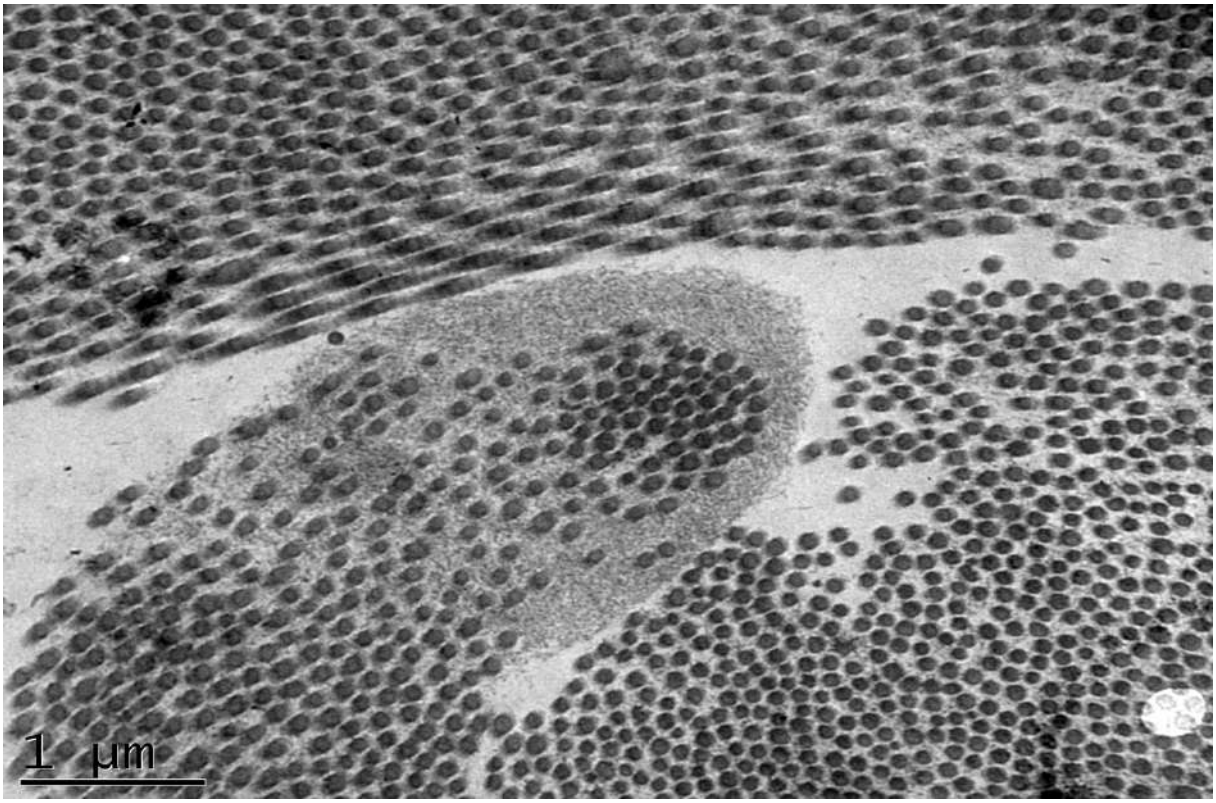


Figura 59 – Depósito fibrilar englobando um feixe colágeno (x 25.000).

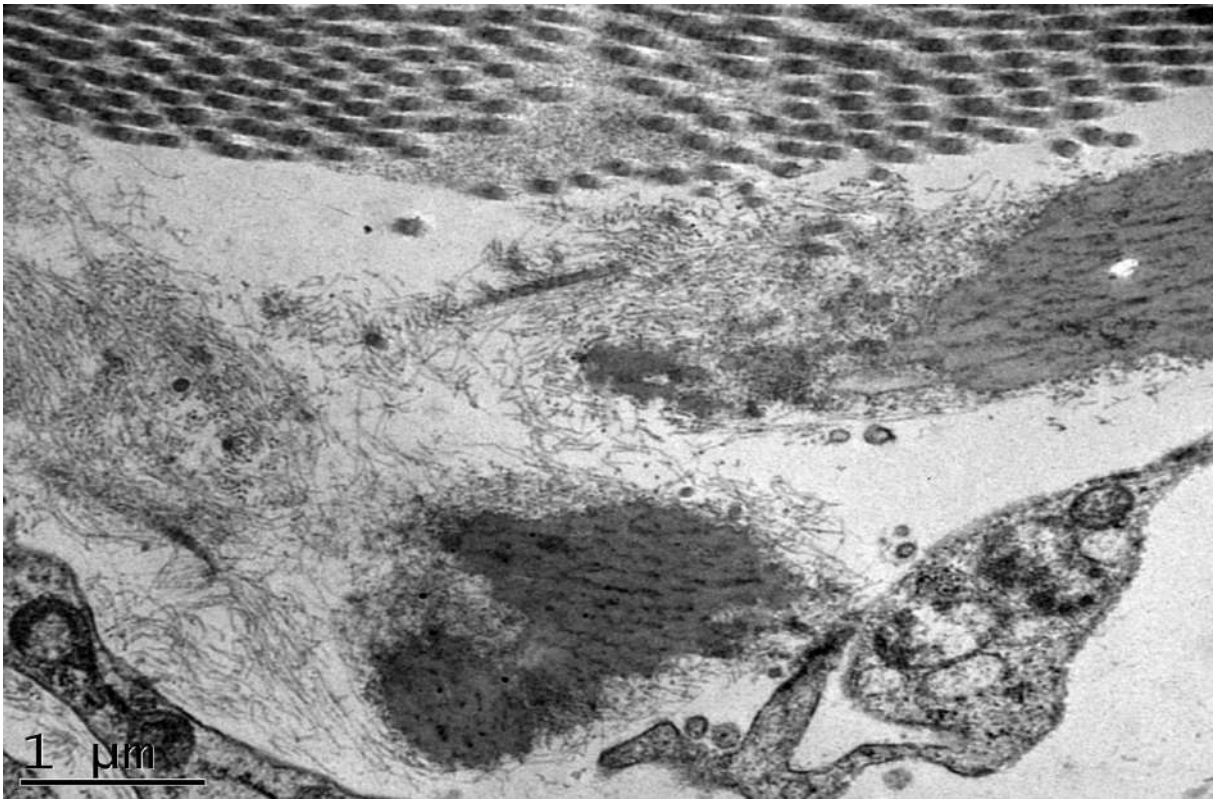


Figura 60 – Material fibrilar no entorno das células e de fibras elásticas (x 25.000).

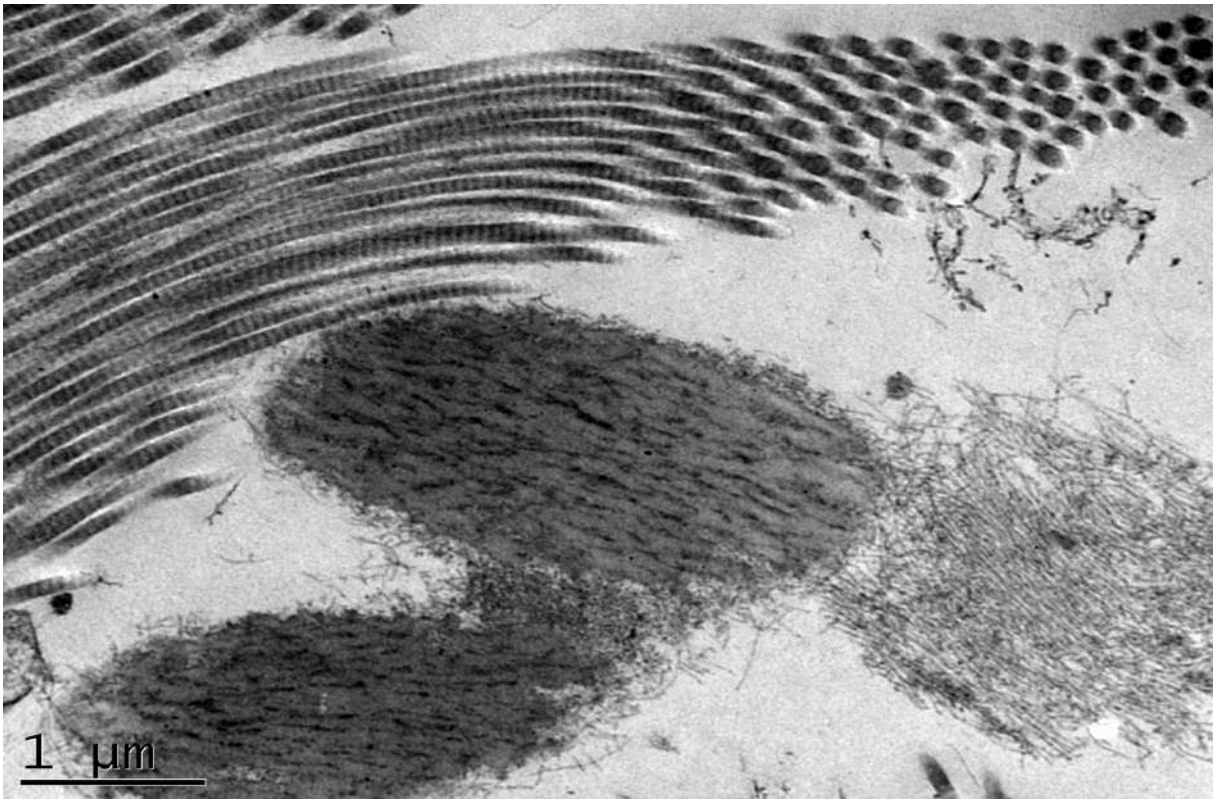


Figura 61 – Depósito ao redor de fibras elásticas à direita (x 25.000).

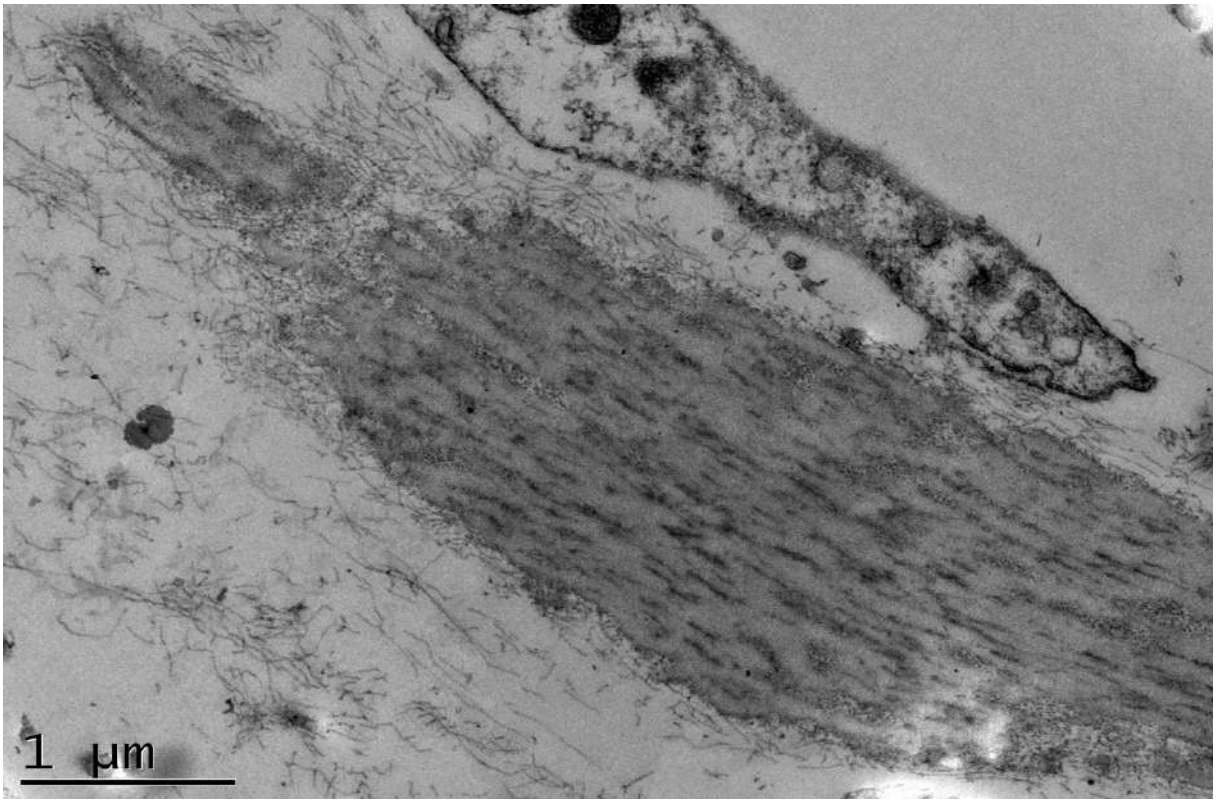


Figura 62 – Depósito fibrilar ao redor de fibra elástica (x 30.000).

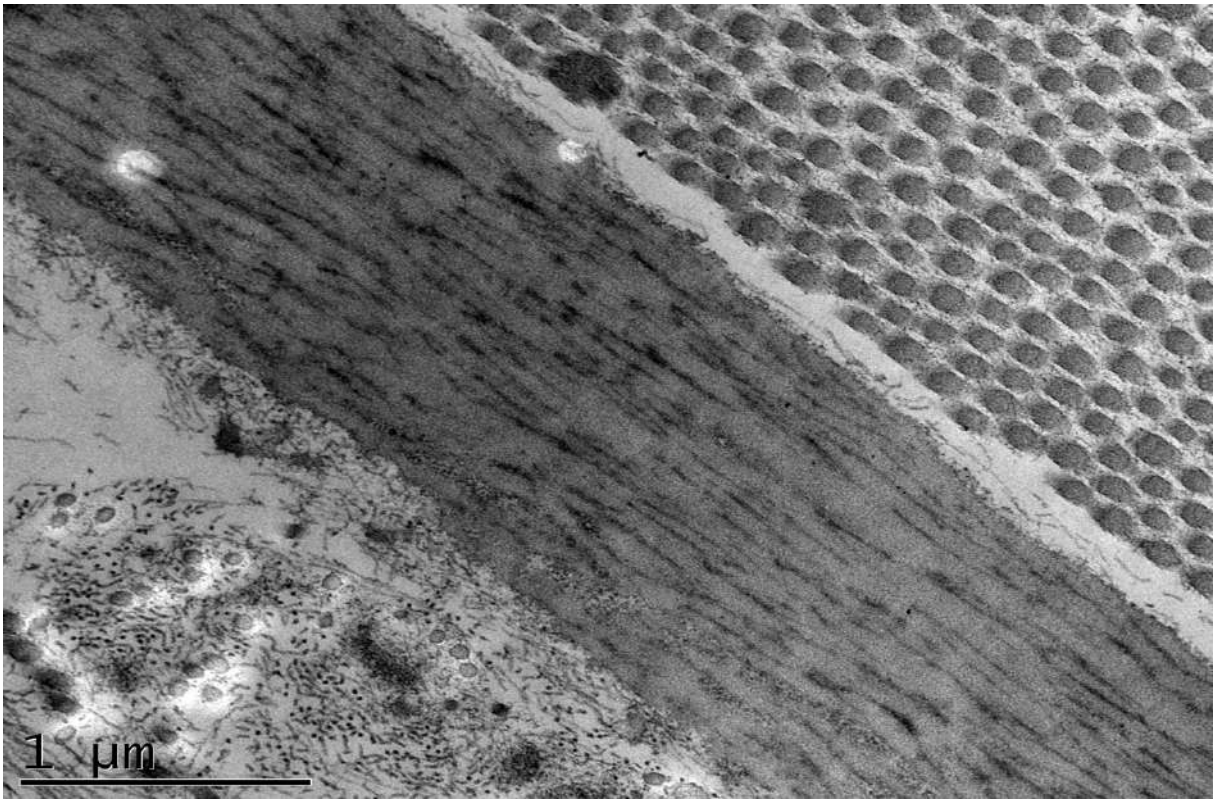


Figura 63 – Depósito fibrilar entorno de fibra elástica (x 40.000).

