

PATRÍCIA ÉRICA CHRISTOFOLETTI DALDON

***LÚPUS ERITEMATOSO HIPERTRÓFICO:
ESTUDO CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICO DE 14
PACIENTES***

CAMPINAS

2003

PATRÍCIA ÉRICA CHRISTOFOLETTI DALDON

***LÚPUS ERITEMATOSO HIPERTRÓFICO:
ESTUDO CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICO DE 14
PACIENTES***

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROF. DR. ELEMIR MACEDO DE SOUZA

CAMPINAS

2003

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

D174I	Daldon, Patrícia Érica Christofolletti Lúpus eritematoso hipertrófico: estudo clínico- histopatológico de 14 pacientes / Patrícia Érica Christofolletti Daldon. Campinas, SP : [s.n.], 2003. Orientador : Elemir Macedo de Souza Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. *Ceratoacantoma. 2. *Carcinoma espinocelular. I. Elemir Macedo de Souza. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	--

Banca Examinadora da Tese de DOUTORADO
--

Orientador:

Prof. Dr. Elemir Macedo de Souza

Membros:

1. Prof. Dr. Elemir Macedo de Souza _____
2. Prof^a . Dr^a . Mírian Nacagami Sotto_____
3. Prof^a . Dr^a . Mariângela E. Alencar Marques _____
4. Prof^a . Dr^a . Maria Letícia Cintra_____
5. Prof. Dr. Paulo Eduardo F. Neves Velho _____

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração de
Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas

Data: / /

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Enrica e
Washington, e à minha irmã
Karla, com carinho e gratidão.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Elemir Macedo de Souza, por sua inestimável contribuição à minha formação, pela convivência enriquecedora e pela confiança a mim atribuída;

À Prof.^a Dr.^a Maria Letícia Cintra, por seus valiosos ensinamentos, por sua generosidade e solicitude em todos os momentos;

Ao Prof. Dr. Konradin Metze, pela gentileza em permitir a confecção das lâminas histológicas no Laboratório de Anatomia Patológica Especializado-LAPE;

A todos os pacientes do ambulatório de colagenoses, pela colaboração e confiança;

Aos cordiais funcionários do Departamento de Anatomia Patológica e do LAPE, pela ajuda na seleção dos blocos de parafina e no preparo das lâminas histológicas;

A Adílson Abílio Piazza e a Rogério Paes, pelo auxílio na digitalização das imagens;

Às funcionárias da Biblioteca/FCM/UNICAMP, sempre prestativas no serviço de comutação bibliográfica;

A Cleide Moreira Silva e Helymar da Costa Machado pela revisão dos resultados à luz do conhecimento estatístico;

Ao Dr. Andrelou Fralete Ayres Vallarelli, pela conversão das imagens em cromo em negativos;

A todos os residentes do Serviço de Dermatologia-UNICAMP, do presente e do passado, pelas anotações nas fichas dos pacientes do ambulatório de colagenoses;

Às irmãs Ana e Tânia, a todos os familiares e amigos, pela paciência e atenção;

À Dr.^a Isabel Cristina dos Santos Brayner e à Dr.^a Gabriela Côrrea Teracine Bavaresco, pela amizade sincera e apoio;

À pequena Peanut, amiguinha de sempre;

A Deus, que ilumina nossos passos.

*O meu olhar é nítido como um girassol.
Tenho o costume de andar pelas estradas
Olhando para a direita e para a esquerda
E de vez em quando olhando para trás...
E o que vejo a cada momento
É aquilo que nunca antes eu tinha visto...
(ALBERTO CAIEIRO)*

SUMÁRIO

	<i>PÁG</i>
	.
RESUMO	<i>xiv</i>
.....	
ABSTRACT	<i>xvi</i>
.....	
1- INTRODUÇÃO	18
.....	
1.1- Lúpus eritematoso hipertrófico.....	19
1.2- O fenômeno de eliminação transepidérmica.....	22
2- OBJETIVOS	25
.....	
2.1- Objetivos Gerais.....	26
2.2- Objetivos Específicos.....	26
3- MATERIAL E MÉTODOS	27
.....	
3.1- Amostragem.....	28
3.2- Coleta de dados.....	28

3.2.1- Quadro	28
Clínico.....	
3.2.2- Exames	28
Laboratoriais.....	
3.2.3- Avaliação	29
histopatológica.....	
3.2.4- Imunofluorescência direta	31
(IFD).....	
3.3- Análise	32
Estatística.....	
4-	33
RESULTADOS	
.....	
4.1- Aspectos	34
Gerais.....	
4.1.1-	34
Sexo.....	
4.1.2-	34
Raça.....	
4.1.3- Idade na primeira	34
consulta.....	
4.1.4- Tempo de	34
história.....	
4.1.5- Idade ao início da	34
doença.....	
4.1.6- Tempo de	34
seguimento.....	
4.2- Aspectos	34
clínicos.....	

4.2.1- Morfologia e distribuição das lesões.....	34
4.2.2- Localização das lesões.....	38
4.2.3- Fotossensibilidade.....	39
4.2.4- Doenças associadas.....	39
4.3- Exames Laboratoriais.....	40
4.3.1- Hemograma.....	40
4.3.2- Velocidade de hemossedimentação.....	40
4.3.3- Células LE.....	40
4.3.4- Níveis séricos de complemento (C3 e C4).....	40
4.3.5- Urina I.....	40
4.3.6- Fator antinúcleo.....	40
4.3.7- Anti-DNA.....	41
4.3.8- Auto-anticorpos: anti-SSA/ Ro, anti-SSB/ La, anti-Sm, anti-RNP.....	41
4.4- Histopatologia.....	43

4.5- Imunofluorescência	53
direta.....	
5-	55
DISCUSSÃO.....	
.....	
6-	69
CONCLUSÕES.....	
.....	
7- REFERÊNCIAS	71
BIBLIOGRÁFICAS.....	
8-	82
ANEXO.....	
.....	

LISTA DE ABREVIATURAS

CEC	Carcinoma espinocelular
HE	Hematoxilina-eosina
IFD	Imunofluorescência direta
LE	Lúpus eritematoso
LECC	Lúpus eritematoso crônico cutâneo
LEH	Lúpus eritematoso hipertrófico
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
QA	Queratoacantoma
WVG	Weigert-van Gieson

LISTA DE FIGURAS

	<i>PÁ G.</i>
FIGURA 1A- Várias lesões eritêmato- verrucosas na face e cicatrizes cribriformes na região peribucal (Paciente n° 1)	36
FIGURA 1B- Lesões eritêmato-hipocrômicas, em placas, com superfície verrucosa, na face (Paciente n° 4).....	36
FIGURA 1C- Lesão verrucosa, com porção central de aspecto tumoral, vegetante, no dorso nasal sobre área eritêmato-atrófica-hipocrômica centro-facial (Paciente n° 7).....	36
FIGURA 1D- Lesão numular eritêmato- verrucosa no mento (Paciente n° 11).....	36
FIGURA 2A- Na região malar direita, estendendo-se para o dorso nasal, lesão eritêmato-hipocrômica, com áreas queratóticas e, no centro, pontos cicatriciais cribriformes (Paciente n° 9).....	37
FIGURA 2B- No dorso da mão direita, extensa placa verruco-queratótica, eritêmato-hipocrômica. Lesões eritêmato-atróficas no dorso das falanges distais e no antebraço (Paciente n° 8).....	37
FIGURA 2C- No dorso do antebraço direito, lesões em placas com bordas serpiginosas eritêmato-queratóticas, com centro eritêmato-atrófico-hipocrômico (Paciente n° 5).....	37
FIGURA 3- Hiperplasia pseudo-epiteliomatosa da epiderme, hiperqueratose do epitélio anexial, com infiltrado linfocitário subepidérmico em faixa agredindo a camada	46

	basal (HE, aumento original x 50).....	
FIGURA 4-	Epiderme hiperqueratótica acompanhada de papilomatose e acantose restrita ao epitélio infundibular. As projeções dérmicas tornam superficiais as massas de material elastótico (Weigert-van Gieson, aumento original x 100).....	46
FIGURA 5-	Espessamento da zona da membrana basal, infiltrado linfocitário liquenóide, incontinência pigmentar, vasodilatação e extravasamento de hemácias (HE, aumento original x 200).....	47
FIGURA 6A-	Infiltrado inflamatório crônico perivascular superficial, profundo e perianexial, constituindo verdadeiros manguitos (HE, aumento original x 50)	47
FIGURA 6B-	Infiltrado linfoplasmocitário agredindo a zona da membrana basal. Os queratinócitos apresentam atipias nucleares (HE, aumento original x 200).....	47
FIGURA 7-	Eosinófilos no infiltrado inflamatório (HE, aumento original x 400).....	48
FIGURA 8-	Fibras elásticas coradas em negro envolvidas por projeções epidérmicas (Weigert-van Gieson, aumento original x 100).....	48
FIGURA 9-	O material elastótico envolvido por cones epiteliais alongados (HE, aumento original x 25).....	49
FIGURA 10-	Projeções epidérmicas envolvem massas superficializadas de material amorfo elastótico. (HE e Weigert-van Gieson, aumento original x 49	49

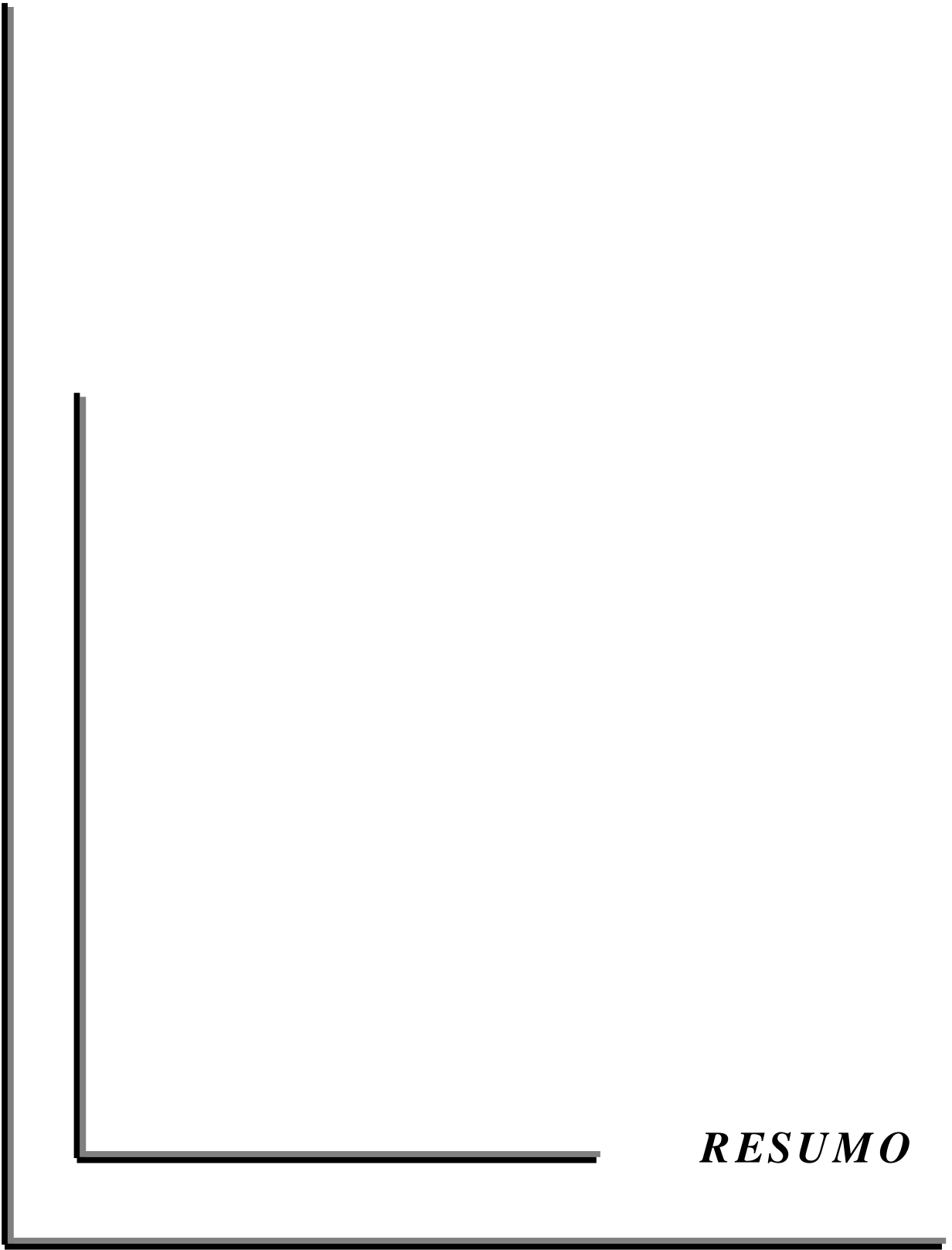
	100).....	
FIGURA 11-	Fibras elásticas (setas) entre os queratinócitos (HE, aumento original x 50 400).....	
FIGURA 12-	Fibras elásticas aprisionadas entre os queratinócitos (Weigert-van Gieson, aumento original x 50 400).....	
FIGURA 13-	Acantose com hiperqueratose e papilomatose. Deposição de colágeno novo na derme reticular média (HE, aumento original x 51 50).....	
FIGURA 14-	Acantose com hiperqueratose e fenda subepidérmica (HE, aumento original, x 51 50).....	
FIGURA 15-	Visão panorâmica de uma lesão hiperqueratótica no braço: semelhante ao queratoacantoma (HE, aumento original x 52 10).....	
FIGURA 16-	Carcinoma espinocelular moderadamente diferenciado (HE, aumento original x 52 400).....	