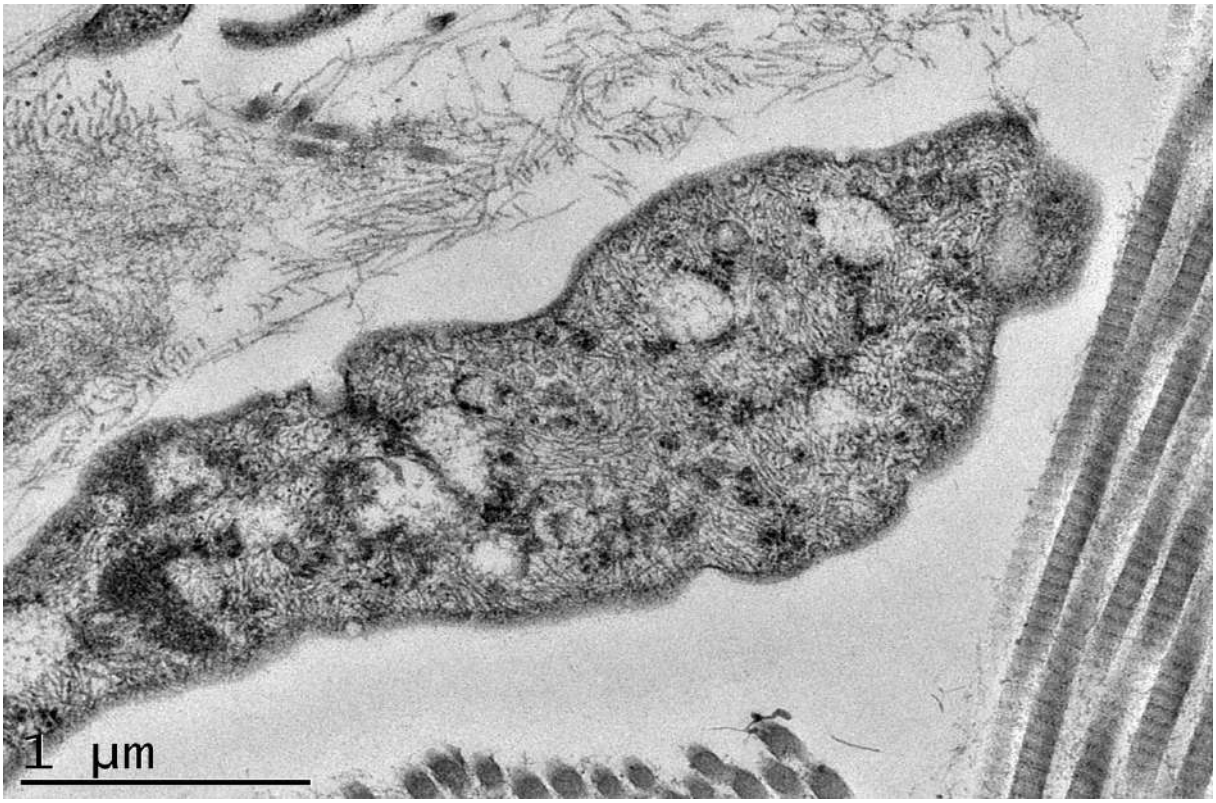


Figura 64 – Material fibrilar dentro de estrutura celular (x 40.000).

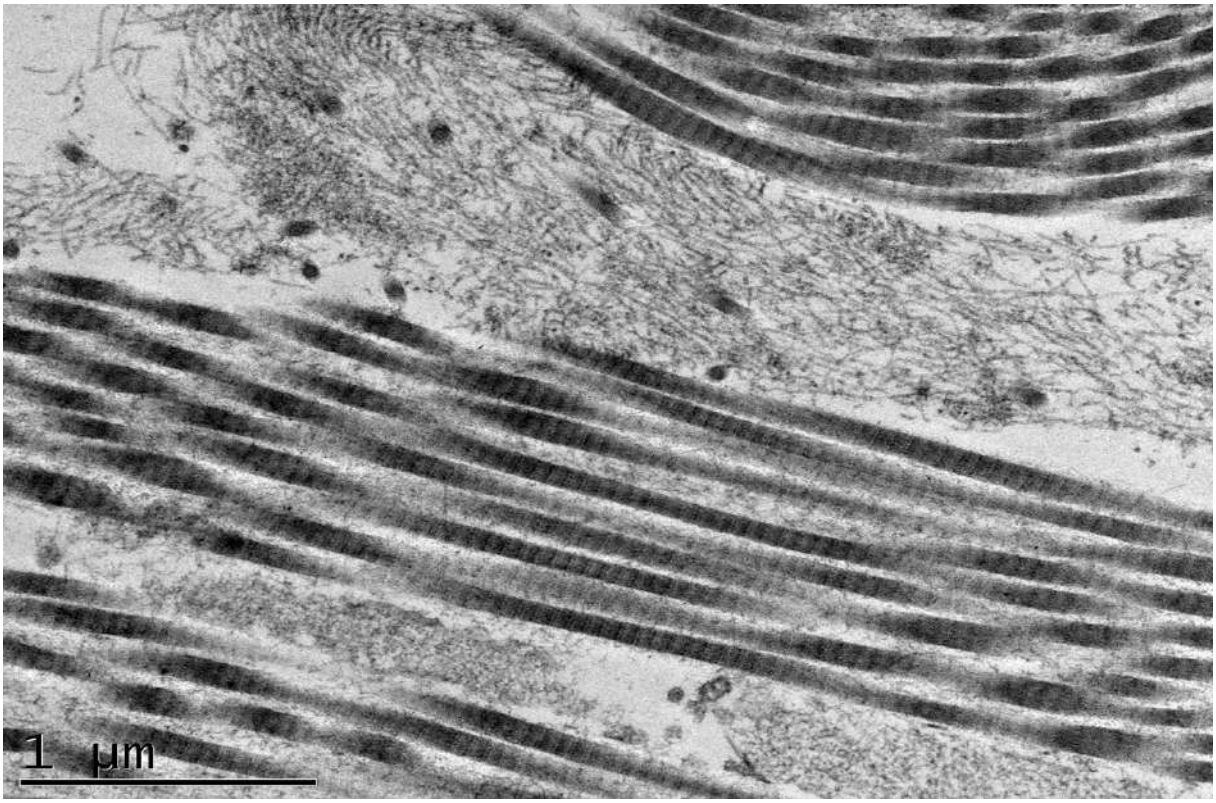


Figura 65 – Depósitos fibrilares entre feixes e fibras de colágeno (x 40.000).

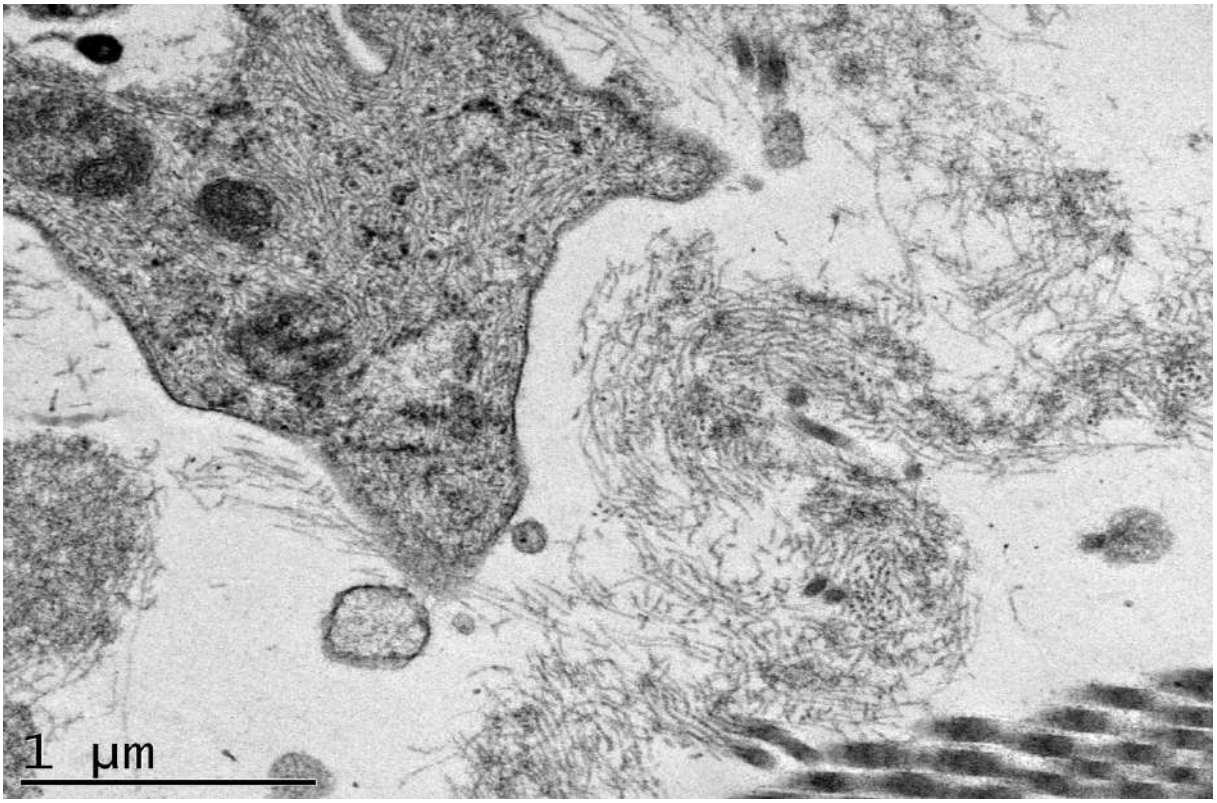


Figura 66 – Depósitos de material fibrilar extracelulares e sua origem intracelular(x 40.000).

Figura 67 – Detalhe da natureza fibrilar dos depósitos (x 40.000).

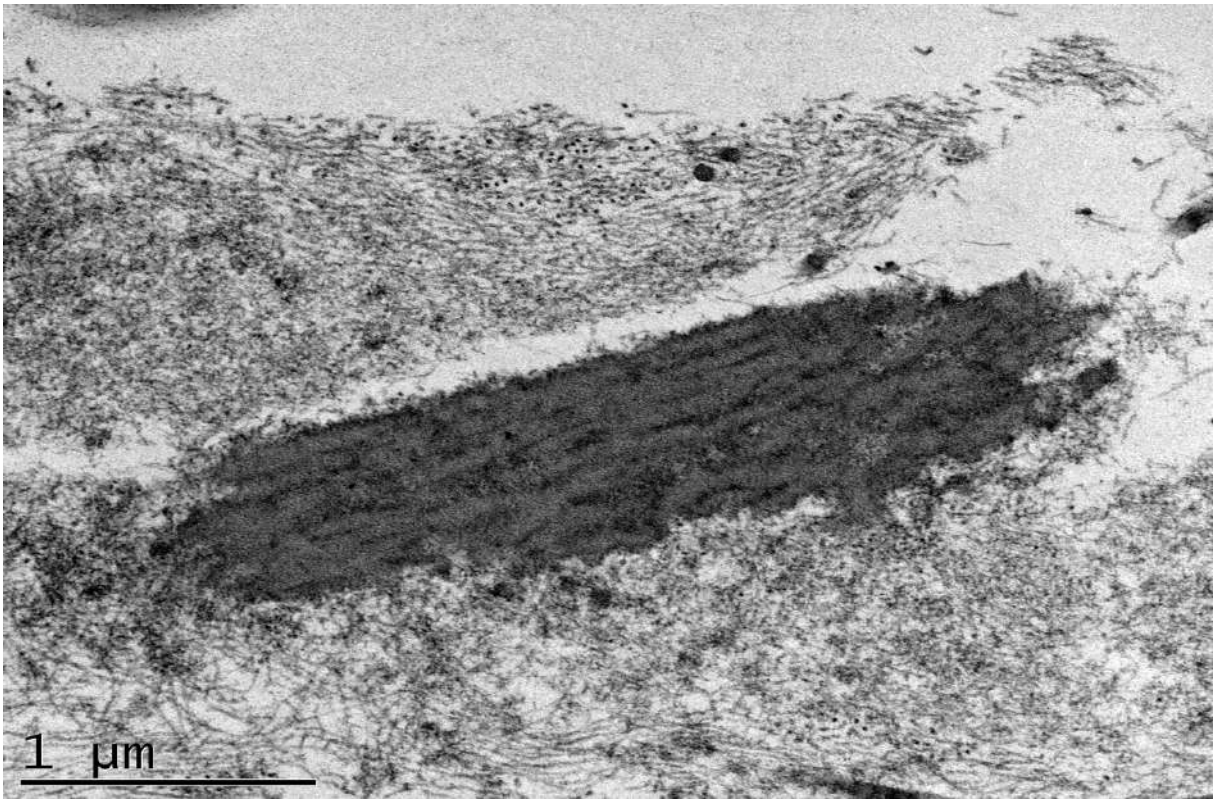


Figura 68 – Em maior aumento, material fibrilar no entorno de fibra elástica (x 40.000).

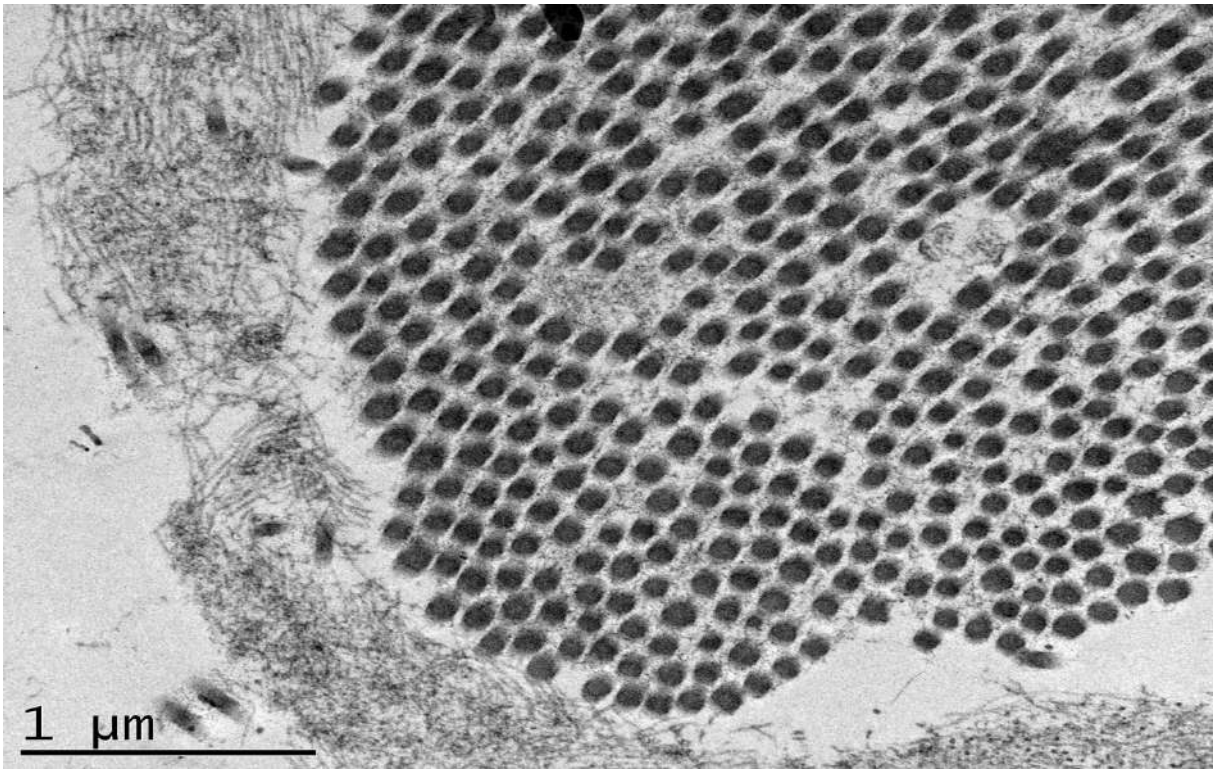


Figura 69 – Material fibrilar ao redor e no interior de feixes de colágeno (x 40.000).

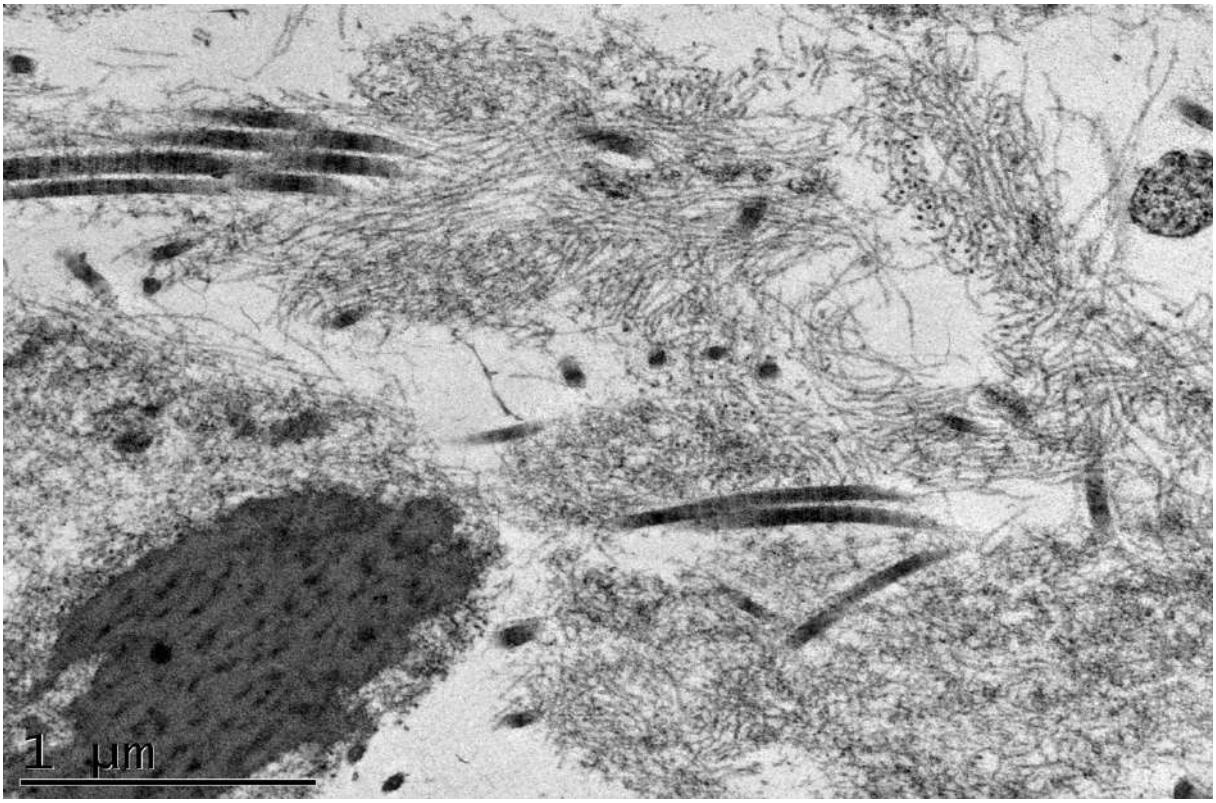


Figura 70 – Detalhe dos depósitos fibrilares (x 40.000).