LISTA DE QUADROS

	<i>PÁ G.</i>
QUADRO 1- Variáveis histopatológicas.....	30
QUADRO 2- Aspectos clínicos de 14 pacientes com LEH.....	38
QUADRO 3- Localização das lesões atróficas em 14 pacientes com LEH.....	39
QUADRO 4- Localização das lesões verrucosas em 14 pacientes com LEH.....	39
QUADRO 5- Dados laboratoriais de 14 pacientes com LEH.....	42
QUADRO 6- Frequência das variáveis histopatológicas das lesões verrucosas de 14 pacientes.....	43
QUADRO 7- Resultados da IFD em 9 pacientes com LEH.....	53
QUADRO 8- Resultados da IFD em 9 pacientes com LEH - tipo de depósito.....	54
QUADRO 9- Resultados da IFD em 9 pacientes com LEH - padrão do depósito.	54

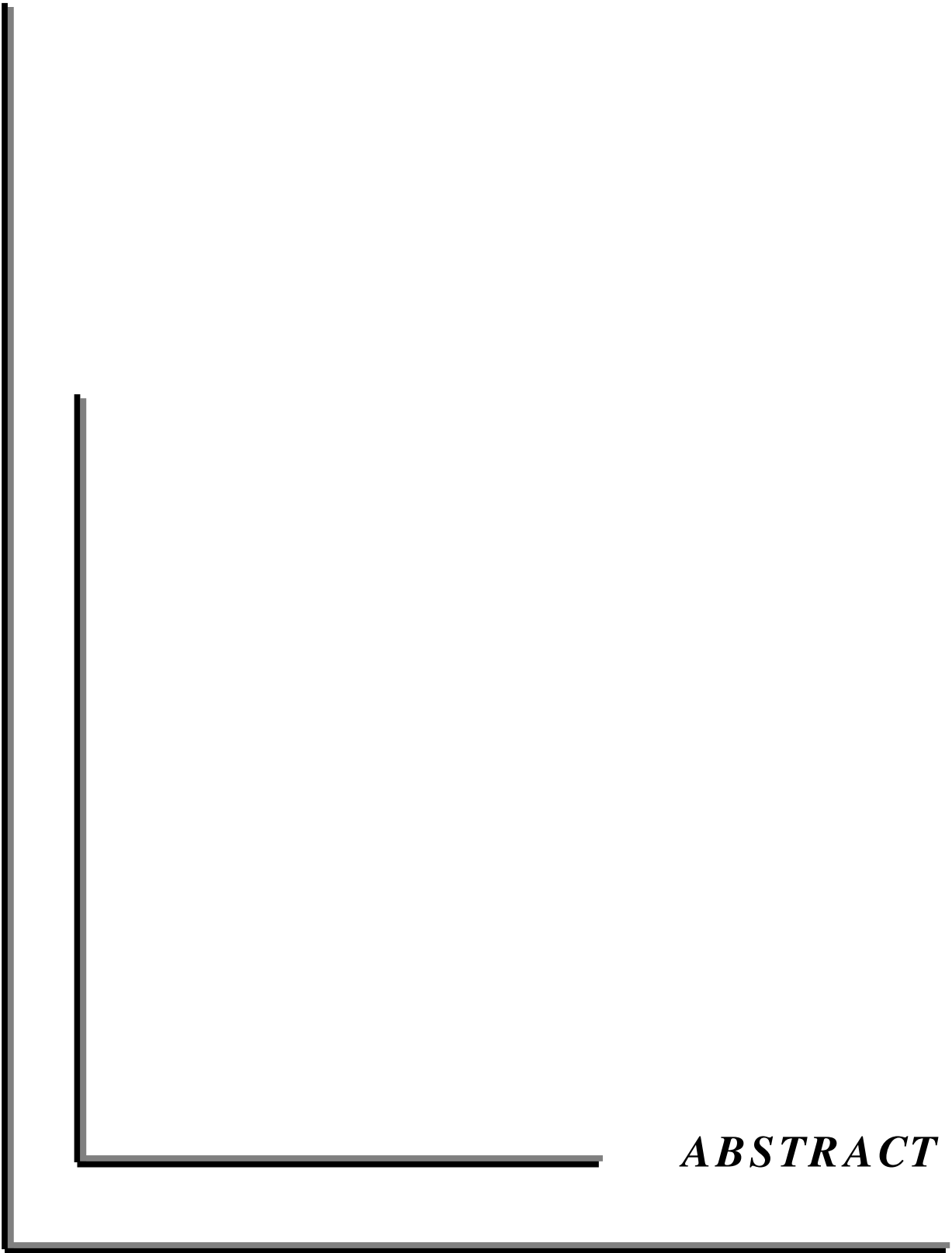
LISTA DE NOTAÇÕES

- ♀ - Sexo feminino
♂ - Sexo masculino



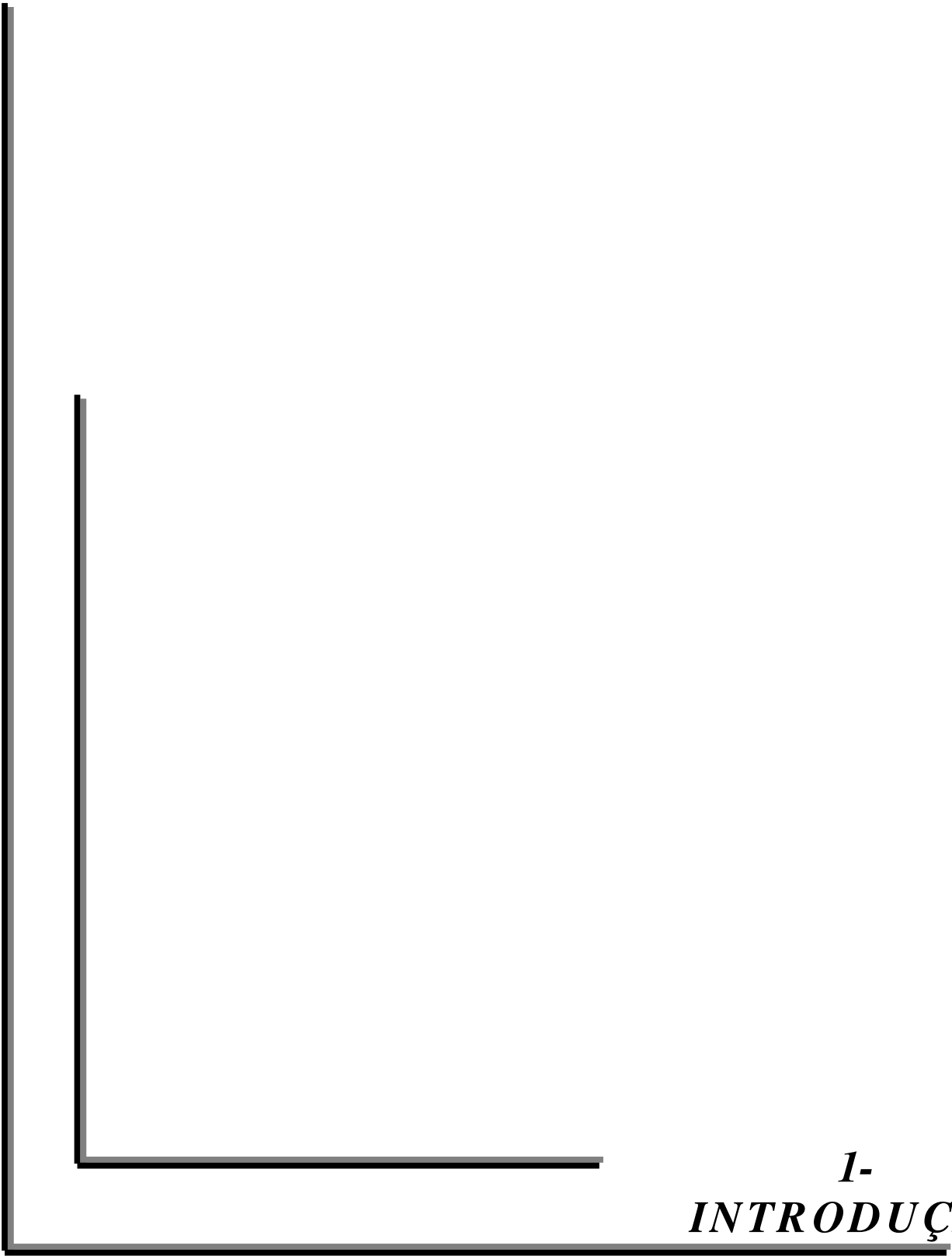
RESUMO

O lúpus eritematoso hipertrófico (LEH) é uma variante distinta e rara do lúpus eritematoso (LE) que se caracteriza por lesões verrucosas, crônicas e resistentes ao tratamento. Este trabalho tem por objetivo estudar as características clínicas e histopatológicas do LEH. Quatorze pacientes com LEH foram selecionados de um grupo de 220 pacientes com diferentes formas de LE, atendidos no Serviço de Dermatologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período de 1976 a 2002. Todos os pacientes apresentavam placas verrucosas concomitantes às lesões discóides. O sítio de predileção das lesões verrucosas foi a face e os membros superiores. A análise histológica das lesões de LEH revelou hiperplasia pseudo-epiteliomatosa da epiderme, envolvendo o material elastótico. As fibras elásticas foram observadas migrando pela epiderme. As características clássicas de LE estavam presentes em todos os casos. Três pacientes desenvolveram lesões papulosas com centro queratótico em locais prévios de lúpus. Essas lesões eram clínica e histopatologicamente semelhantes ao queratoacantoma. Em um único paciente, a lesão de LEH progrediu para carcinoma espinocelular (CEC), vinte e seis anos após o início da doença. A eliminação transepidérmica de material elastótico pode ser uma característica do LEH. Algumas lesões de LEH podem apresentar-se como queratoacantomas, mas as características clássicas de LE auxiliam no diagnóstico correto. O carcinoma espinocelular pode desenvolver-se em uma lesão de LEH após longa evolução; portanto, o LEH requer seguimento clínico e histopatológico.



ABSTRACT

Hypertrophic Lupus Erythematosus (HLE) is a distinct and rare subset of Lupus Erythematosus (LE). It is characterized by verrucous lesions, chronic in its course, and resistant to treatment. The purpose of this study was to identify clinical and histological characteristics of HLE. We review our experience with 14 cases of HLE identified in a group of 220 patients with different forms of LE, at the UNICAMP Hospital, between 1976 and 2002. All patients presented verrucous plaques concomitantly with discoid lesions. The most common sites of involvement were the face and the arms. Histology of HLE lesions revealed pseudoepitheliomatous hyperplasia engulfing elastotic material. Elastic fibers were seen in migration throughout the epidermis. Classic features of LE were noted in all cases. Three of the patients developed hyperkeratotic papules with central keratinous plug on their arms at the previous LE sites. These lesions resemble clinically and histopathologically keratoacanthomas. In one single patient, HLE lesion progressed to squamous cell carcinoma (SCC) twenty-six years after the onset of the disease. Transepithelial elimination of the elastotic material may be a feature of HLE. Some HLE-lesions may present as keratoacanthoma, but classical features of LE aid the correct diagnosis. Squamous cell carcinoma may arise on a long-standing HLE-lesion, therefore HLE requires clinical and histopathological follow-up.