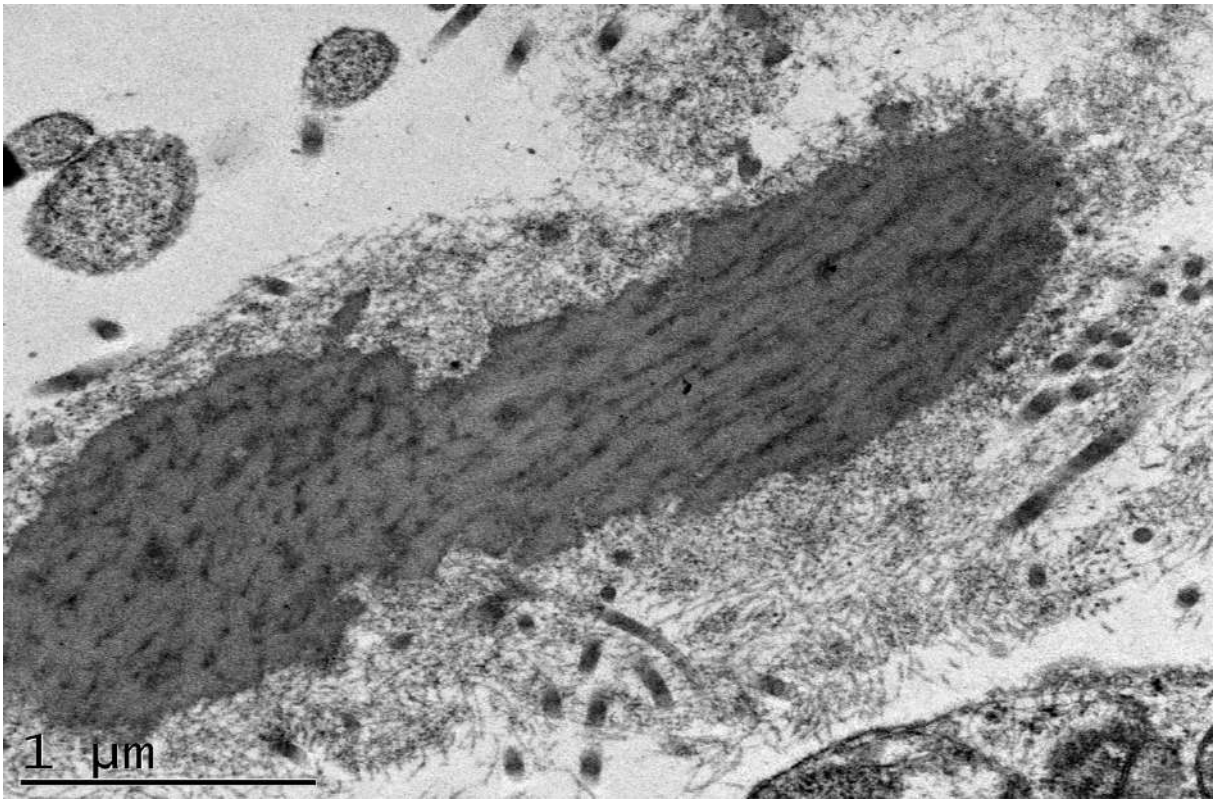


Figura 71 – Depósito fibrilar ao redor de fibra elástica (x 40.000).

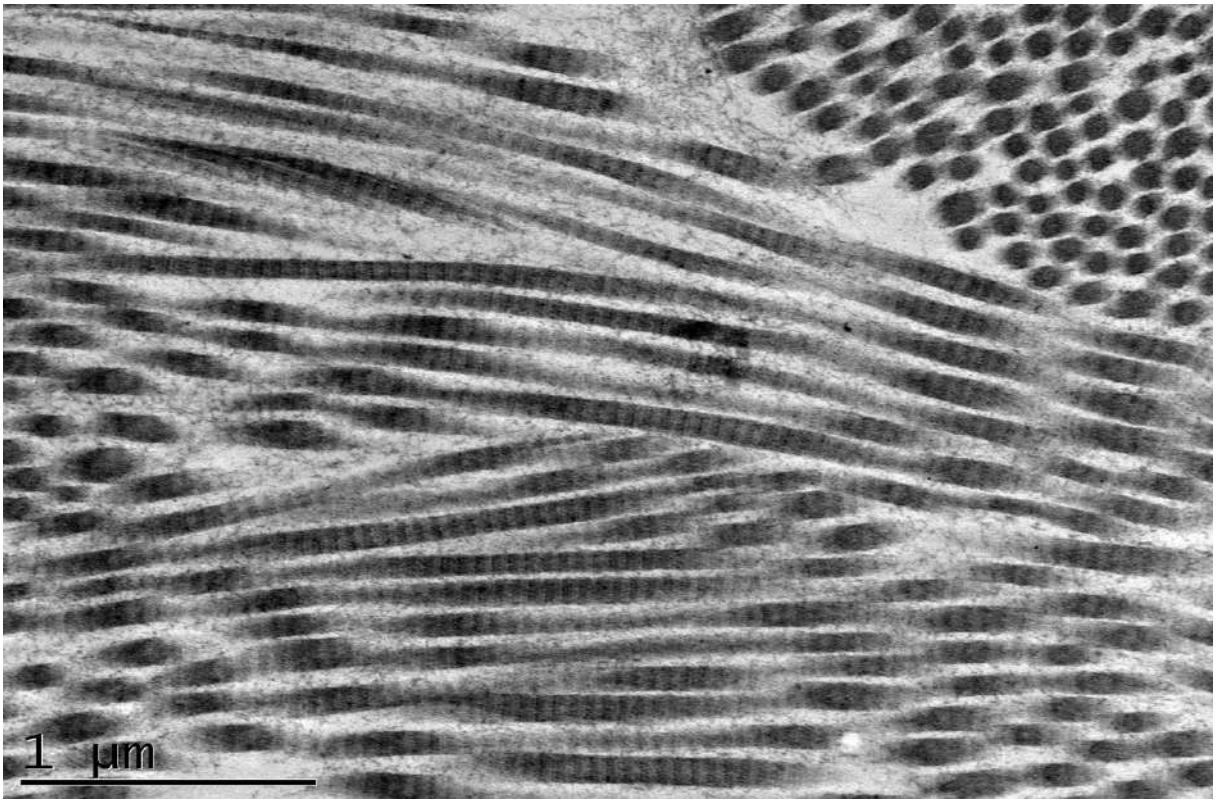


Figura 72 - Material fibrilar no interior de um feixe de colágeno (x 40.000).

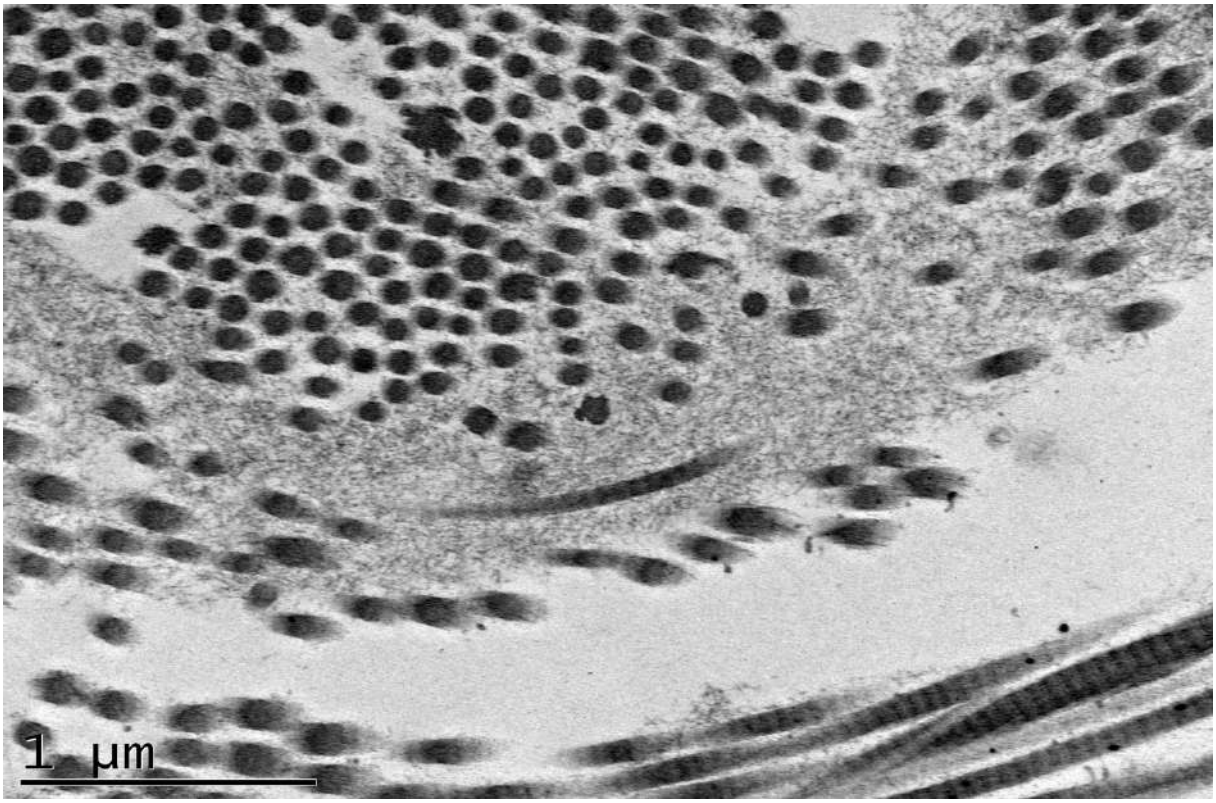


Figura 73 – Detalhe de material fibrilar ao redor de feixe de colágeno (x 40.000).

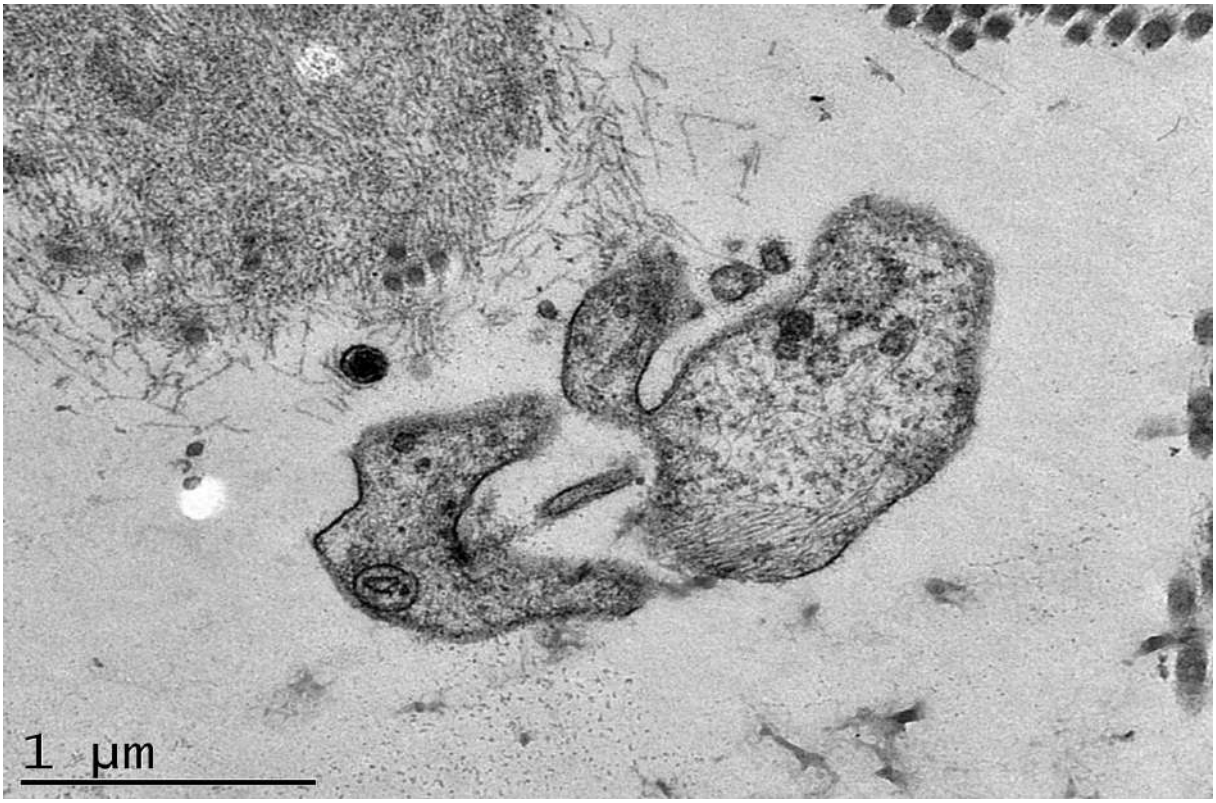


Figura 74 – Detalhe do depósito de material fibrilar ao redor da célula e na sua parte interna (x 40.000).

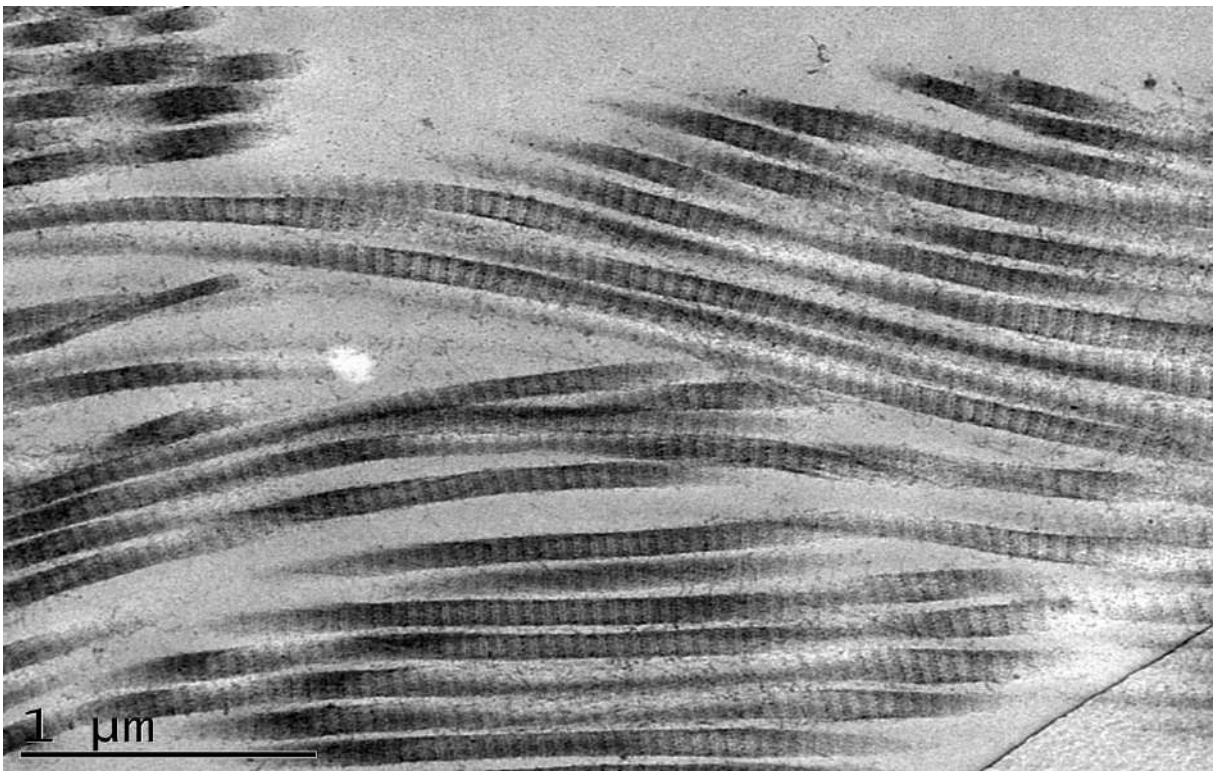


Figura 75 – Feixes de colágeno com pequena quantidade do material fibrilar (x 40.000).