1-
INTRODUÇÃO

1.1- LÚPUS ERITEMATOSO HIPERTRÓFICO

O lúpus eritematoso (LE) é uma doença inflamatória auto-imune, de etiologia multifatorial, com exuberância de sintomas e sinais clínicos, produzindo um quadro espectral que varia do comprometimento cutâneo exclusivo ao sistêmico (ROWELL e GOODFIELD, 1998).

Entre as formas de acometimento cutâneo do LE, está o lúpus eritematoso crônico cutâneo (LECC) ou discóide, a mais comum, que se apresenta com lesões eritemato-atróficas, com rolhas foliculares hiperqueratóticas que produzem descamação aderente e que evoluem para lesões atróficas, hipopigmentadas com halo hiperpigmentado predominantemente na face (FONSECA e SOUZA, 1984).

BECHET (1940, 1942, 1950) denominou de lúpus eritematoso hipertrófico (LEH), a variante do lúpus eritematoso crônico cutâneo (LECC), clinicamente constituída por placas elevadas, verrucosas, limitadas por bordas infiltradas eritemato-violáceas, ocasionalmente com centro atrófico-escamoso e cribriforme. Eram lesões de curso crônico, recalcitrantes ao tratamento e que, muitas vezes, evoluíam para cicatrizes desfigurantes. Os sítios de predileção eram o lábio inferior, a região bucal e o mento.

Histopatologicamente, caracterizavam-se por acantose, rolhas córneas infundibulares, infiltrado inflamatório crônico perivascular, perianexial e telangiectasia. Na região subepidérmica, observava-se pronunciada degeneração basófila do colágeno (BECHET, 1940, 1942, 1950).

Devido à presença do infiltrado inflamatório crônico profundo, BECHET (1942, 1950) renomeou o LEH de lúpus eritematoso hipertrófico e profundo; no entanto, não deve ser confundido com o lúpus profundo de Kaposi-Irgang do qual o LEH se distingue clínica e histopatologicamente (SANCHEZ et al., 1981).

O LEH permanece pouco estudado. UITTO et al. (1978) relataram sete casos de LEH, concentrando-se no estudo histopatológico, enquanto SPANN et al. (1988) estudaram nove pacientes no tocante ao aspecto laboratorial. Os demais casos referidos na literatura, conforme a base MEDLINE, são relatos isolados de

LEH (BECHET, 1940, 1942, 1950; JOLLY JUNIOR e CARPENTER JUNIOR, 1966; DAMMERT, 1971; OTANI, 1977; HOWITZ e ULLMAN, 1978; JOHN et al., 1981; SANTA-CRUZ et al., 1983; DABSKI e STOLL JUNIOR, 1985; ORTEGA RESINAS et al., 1985; RUBENSTEIN e HUNTLEY, 1986; VINCIULLO, 1986; GREEN e PIETTE, 1987; FANTI et al., 1989; SEIGER et al., 1991; PERNICIARO et al., 1995; GEORGALA et al., 1998; KHAN et al., 2002).

Embora o LEH seja uma doença localmente agressiva, raramente se acompanha de doença sistêmica, não obstante existam relatos isolados dessa associação (OTANI, 1977; GREEN e PIETTE, 1987; SEIGER et al., 1991). SPANN et al. (1988) estudaram nove pacientes com LEH, encontrando um deles com artrite e serosite.

JOLLY JUNIOR e CARPENTER JUNIOR (1966) descreveram uma paciente de 43 anos com LECC e múltiplas lesões eritematosas, verrucosas e crateriformes, queratoacantoma-símiles na pele da região do decote, tronco e membros superiores. À histopatologia, tratava-se de lesões com aspecto morfológico semelhante ao do queratoacantoma (QA) adjacentes a áreas características de LECC.

UITTO et al. (1978) estudaram sete pacientes com lesões eritêmato-atróficas na face e lesões pápulo-nodulares verrucosas nos membros superiores. O estudo histopatológico das lesões verrucosas mostrou dois padrões. O primeiro, semelhante ao do líquen plano hipertrófico, com acantose, hiperqueratose, hipergranulose, infiltrado inflamatório em faixa, agredindo a epiderme e borrando a junção dermoepidérmica, constituído predominantemente por células mononucleares. O segundo assemelhava-se arquiteturalmente e citologicamente ao do QA, crateriforme com acantose focal e projeções profundas para a derme preenchidas por material córneo, queratinócitos com aspecto vítreo, presença de corpos colóides e infiltrado celular liquenóide. Em ambos os padrões, as fibras elásticas e o material elástico amorfo encontravam-se freqüentemente aprisionados nos níveis mais altos da epiderme ou envolvidos por ela.

SANTA-CRUZ et al. (1983) relataram três pacientes com achados clínico-histopatológicos similares aos dos sete previamente descritos, ressaltando o

aspecto ultra-estrutural das lesões QA-símeles e das lesões semelhantes ao líquen-plano hipertrófico. Em ambas, foram encontrados queratinócitos apoptóticos, linfócitos

intra-epidérmicos, reduplicação da lâmina basal, que apresentava áreas de falhas e de espessamento. As fibras elásticas eram abundantes na derme, aparecendo também no interior dos fibroblastos que pareciam aprisionar completamente as fibras elásticas maduras e grossas. As fibras elásticas foram encontradas nos espaços intercelulares da camada basal da epiderme projetando-se para o estrato de Malpighi, em contato direto com a membrana celular dos queratinócitos basais e suprabasais.

Relatos isolados de lesões verrucosas em pacientes com LECC que se apresentavam como QA foram observados por RUBENSTEIN e HUNTLEY (1986), VINCIULLO (1986), GREEN e PIETTE (1987), FANTI et al. (1989). Esses autores divergiam quanto à interpretação dos achados. FANTI et al. (1989) acreditavam tratar-se de uma associação entre duas doenças diferentes (o lúpus e o QA). Outros consideraram as lesões QA-símeles como uma apresentação clínica do LEH, baseando-se no fato de que as lesões surgiam em locais prévios de LECC e na boa resposta terapêutica aos retinóides (RUBENSTEIN e HUNTLEY, 1986; VINCIULLO, 1986; GREEN e PIETTE, 1987).

VINCIULLO (1986) ao descrever um paciente do sexo masculino com lesões de LECC na face e no dorso e lesões hiperqueratóticas nos braços e mãos, notou fibras elásticas de permeio aos queratinócitos na área da hiperplasia pseudo-epiteliomatosa.

O aspecto histológico da hiperplasia pseudo-epiteliomatosa do LEH muitas vezes torna difícil a sua distinção do carcinoma espinocelular (CEC) (JOHN et al., 1981; VINCIULLO, 1986). Nas lesões cicatriciais do LECC pode se desenvolver o CEC (MILLARD e BARKER, 1978; KEITH et al., 1980; PRESSER e TAYLOR, 1981; GARRETT, 1985; CARUSO et al., 1987; GOH et al., 1987; SHERMAN et al., 1993). As lesões do LEH devem ser acompanhadas histopatologicamente para se detectar precocemente a transformação neoplásica,

evitando-se demora no diagnóstico ou conduta agressiva em diagnóstico errôneo (PERNICIARO et al., 1995).

FARAH et al. (1974), após verificarem três casos diferentes de LECC associados a queratose actínica, CEC e QA, estudaram 71 biópsias de pacientes com LECC, constatando a existência de atipias, disqueratose e desorganização da epiderme além do seu crescimento invasivo. Praticamente todas as secções mostraram vários graus de elastose (60/71), mas os autores não foram capazes de correlacionar o grau de degeneração elastótica com as outras alterações epidérmicas. Dessa forma, o diagnóstico de CEC deve ser ainda mais cuidadoso nos pacientes com lúpus cutâneo.

1.2- O FENÔMENO DE ELIMINAÇÃO TRANSEPIDÉRMICA

Sabe-se que a interação e a interdependência entre a epiderme e a derme as fazem constituir uma unidade biológica. Se algum processo ocorre em uma delas, acarreta em resposta na outra (SCHELLANDER e MARKS, 1973).

Com relação à eliminação transepidermica, o padrão da resposta epidérmica varia com o tamanho e a qualidade das partículas a serem extrusadas. As pequenas partículas são eliminadas com uma reação mínima da epiderme, como por exemplo, os leucócitos que migram pela epiderme na dermatite eczematosa, as células mononucleares que penetram na epiderme para formar os microabscessos de Pautrier na micose fungóide, os bacilos de Hansen e as espiroquetas que podem ser encontrados na epiderme e na camada córnea e os eritrócitos que são levados do topo das papilas para a epiderme e encontrados na camada córnea, na condição conhecida como “black heel”. Em todas essas situações, a reação da epiderme é mínima e nenhuma alteração maior em sua estrutura é observada. A epiderme, contudo, reage mais ativamente quando partículas grandes são capturadas e então eliminadas, como por exemplo na calcinose cutânea, em que a epiderme hiperplásica engloba as massas de material calcificado e, ocasionalmente, forma canais através dos quais o material calcificado é levado até a superfície (MEHREGAN, 1977).

MEHREGAN (1970) propôs que três seriam as reações epidérmicas possíveis, que dependeriam da qualidade do material depositado na derme. 1) Sendo inerte o material depositado, como a hemossiderina, a epiderme pode permanecer irresponsiva. 2) Se esse material for extremamente irritante e estiver localizado na superfície, uma necrose ou um processo granulomatoso pode se desenvolver, como no caso da sílica, berílio e do cisto epidérmico inflamado. 3) Um terceiro tipo de resposta ocorre quando a eliminação do material estranho se dá através da epiderme ou da parede do folículo. O material depositado na derme suscita uma resposta epidérmica de proliferação e, essa epiderme hiperplásica envolve o material estranho até sua parcial ou completa extrusão através da superfície da epiderme, que, então, retorna à sua normalidade. A esse terceiro tipo de resposta, MEHREGAN (1968) denominou de fenômeno de eliminação

transepidérmica, presente, por exemplo, na calcinose cutânea, osteoma perfurante e granuloma anular, e que são característicos da elastose perfurante serpiginosa, da collagenose reativa perfurante e da foliculite perfurante.

São consideradas doenças essencialmente perfurantes a elastose perfurante serpiginosa, a collagenose reativa perfurante, a foliculite perfurante e a doença de Kyrle, essa última muito discutida quanto à sua identidade (PATTERSON, 1984; GOLITZ, 1985).