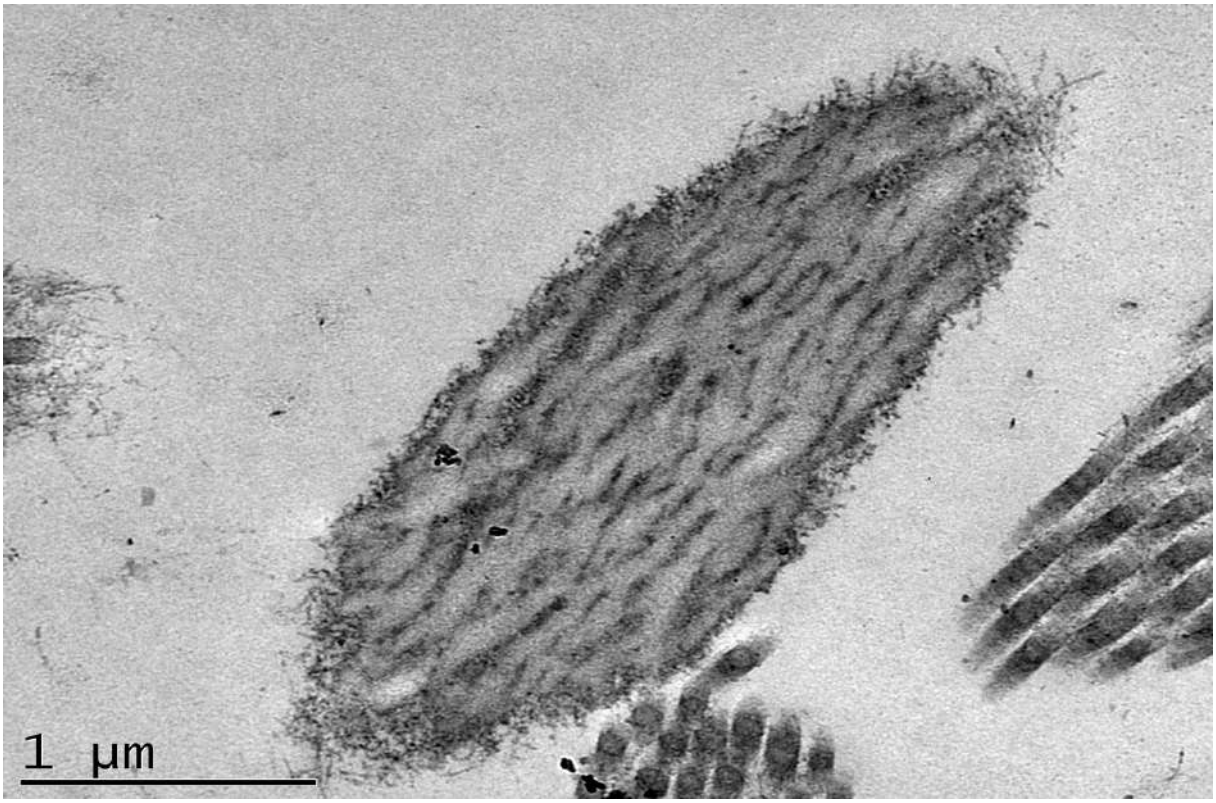


Figura 76 – Detalhe do material no entorno da fibra elástica (x 40.000).

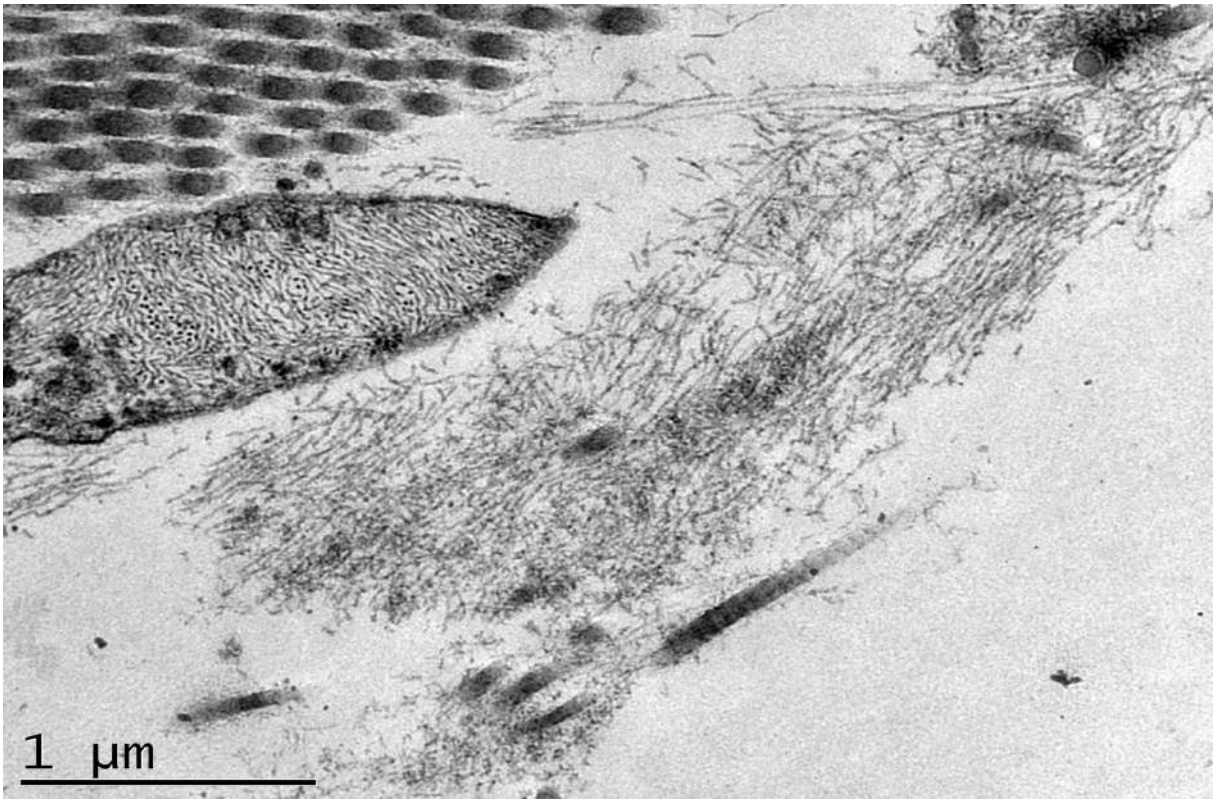


Figura 77 – Detalhe do material de depósito e sua presença intracelular (x 40.000).

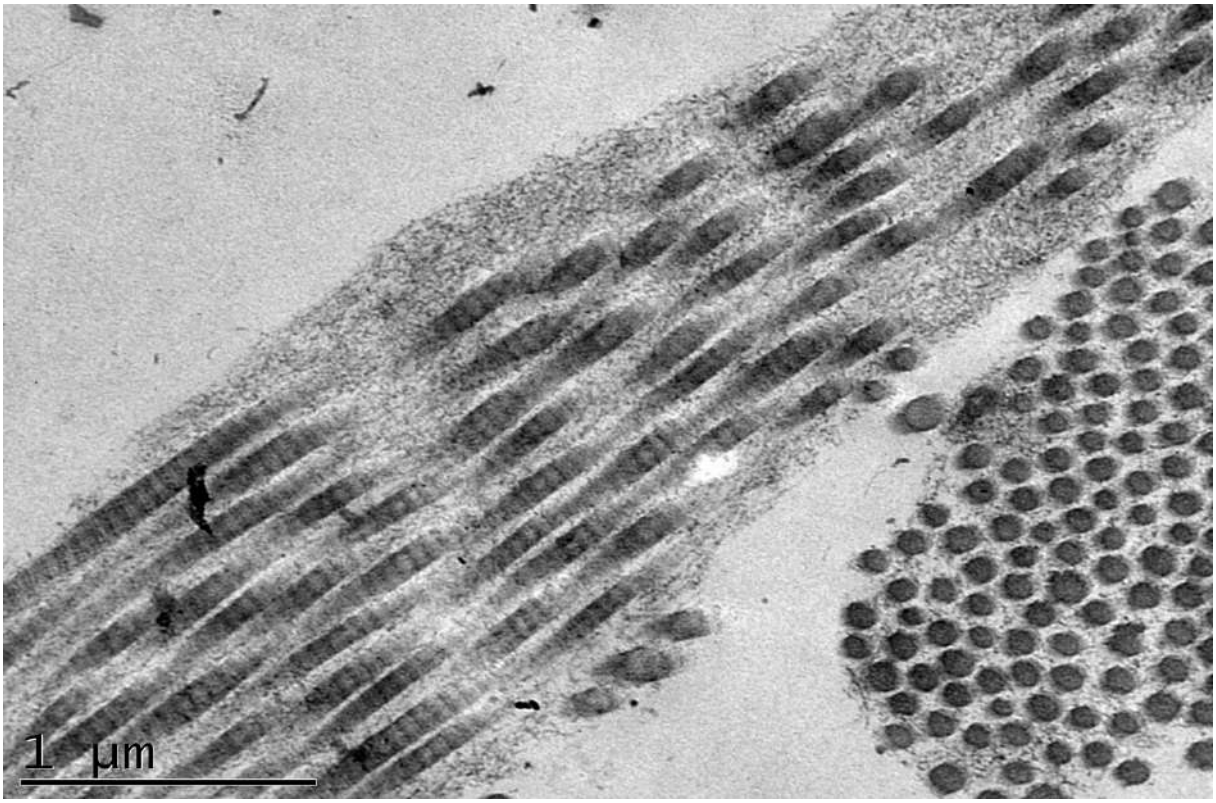


Figura 78 – Detalhe do material fibrilar dentro de feixes de colágeno um longitudinal e um transversal (x 40.000).

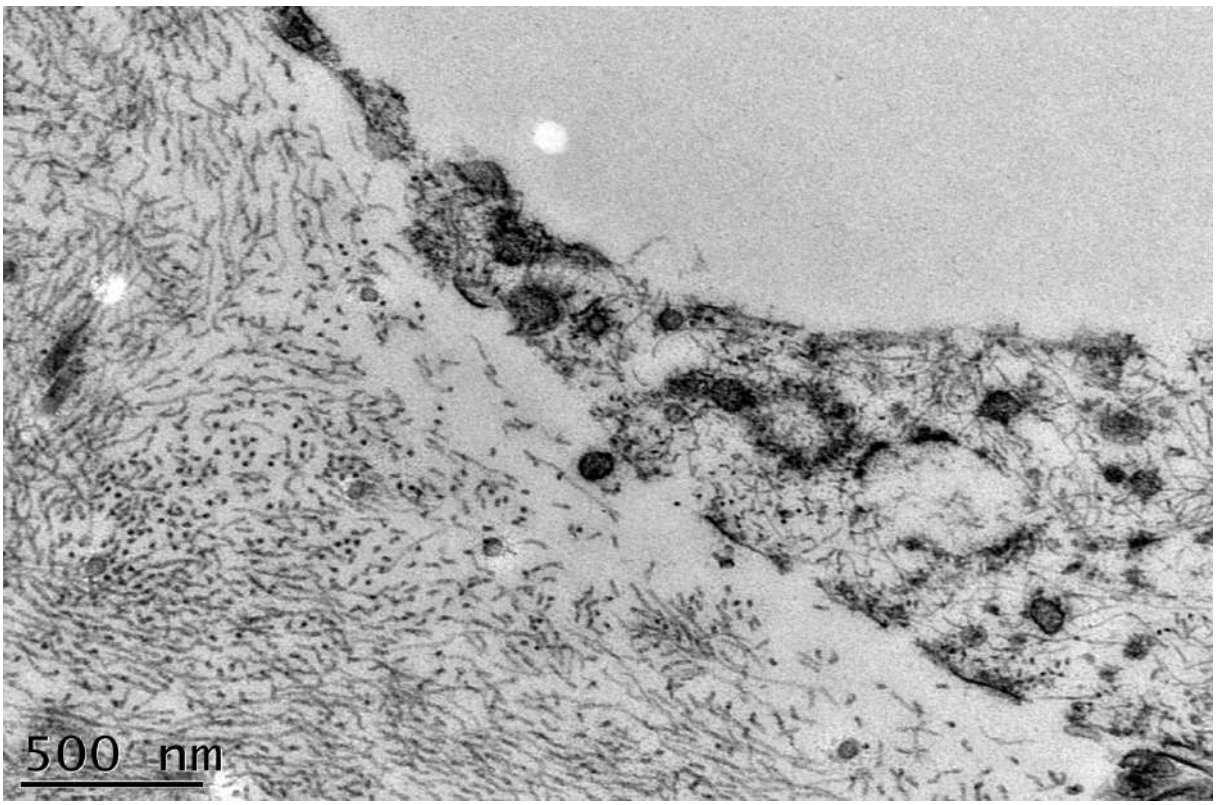


Figura 79 – Detalhe da natureza fibrilar dos depósitos (x 50.000).

8.6 ACHADOS NA MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

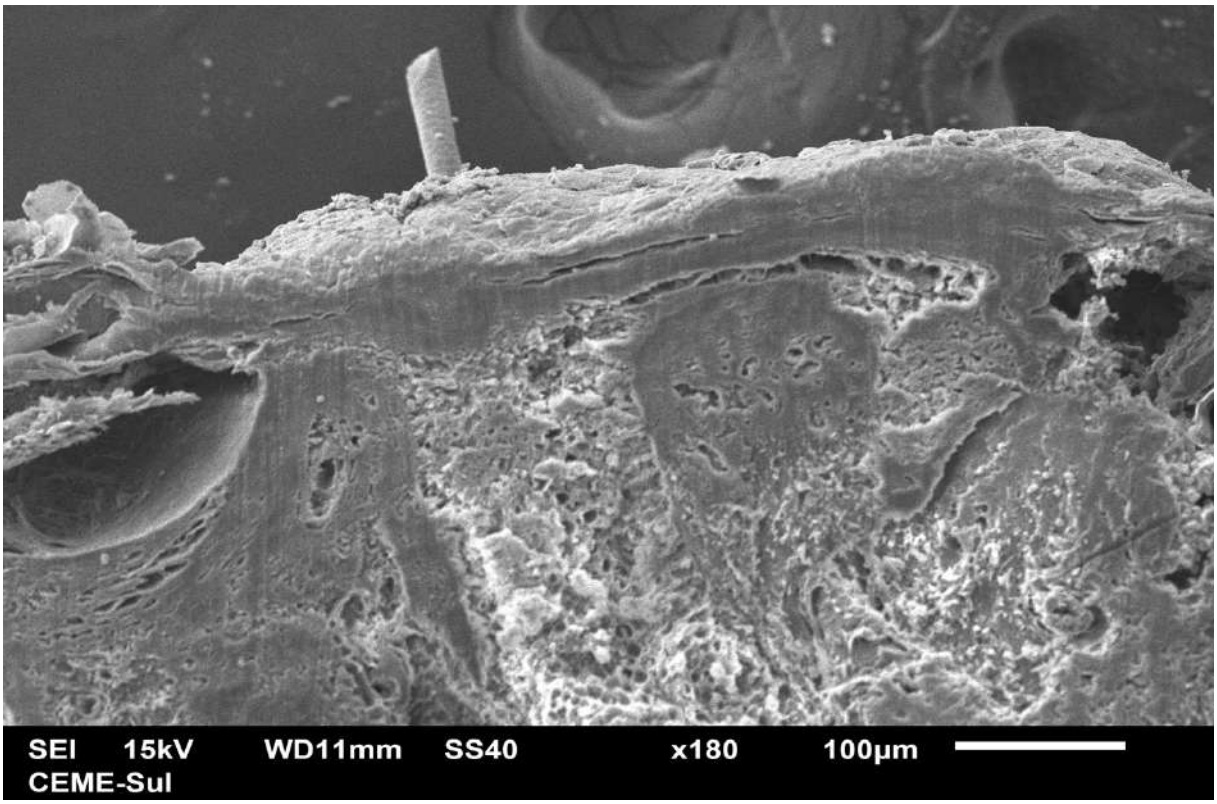


Figura 80 – Pequeno aumento demonstrando homogeneização da derme papilar (x 180).

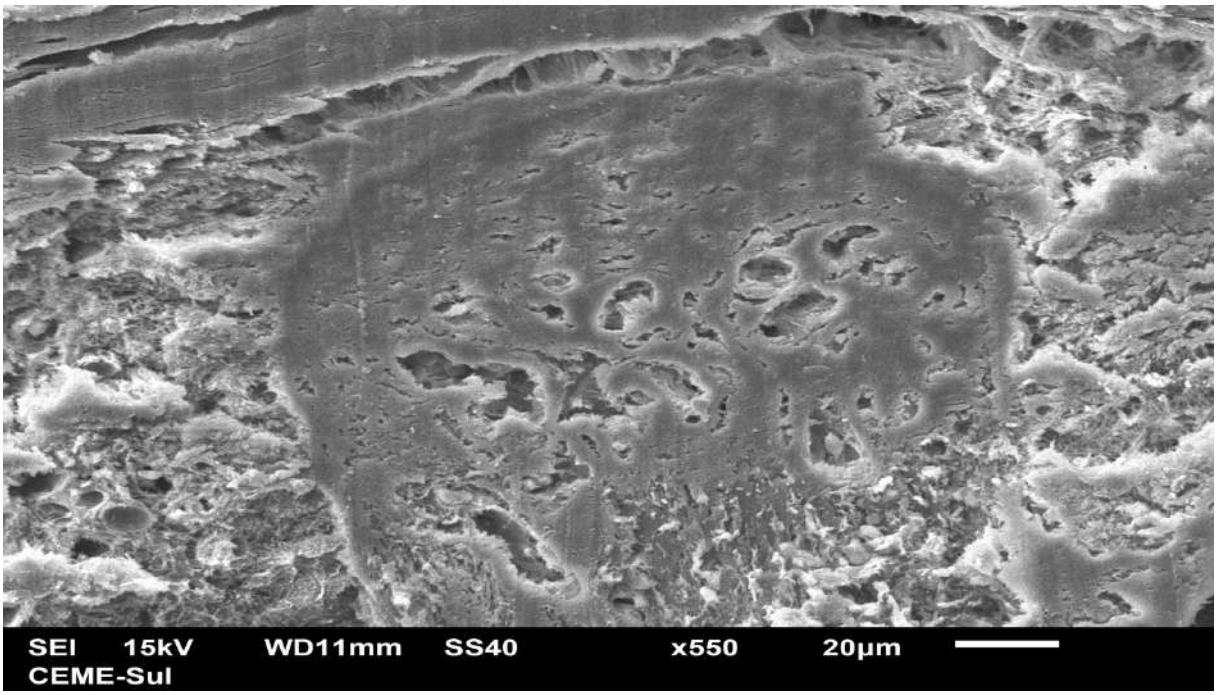


Figura 81 – Detalhe da derme papilar demonstrando compactação importante dessa área (x 550).

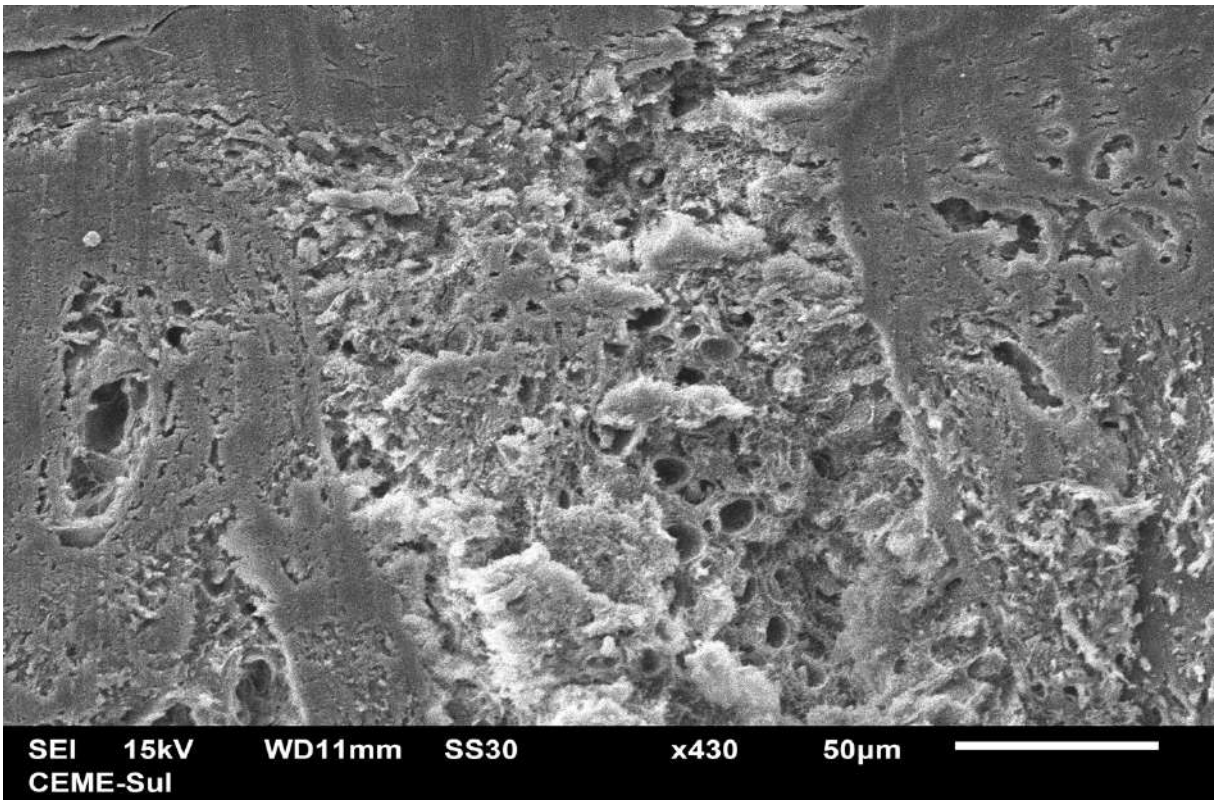


Figura 82 – Detalhe da derme papilar, com áreas compactadas (x 430).

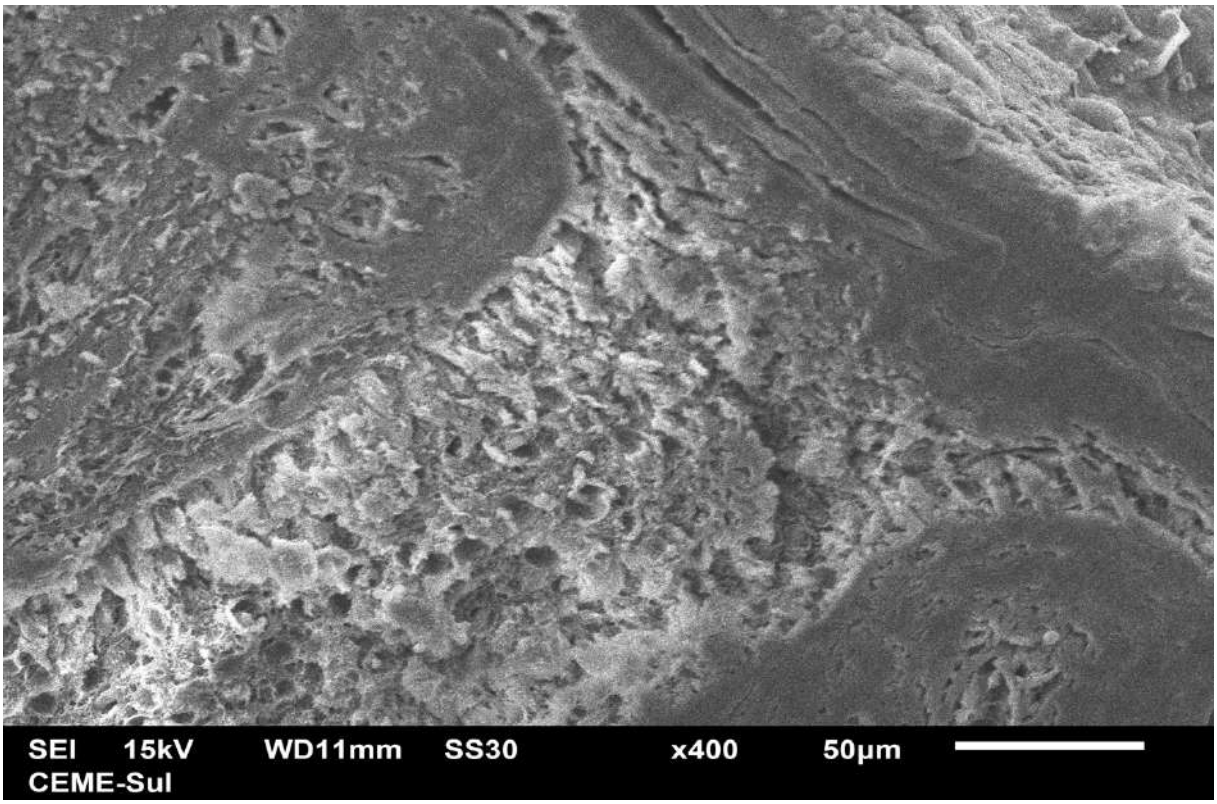


Figura 83 – Derme papilar, com áreas evidenciando compactação (x 400).

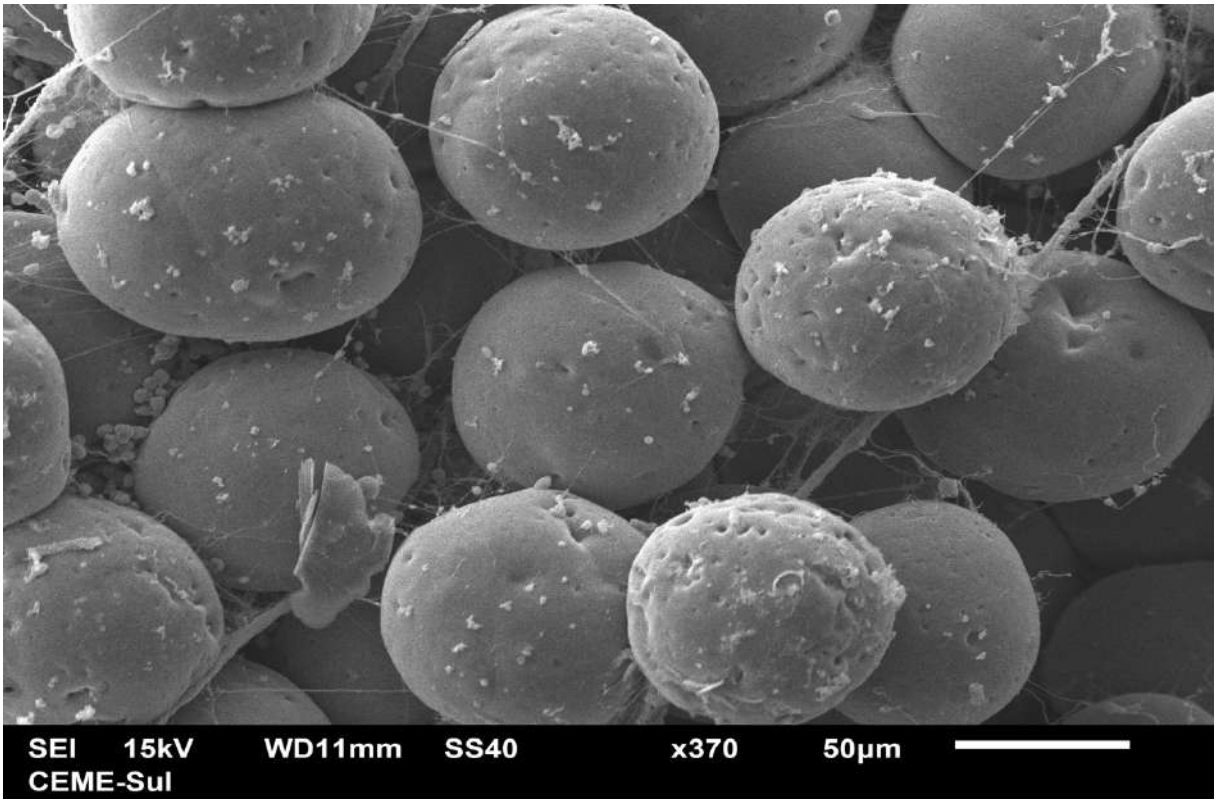


Figura 84 – Detalhe dos adipócitos, sem anormalidades significativas (x 370).

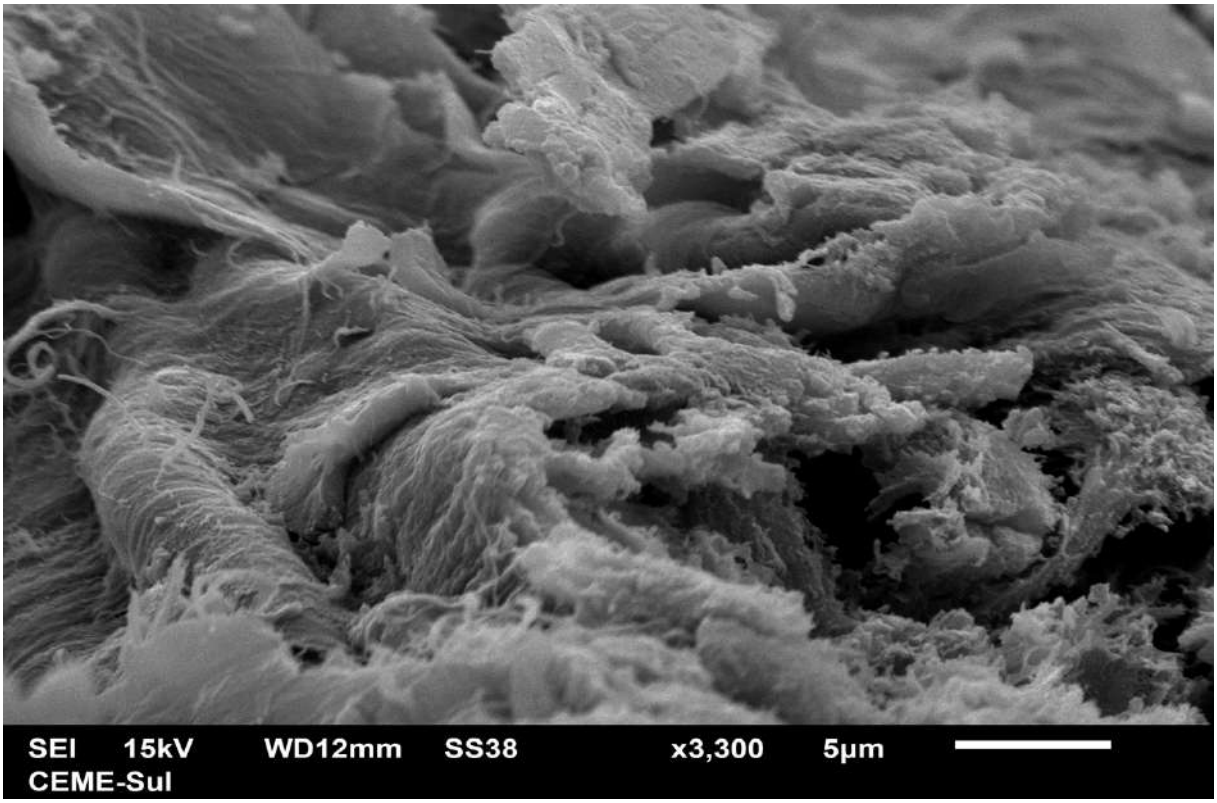


Figura 85 – Depósito fibrilar na derme média em maior aumento (x 3.300).

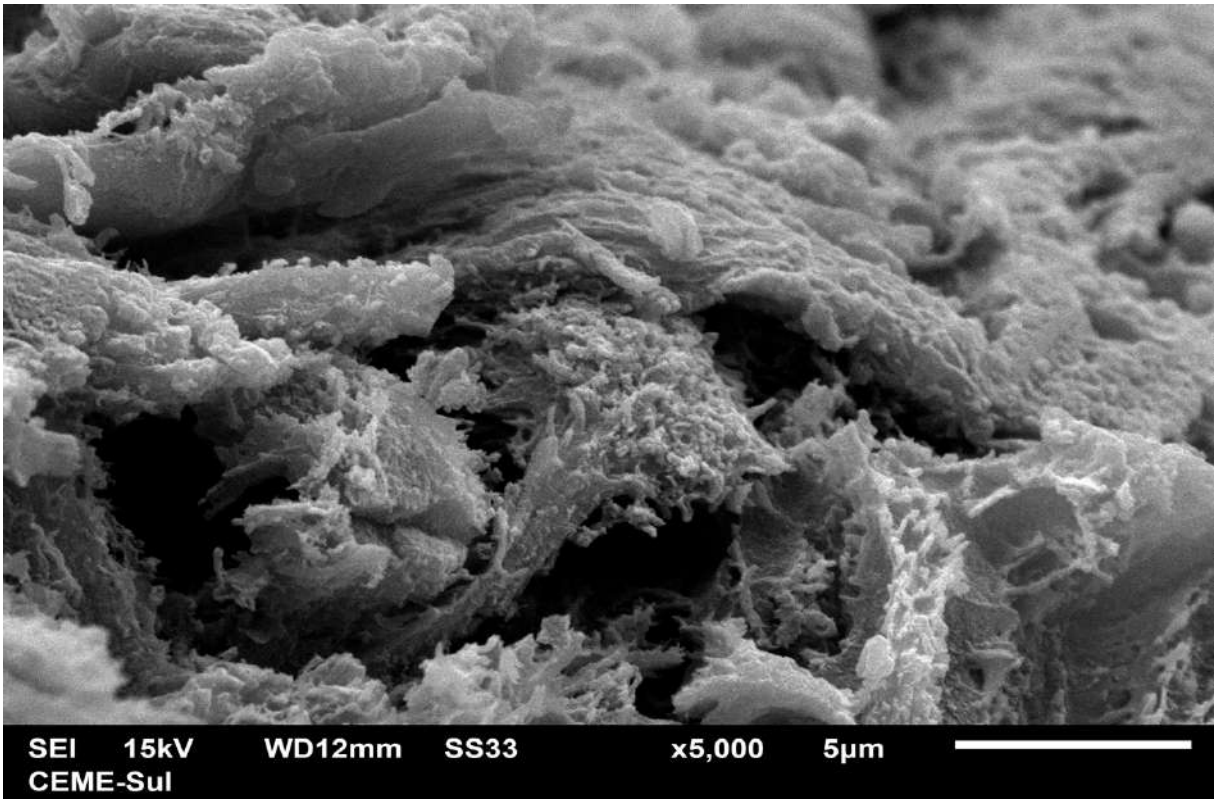


Figura 86 – Depósito fibrilar na derme média (x 5.000).