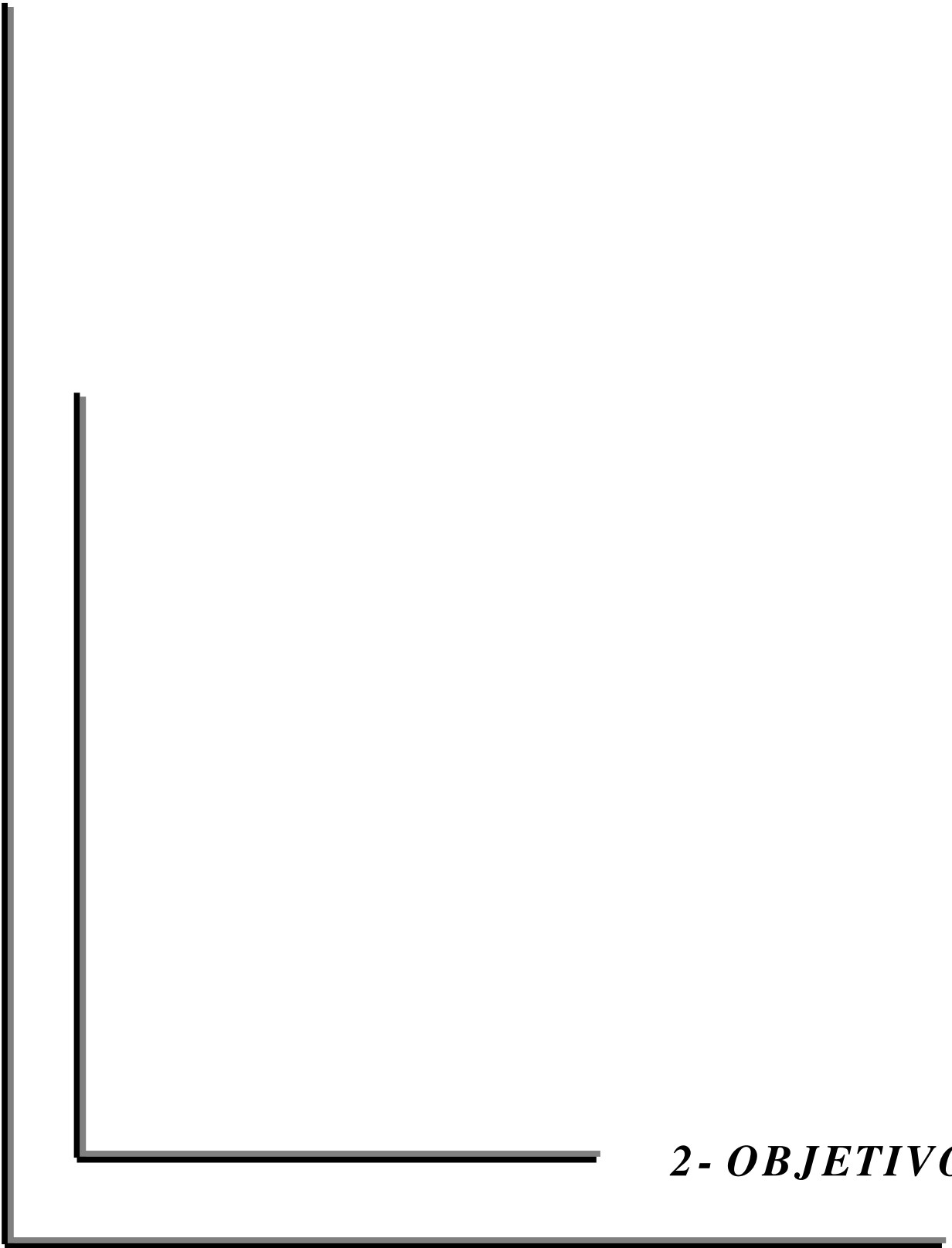
Essas doenças apresentam características clínicas e patológicas próprias, que possibilitam diferenciá-las entre si e de outras doenças nas quais o fenômeno perfurante possa ocorrer. Histopatologicamente, a elastose perfurante serpiginosa caracteriza-se pela presença de fibras elásticas danificadas na derme papilar que penetram pela epiderme, que, em resposta, torna-se hiperplásica e envolve as fibras anormais que são então extrusadas juntamente com “debris” e células inflamatórias, através de um canal perfurante formado pela epiderme interfolicular ou folicular (PATTERSON, 1984; WOO e RASMUSSEN, 1985a).

A collagenose reativa perfurante caracteriza-se por uma depressão epidérmica em forma de cúpula preenchida por uma coluna paraqueratótica com colágeno degenerado e células inflamatórias. A epiderme adjacente à área crateriforme usualmente mostra acantose moderada com infiltrado inflamatório discreto. Os folículos pilosos não participam do processo de eliminação transepidérmica nesta condição (PATTERSON, 1984; WOO e RASMUSSEN, 1985a).

A foliculite perfurante caracteriza-se, histologicamente, por um folículo piloso dilatado, preenchido por material córneo orto e paraqueratótico, “debris” necróticos e células inflamatórias degeneradas que são eliminadas através da ruptura do epitélio folicular infundibular (MEHREGAN, 1970; PATTERSON, 1984).

O fenômeno de eliminação transepidérmica pode estar presente em outras dermatoses em que os constituintes da derme são alterados, como, por exemplo, na calcinose cutânea (MEHREGAN, 1970; ENG e MANDREA, 1981), no pseudoxantoma elástico perfurante (GRAHAM e HUNTER, 1976; SCHWARTZ e

RICHFIELD, 1978), no granuloma anular perforante (TAN, 1977), mas também na necrobiose lipoídica (PARRA, 1977), na condrodermatite nodular da hélice (SANTA-CRUZ, 1980), no líquen nítido (BARDACH, 1981), na poroqueratose de Mibelli (IZUMI, 1981), na sarcoidose (BATRES et al., 1982), no nódulo reumatóide (HORN e GOETTE, 1982), na mucinose papulosa (BARD, 1983), na amiloidose maculosa (MADDOX JUNIOR e GOETTE, 1984), no nevo nevocelular, no melanoma maligno (WOO e RASMUSSEN, 1985b) e nas doenças infecciosas como a cromomicose (ZAIAS e REBELL, 1973), a esquistossomose cutânea (WOOD et al., 1976), a botriomicose (GOETTE, 1981) e o granuloma inguinal (RAMDIAL et al., 2000).