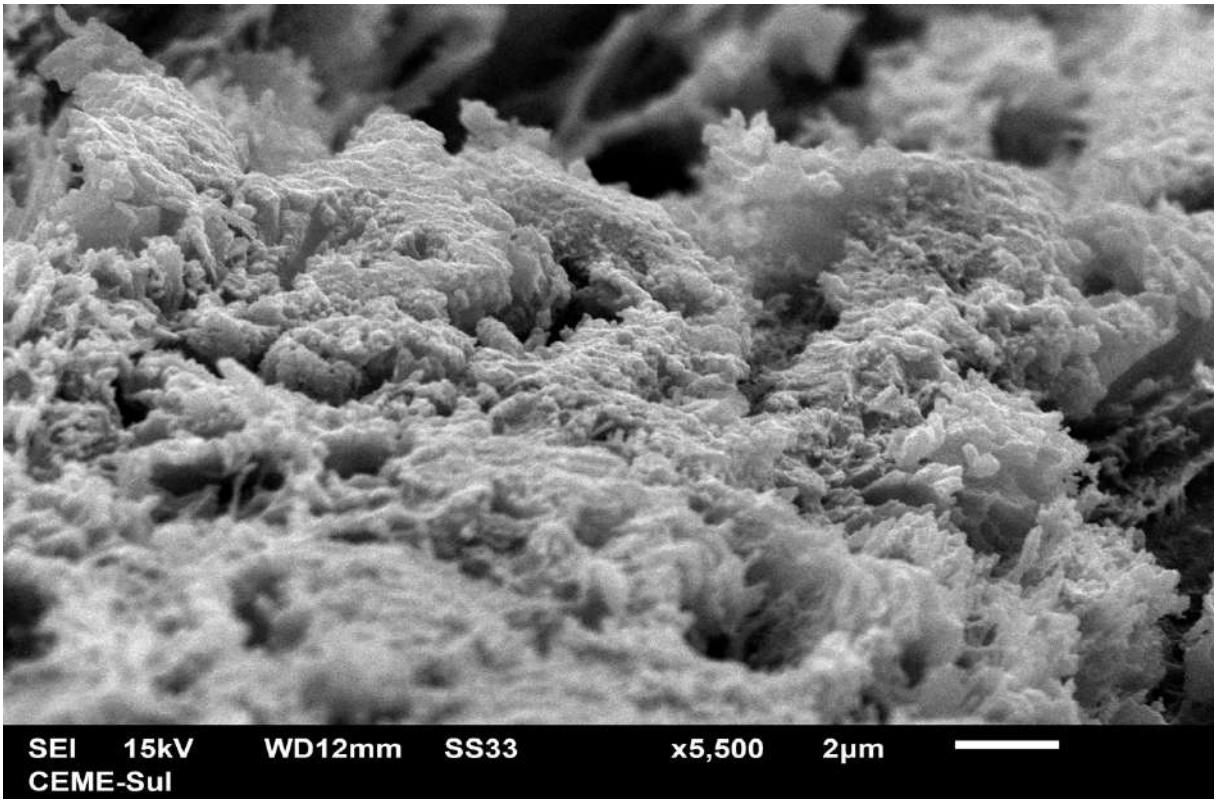


Figura 87 – Depósito de material fibrilar na derme média (x 5.500).

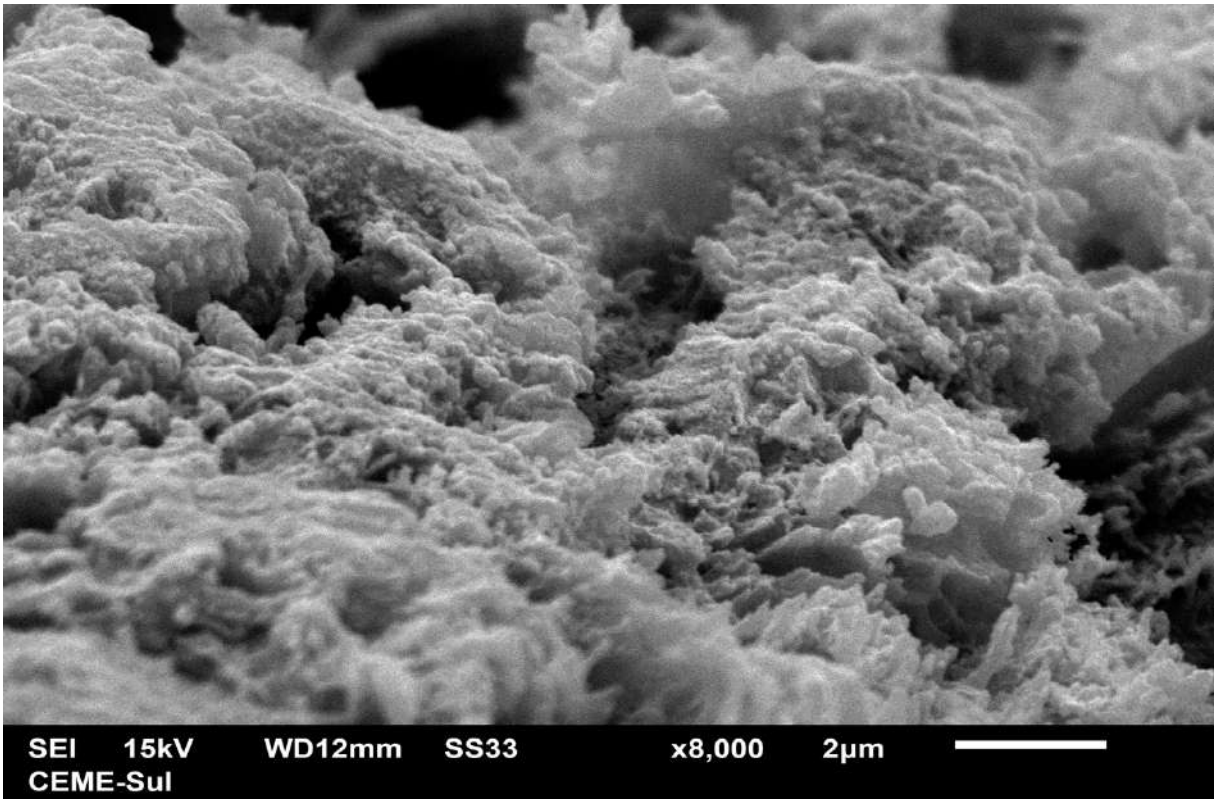


Figura 88 – Detalhe do material fibrilar na derme média (x 8.000).

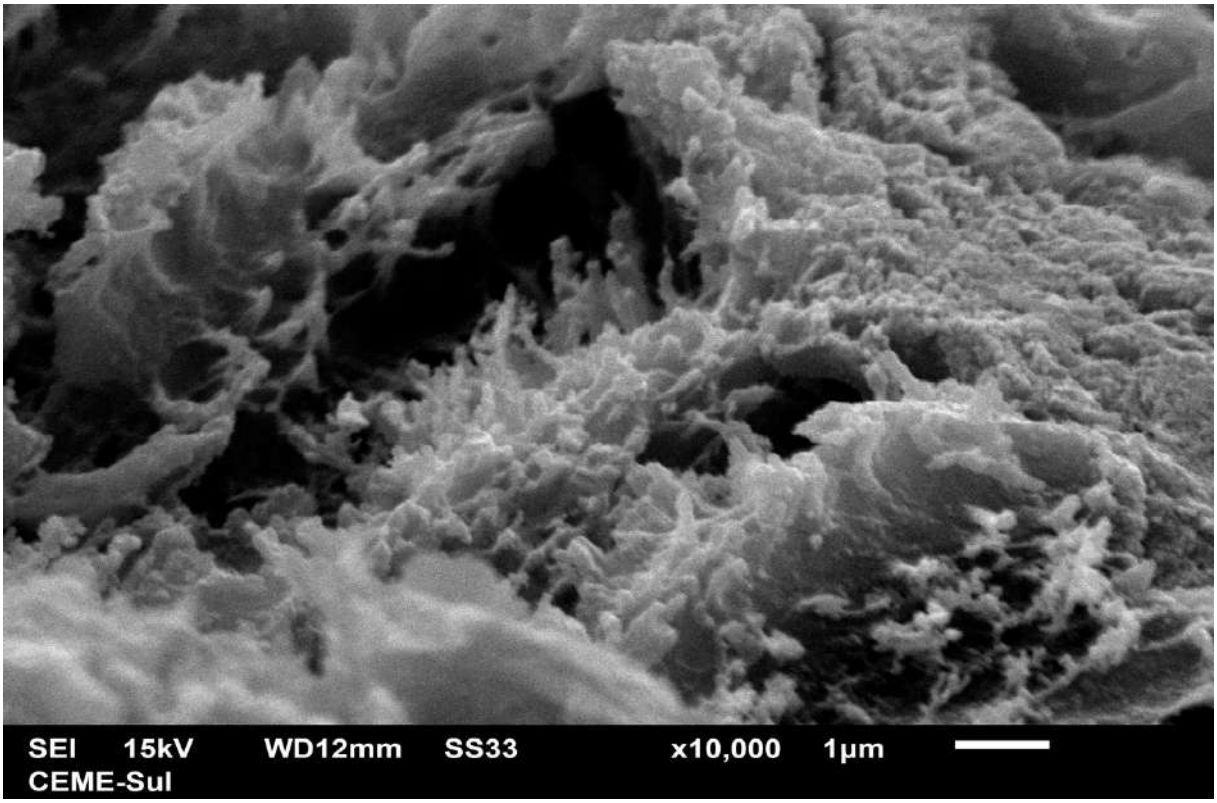


Figura 89 – Grande aumento do depósito fibrilar na derme média (x 10.000).

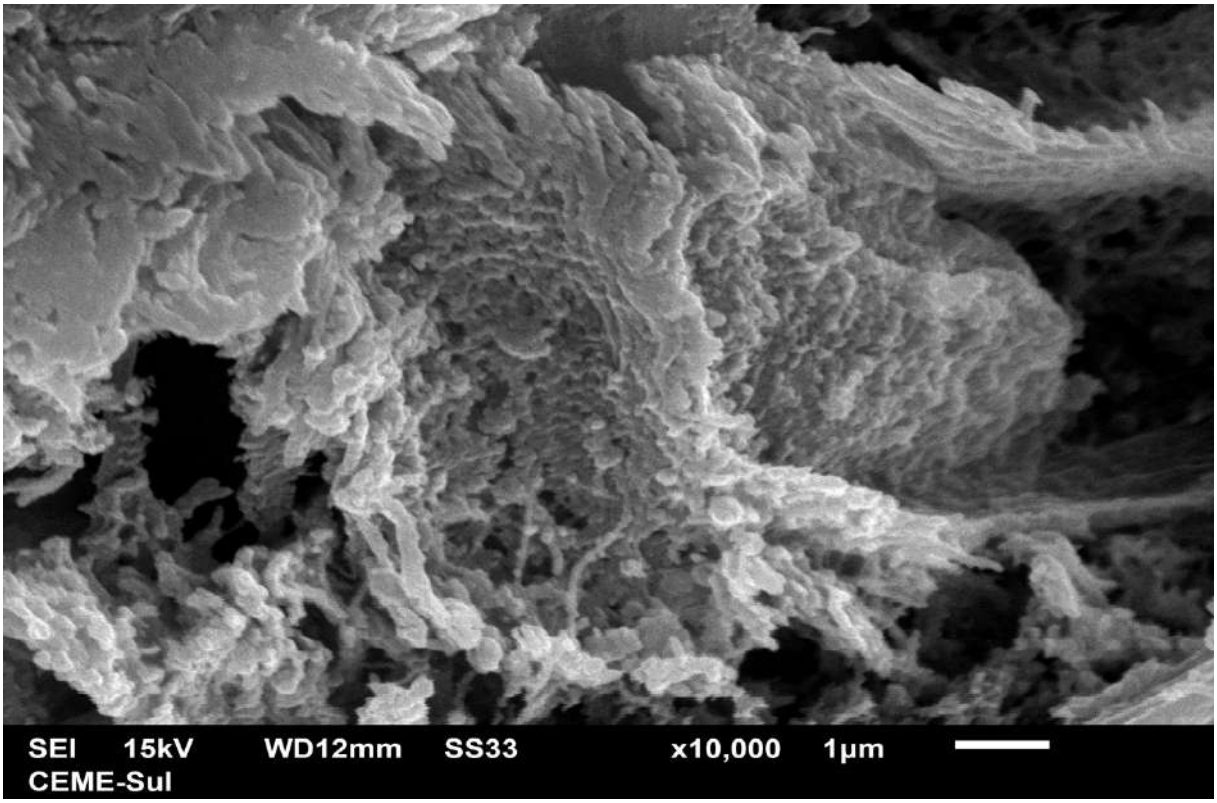


Figura 90 – Depósito fibrilar na derme média em maior aumento (x 10.000).

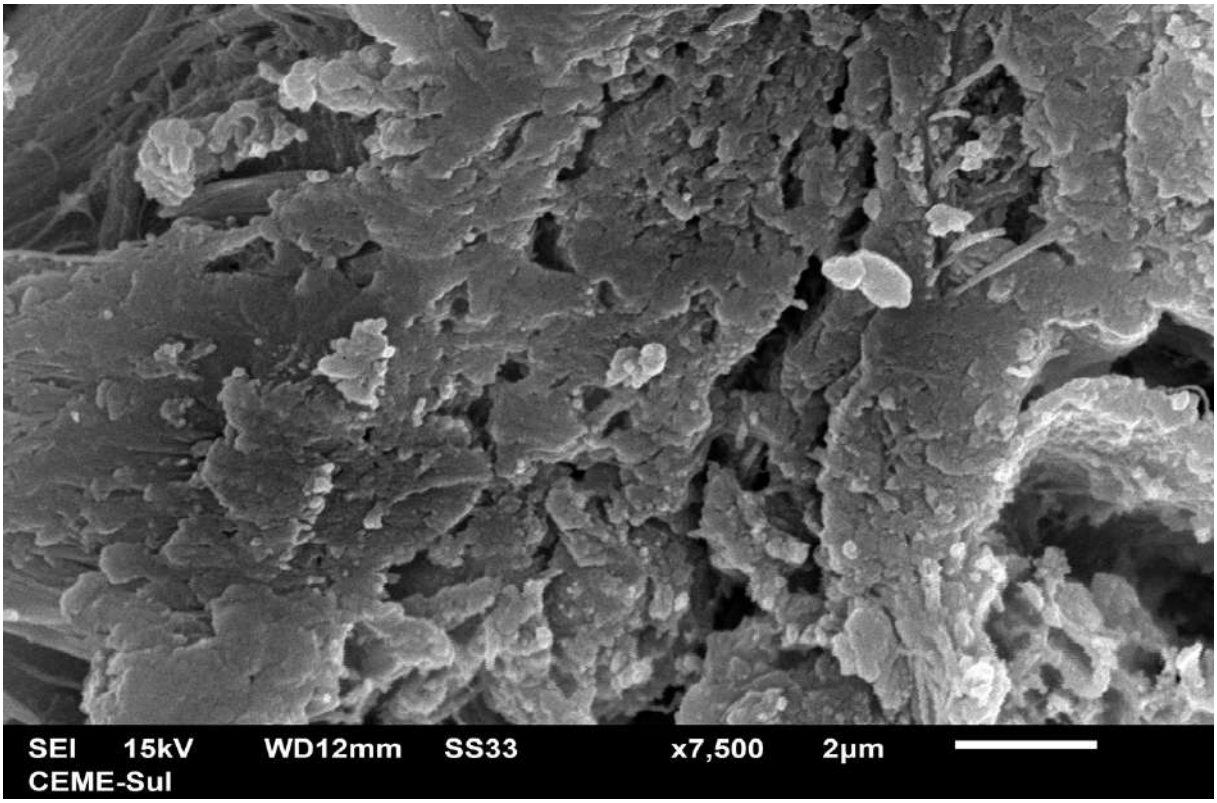


Figura 91 – Área de compactação da derme, provável depósito (x 7.500).

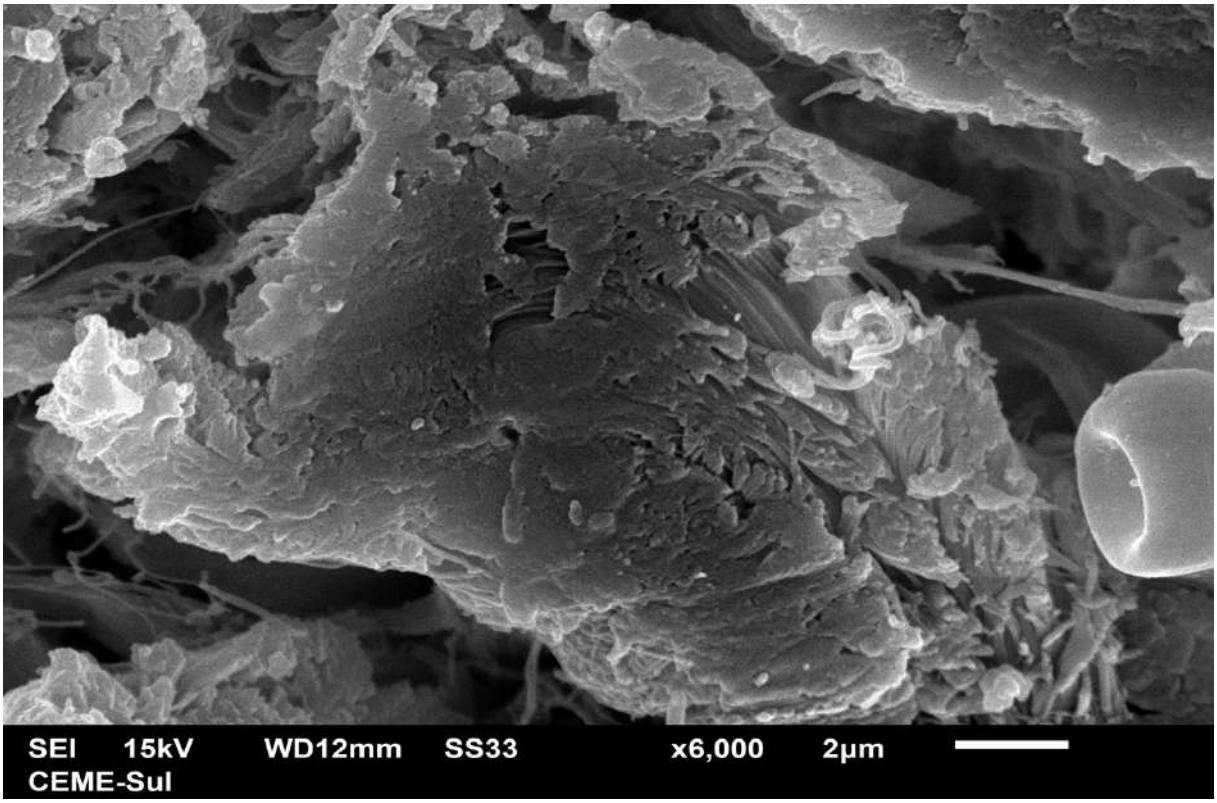


Figura 92 – Depósito envolvendo feixe de colágeno (x 6.000).

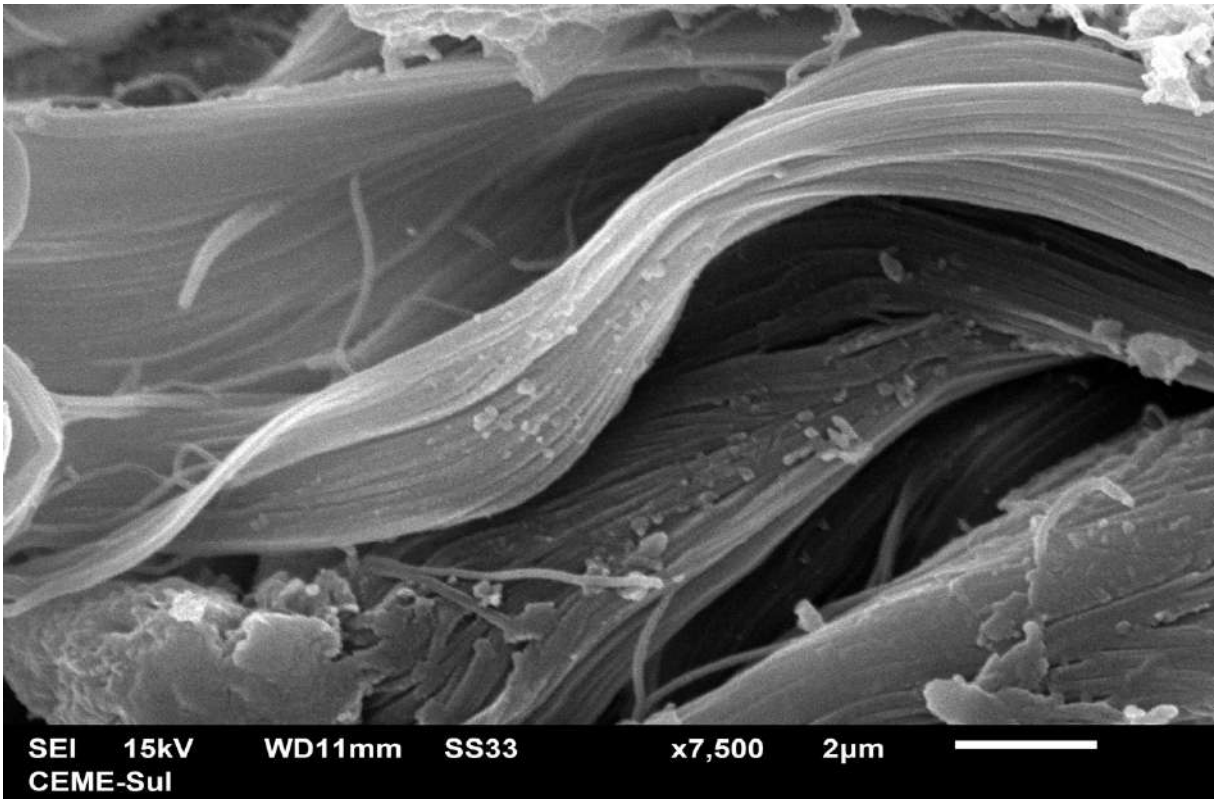


Figura 93 – Feixes colágenos normais (x 7.500).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

A presente dissertação foi composta principalmente de uma análise dos aspectos ultraestruturais bi e tri-dimensionais da pele na lipoidoproteinose, além de descrição clínica e da microscopia óptica. Apesar de não constar no objetivo inicial do estudo, foi realizado em conjunto a análise de imuno-histoquímica, com utilização do anticorpo anti-CD-34, o qual demarca bem vasos dérmicos, tendo sido positivo também no depósito ao redor da glândula sudorípara. Na descrição clínica, vimos a presença de pápulas nas regiões palpebrais (aspecto da blefarite moniliforme, característico nesta doença), também de alterações na região cervical posterior; além disso placas xantomatosas também foram evidenciadas no palato. Em relação a microscopia óptica, corroborado com o descrito na literatura, demonstraram-se depósitos eosinofílicos na derme na coloração com hematoxilina-eosina, mais intensos na derme papilar, observando também ao redor das glândulas anexas nas imagens em maior aumento, que foram melhor documentados nos estudos com coloração específica, que demonstrou sua positividade ao ácido periódico de Schiff. Nossos achados de microscopia eletrônica de transmissão foram extensamente descritos, e evidenciaram a deposição de material fibrilar entre os feixes e fibras de colágeno e ao redor de fibras elásticas, aspecto este confirmado pelas imagens documentadas através da microscopia eletrônica de varredura, técnica que demonstrou compactação importante da derme papilar, de forma semelhante à microscopia óptica e mostrou também depósitos fibrilares dérmicos, similares a microscopia eletrônica de transmissão. A análise bi-dimensional com a eletrônica de transmissão também demonstrou a presença do material fibrilar dentro de fibroblastos, sugerindo síntese defectiva de material da matriz extra-celular.

Podemos citar, como limitações do presente estudo, a análise de um caso apenas e, com raros relatos de tais aspectos na literatura através destas técnicas, o que dificulta extrapolar a validade externa destes resultados a todos os acometidos por esta doença. A continuidade da análise com outros segmentos cutâneos, e com outros pacientes, pode melhorar a generalização destes resultados.

10. ANEXOS

10.1. ANEXO A – ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO EM ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA, DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

Aspectos Ultraestruturais da Pele na Lipoidoproteinose (Doença de Urbach-Wiethe)

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Aspectos Ultraestruturais da Pele na Lipoidoproteinose (Doença de Urbach-Wiethe)
Short Title:	Ultraestrutura Lipoidoproteinose
Article Type:	Dermopathology
Keywords:	genodermatoses; microscopia eletrônica de varredura; microscopia eletrônica de transmissão; lipoidoproteinose
Corresponding Author:	Hiram de Almeida Jr, Ph.D. Federal University of Pelotas Pelotas, RS BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Federal University of Pelotas
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Hiram de Almeida Jr, Ph.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Hiram de Almeida Jr, Ph.D.
	Raphael Goveia Rodeghiero, Dr.
	Patricia Naomi Ando Suzuki, Dr.
	Marilia Marufuji Ogawa, Dr., PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	A lipoidoproteinose é rara doença autossômica recessiva, caracterizada por depósitos hialinos de material PAS positivo nos tecidos, devido a mutações no gene ECM1. Examinamos ultraestruturalmente um caso de um criança de 6 anos. Na microscopia óptica foram identificados depósitos hialinos, PAS-positivos, os quais foram mais intensos na derme papilar. Na microscopia eletrônica de varredura da derme demonstrou-se intensa compactação da derme papilar e depósitos fibrilares na derme média. Na microscopia eletrônica de transmissão fica evidente o depósito dérmico de material fibrilar, formando agrupamentos, aderidos a fibras elásticas e feixes colágenos, o qual é visto também no citoplasma dos fibroblastos.
Suggested Reviewers:	
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	**Response**

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Title Page (with Author Details)

Aspectos Ultraestruturais da Pele na Lipoidoproteinose (Doença de Urbach-Wiethe)

Hiram Larangeira de Almeida Jr, Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas , Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Pelotas

Raphael Goveia Rodeghiero, Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas

Patrícia Naomi Ando Suzuki , Departamento de Dermatologia – Universidade Federal da São Paulo

Marília Marufuji Ogawa, Departamento de Dermatologia – Universidade Federal da São Paulo

Palavras-chave- dermatopatologia; microscopia eletrônica; genodermatoses

Contagem de Palavras – 847

Number of figures – 5

Number of tables – 0

Sem conflitos de interesse

Sem Financiamento

Endereço – Hiram de Almeida Jr,Universidade Católica de Pelotas, Rua Gonçalves Chaves 373 , Pelotas , Brazil, hiramalmeidajr@hotmail.com , phone 55-53-981032015

Manuscript (without Author Details) Click here to view linked References

Aspectos Ultraestruturais da Pele na Lipoidoproteinose (Doença de Urbach-Wiethe)

INTRODUÇÃO

A lipoidoproteinose (OMIM 247100), também chamada de doença de Urbach-Wiethe, ou *hyalinosis cutis et mucosae*, é uma genodermatose rara, de caráter autossômico recessivo, apresentando expressão variada, podendo comprometer múltiplos sistemas, como as mucosas e órgãos internos, apresentando importante acometimento cutâneo [1].

Sua ocorrência se deve a mutações do gene *extracellular matrix protein 1* (ECM1). [2,3] O acometimento cutâneo é caracterizado por um depósito de material hialino na derme papilar, com reação positiva ao ácido periódico de Schiff (PAS) .

No seu quadro clínico clássico, de curso crônico e benigno, os pacientes exibem sinais e sintomas desde a infância, apresentando rouquidão e dificuldade na fonação (por acometimento da laringe), seguida de fragilidade cutânea e lesões varioliformes. Ocorre também acometimento neurológico por presença de calcificações no sistema nervoso central, sendo o envolvimento das amígdalas considerado um sinal patognomônico.

Esta doença, apesar cursar de forma benigna na maioria dos indivíduos, não apresenta tratamento definitivo, sendo este realizado por abordagens sintomáticas nos pacientes acometidos.

Examinamos um menino de 6 anos de idade, caucasiano, acompanhado desde o pré-natal por mielomeningocele, foi encaminhado ao departamento de Dermatologia devido a achados compatíveis com lipoidoproteinose em uma tomografia craniana de controle.

O paciente apresentou choro baixo desde o nascimento e rouquidão ao aprender a falar, com piora gradativa nos últimos anos. Ao exame dermatológico, notava-se espessamento cutâneo generalizado e aspecto fotoenvelhecido na face. Na fronte, faces laterais do pescoço, dorso, cotovelos e joelhos identificaram-se placas micropapulosas

xantomatosas de brilho céreo. Apresentava na fronte cicatrizes acneiformes atróficas confluentes.. Nos bordos palpebrais era possível observar numerosas pápulas diminutas enfileiradas ao longo de suas margens sem rarefação ciliar, a chamada blefarite moniliforme. Na cavidade oral encontramos língua de superfície irregularmente despapilada, frênulo curto e placas brilhantes ora esbranquiçadas, por vezes xantomatosas, nas porções centrais do palato (figura 1), língua e no assoalho da boca.

Foi realizada biópsia cutânea por punch da região cervical , a qual foi processada para microscopia óptica (MO), com coloração por HE e PAS, um pequeno fragmento foi desidratado, para a derme ser examinada com microscopia eletrônica de varredura (MEV), outro fragmento foi embebido em resina para realização de cortes ultrafinos da derme reticular, para ser examinado com microscopia eletrônica de transmissão (MET).

RESULTADOS

A MO em pequeno aumento demonstrou homogeneização da derme papilar (Figura 2a), com outras magnificações percebe-se a intensa hialinização da derme papilar, com vasos ectásicos (Figura 2b), ocorrendo também em glândulas sudoríparas (Figura 2c), esse depósito dérmico é corado pelo PAS (Figura 2d) sendo diastase resistente.

A MEV demonstra em pequenos aumentos, de forma semelhante à MO, compactação da derme papilar (Figura 3a), a qual fica bem evidente em grandes aumentos (Figura 3b). O exame da derme reticular identifica depósitos fibrilares impedindo a visualização dos feixes de colágeno (Figuras 3c e d).

A MET demonstra em pequenos aumentos o depósito de material fibrilar entre os feixes colágenos (Figura 4a) e entre as fibras colágenas (Figura 4b), as quais apresentam sua morfologia normal. Esse depósito é visto também aderido a fibras elásticas (Figura 4c) e em quantidades maiores em alguns campos examinados deslocando as fibras colágenas (Figura 4d). Estruturas celulares foram também visualizadas e apresentam o citoplasma preenchido pelo material fibrilar (Figuras 5a e 5b). Com grandes aumentos (50.000 vezes) a estrutura microfibrilar dos depósitos fica bem evidente (Figuras 5c e 5d).

DISCUSSÃO

Os achados clínicos e de microscopia óptica do caso aqui investigado se sobrepõem aos relatados na literatura, sendo bem característica a alteração vista na derme papilar.

Não encontramos relatos com uso da MEV nessa enfermidade, já que essa técnica é raramente utilizada para investigar a derme. Encontramos achados semelhantes à MO na derme papilar , a qual apresenta intensa compactação na imagem tridimensional. Na derme média, os componentes normais, os feixes colágenos, estão cobertos por depósito fibrilar, com essa técnica eles aparecem normalmente como filamentos agrupados, formando os feixes, que tem aspecto de cordões.

Na MET vários autores já relataram o depósito de material filamentar, sendo nossos achados semelhantes aos de Hashimoto et al, que descreveram filamentos curvados ou anastomosados (formando um aspecto reticular) [4]; esses filamentos também foram vistos dentro de células, sugerindo uma possível fonte de sua origem, como no caso aqui investigado. Alguns autores descreveram os depósitos como granulares.[5,6]

Estudos bioquímicos sugerem natureza não-colagênica dos depósitos, em acordo com nossos achados, já que o colágeno encontra-se normal, o que fala contra em defeito genético na sua produção, e os depósitos diferirem morfologicamente desse componente dérmico.[5]

Duplicação de membrana basal epidérmica e vascular também já foram relatadas, como não evidenciamos essas estruturas nos nossos cortes, não temos como fazer comparação com esses achados.[7,8]

A função exata da proteína mutada ECM1 na lipoidoproteinose não é bem conhecida[3], ela é considerada uma glicoproteína da matriz extra-celular.[9] Ela interage com várias estruturas dérmicas, havendo relatos inclusive de alteração dérmica vascular na doença, porém é difícil descartar que possam ser eventos secundários.[10]

Existem 4 variantes da ECM1 [2] o que torna ainda mais difícil a correlação das mutações com os fenótipos e ainda mais com as alterações ultraestruturais, já que são poucos os relatos com microscopia eletrônica, sendo possível não só uma certa variabilidade fenotípica, mas também da morfologia ultraestrutural dos depósitos, e com a investigação de mais casos seria possível no futuro fazer essas correlações.

Legendas

Figura 1 – Aspecto Clínico - Placas xantomatosas no palato.

Figura 2 – Microscopia óptica- a. depósito eosinofílico na derme papilar (hematoxilina e eosina x150).. b. detalhe da derme papilar com homogeneização importante e ectasia vascular (hematoxilina e eosina x400). c. discreto depósito em glândula sudorípara (hematoxilina e eosina x400). d. coloração PAS demonstrando positividade diastase resistente na derme papilar (Ácido periódico de Schiff x400).

Figura 3 – Microscopia eletrônica de varredura- a. pequeno aumento demonstrando homogeneização da derme papilar (setas) (x180). b. detalhe da derme papilar com compactação importante (x550). c. e d. depósito fibrilar na derme média (setas) (x5.000 e 10.000).

Figura 4 - Microscopia eletrônica de transmissão - depósito de material fibrilar (setas) entre feixes colágenos (col) (x 15.000) . b. depósito fibrilar entre fibras colágenas (setas) (x 25.000). c. depósito fibrilar ao redor de fibra elástica (FE) (x 30.000). d. área com deposição importante do material fibrilar com deslocamento das fibras colágenas (x 25.000).

Figura 5 - Microscopia eletrônica de transmissão - a e b . presença da material fibrilar dentro de estruturas celulares (x 25.000 e x 40.000) . c e d – grandes aumentos com detalhe da natureza fibrilar dos depósitos (x 50.000 e x 50.000).

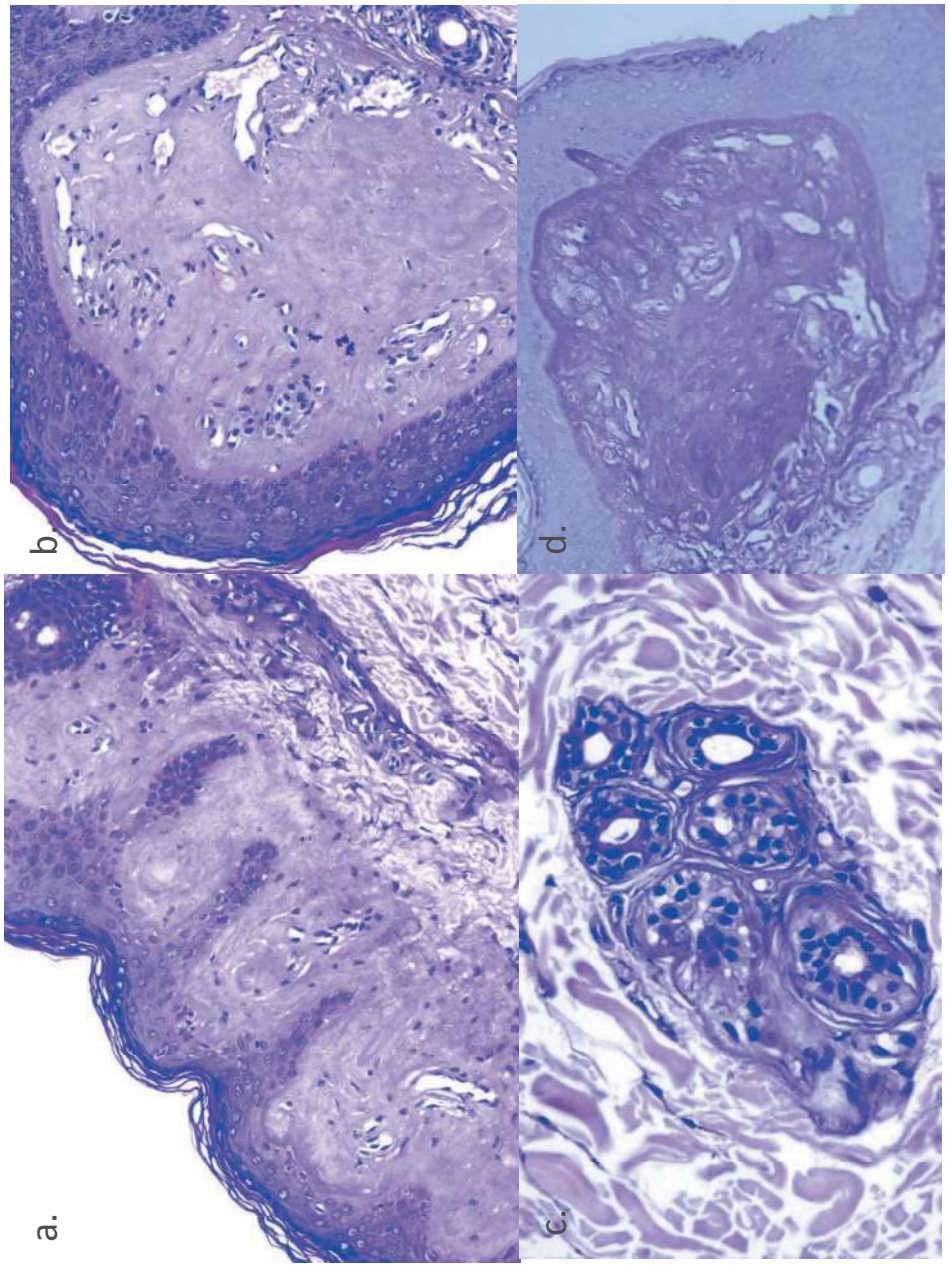
Referências

1. Lima LR, Mulinari-Brenner FA, Manfrinato LC ,Dal Pizol AS, Zuñeda Serafini S, Fillus Neto J. Lipoidoproteinose: relato de dois casos. An Bras Dermatol 2003; 78: 723-727.
2. Ludew D, Wertheim-Tysarowska K, Budnik K, Grabarczyk A, Kowalewski C, Kapińska-Mrowiecka M. Lipoid proteinosis: a first report of mutation Val10Gly in the signal peptide of the ECM1 gene. Postepy Dermatol Alergol 2018;35:208-211.

3. Rey LK, Kohlhase J, Möllenhoff K, Dekomien G, Epplen JT, Hoffjan S. A Novel ECM1 Splice Site Mutation in Lipoid Proteinosis: Case Report plus Review of the Literature. Mol Syndromol. 2016 ;7:26-31.
4. Hashimoto K, Su WP, Wang PW, Eto H. Late onset hyalinosis cutis et mucosae. J Dermatol 2000; 27:425-33.
5. Fleischmajer R, Krieg T, Dziadek M, Altchek D, Timpl R. Ultrastructure and composition of connective tissue in hyalinosis cutis et mucosae skin. J Invest Dermatol 1984;82:252-8.
6. Fabrizi G, Porfiri B, Borgioli M, Serri F. Urbach-Wiethe Disease. Light and Electron Microscopic Study. J Cutan Pathol 1980; 7: 8–20.
7. Mirancea N, Hausser I, Metze D, Stark HJ, Boukamp P, Breitkreutz D. Junctional basement membrane anomalies of skin and mucosa in lipoid proteinosis (hyalinosis cutis et mucosae). J Dermatol Sci. 2007;45:175-85.
8. Moy LS, Moy RL, Matsuoka LY, Ohta A, Uitto J. Lipoid proteinosis: ultrastructural and biochemical studies. J Am Acad Dermatol 1987;16:1193-201.
9. Chan I, Liu L, Hamada T, Sethuraman G, McGrath JA. The molecular basis of lipoid proteinosis: mutations in extracellular matrix protein 1. Exp Dermatol. 2007;16:881-90.
10. Kowalewski C, Kozłowska A, Chan I, et al. Three-dimensional imaging reveals major changes in skin microvasculature in lipoid proteinosis and lichen sclerosus. J Dermatol Sci. 2005;38:215-24.

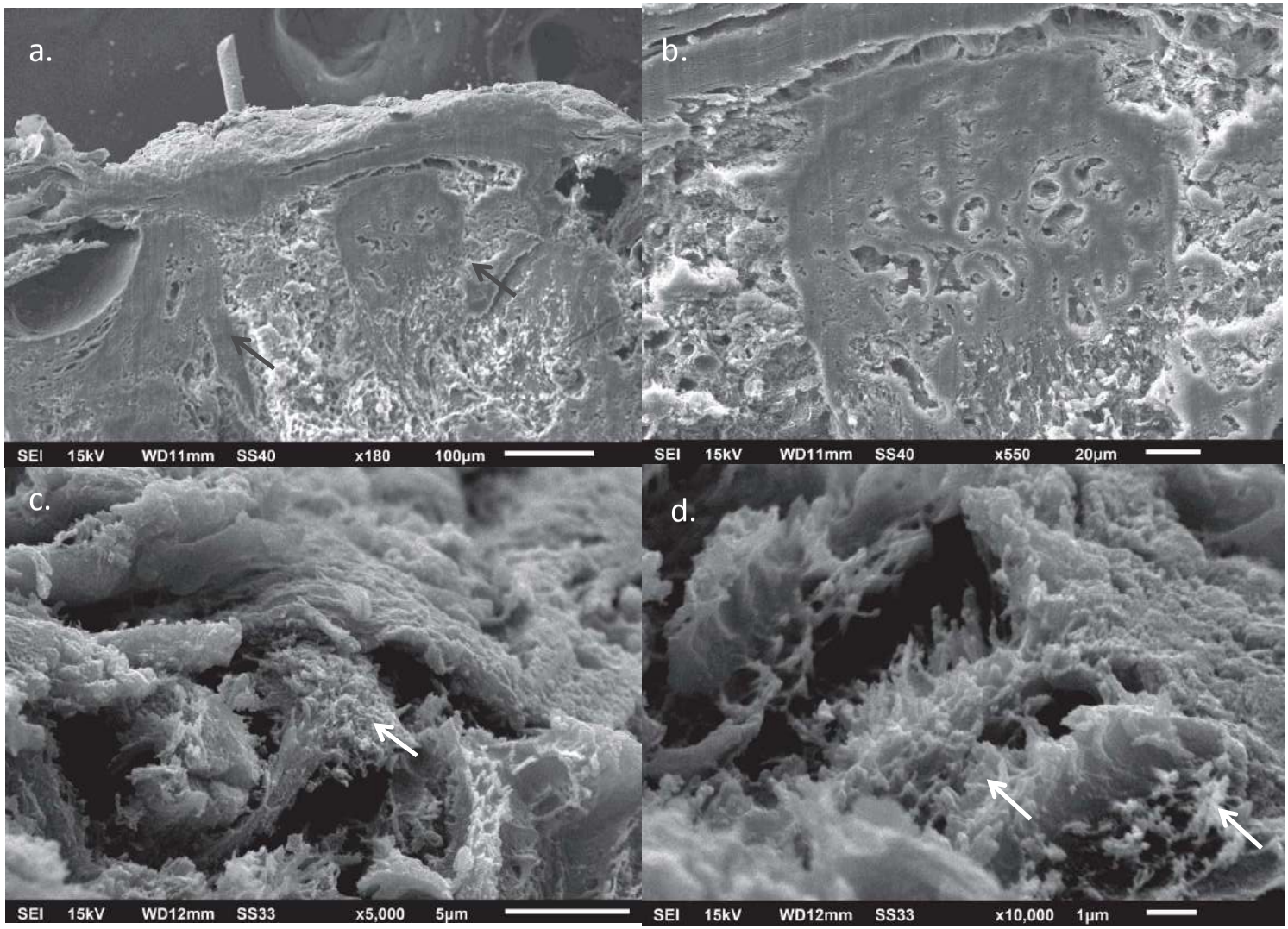
Figure

Click here to access/download;Figure;renamed_c2347.pptx


b.
d.
a.
c.

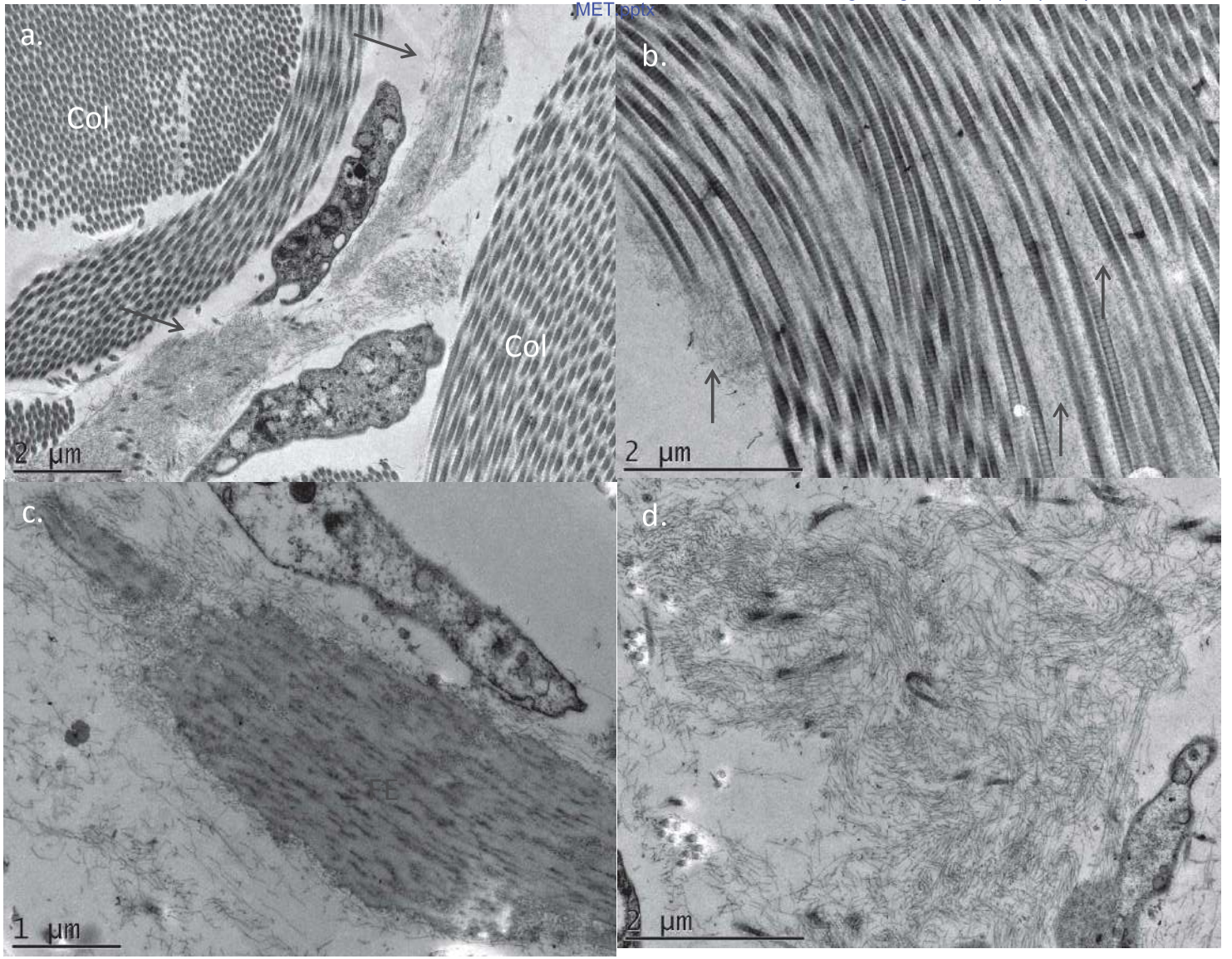
Figure

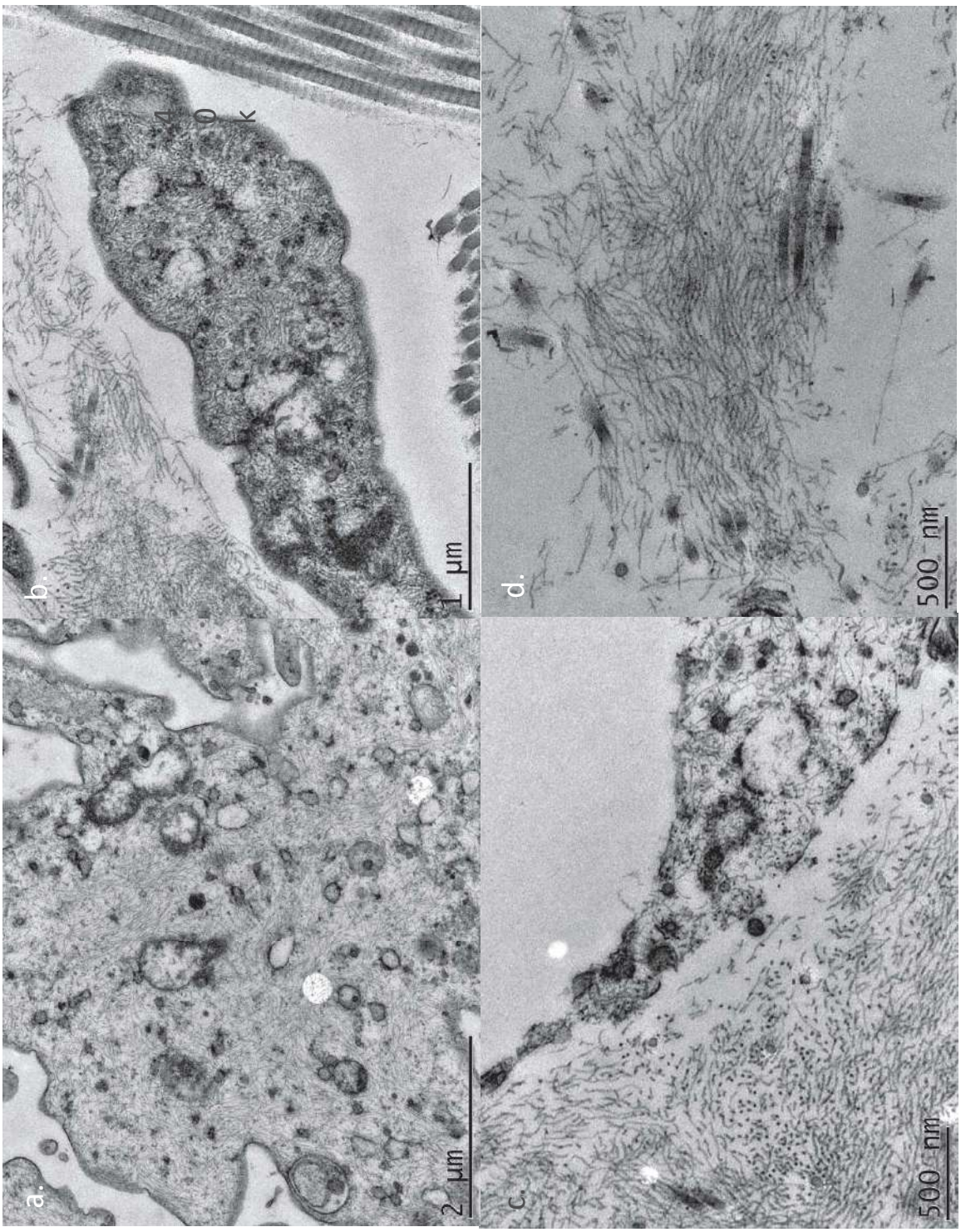
Click here to access/download;Figure;figures for paper lipoidoproteinose MEV.pptx



Figure

Click here to access/download;Figure;figures for paper lipoidoproteinose MET.pptx




a.
2 µm
b.
1 µm
40 K
c.
500 nm
d.
500 nm