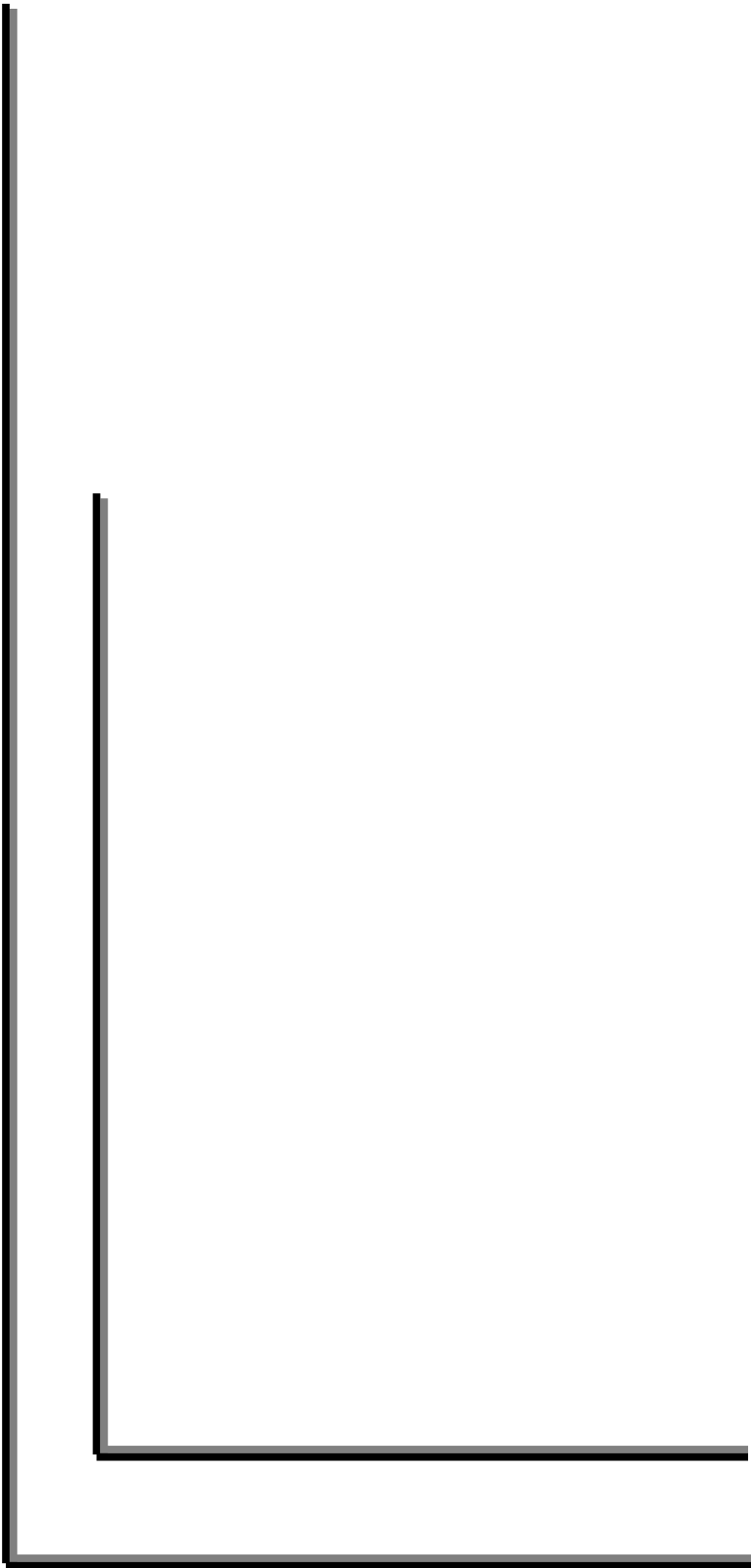
2- OBJETIVOS

2.1- OBJETIVOS GERAIS

Estudar os achados clínicos, laboratoriais, histopatológicos e de imunofluorescência direta dos casos de LEH do ambulatório de colagenoses do Serviço de Dermatologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

2.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Caracterizar os aspectos clínicos e histológicos do LEH.
- b. Estudar a sua frequência no período de 1976 a 2002 do total de pacientes com LE do ambulatório de colagenoses.
- c. Descrever manifestações de acometimento extracutâneo.
- d. Estudar as alterações histológicas presentes nas lesões cutâneas do LEH, em dados arquivados. Com base nos achados histológicos, discutir os prováveis mecanismos etiopatogênicos envolvidos.
- e. Estudar a frequência de transformação maligna entre os casos de LEH.
- f. Conhecer e fazer conhecer esta manifestação entre os dermatologistas.



3 - MATERIAL E MÉTODOS

3.1- AMOSTRAGEM

Quatorze pacientes com diagnóstico de LEH foram selecionados de um grupo de 220 pacientes com diversas apresentações clínicas de LE acompanhados no ambulatório de colagenoses do Serviço de Dermatologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período compreendido entre os anos de 1976 e 2002.

Como os doentes de LEH permaneciam em seguimento no ambulatório, obteve-se um termo de consentimento pós-informado e este projeto de tese foi aprovado pela Comissão de Ética Médica do Hospital das Clínicas/ UNICAMP, em julho de 2001.

3.2- COLETA DE DADOS

Os dados coletados referiram-se a:

3.2.1- Quadro clínico

Os pacientes foram avaliados quanto à forma, localização e extensão do acometimento cutâneo, doenças associadas, sintomas e sinais sistêmicos e evolução. A fotossensibilidade foi considerada como o aparecimento ou piora das lesões após a exposição solar.

3.2.2- Exames laboratoriais

Foram avaliados os seguintes exames, quando disponíveis nos prontuários clínicos: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, dosagem sérica de complemento (C3 e C4), pesquisa de células LE, urina 1, detecção dos auto-anticorpos anti-SSA/ Ro, anti-SSB/ La, anti-Sm e anti-RNP (teste ELISA - “Enzyme Linked Immunoassay”); detecção de anti-DNA (método da imunofluorescência indireta utilizando-se como antígeno *Chrithidia lucilae*) e a pesquisa do fator antinúcleo (método da imunofluorescência indireta, utilizando-se como substrato “imprint” de fígado de camundongo).

3.2.3- Avaliação histopatológica

Os fragmentos obtidos através das biópsias com “punchs” ou excisionais foram fixados em formol a 10 %, incluídos em parafina para obtenção de cortes de 5µ de espessura em micrótomo da American Optical. Utilizaram-se as colorações de HE, PAS (Ácido periódico/reagente de Schiff) para estudar a zona da membrana basal e a de Weigert-van Gieson (WVG) para o estudo das fibras elásticas. As colorações de vermelho congo, para a pesquisa da substância amilóide, e de “alcian-blue”, para a pesquisa da mucina, também foram realizadas.

Os cortes foram analisados em microscópio óptico comum. As variáveis histológicas foram avaliadas quanto à sua presença ou ausência e estão listadas no Quadro 1, p. 30.

As biópsias cutâneas incluídas nesse estudo referem-se às lesões verrucosas, sendo que todas situavam-se na pele fotoexposta. Para os pacientes que apresentassem várias biópsias, optou-se pela mais representativa do quadro verrucoso.

Três pacientes (casos nº 5, 8 e 12) desenvolveram lesões tumorais, com centro queratótico, nos membros superiores, em áreas prévias de LEH, clinicamente lembrando QAs. Essas lesões foram estudadas à parte das 14 lesões verrucosas de LEH.

A lesão desenvolvida no dorso nasal sobre a área de LEH (paciente nº 7), cuja hipótese clínica foi CEC sobre a área lúpica, também foi estudada separadamente das lesões de LEH.

Quadro 1- Variáveis histopatológicas

I- EPIDERME	
1- Hiperqueratose	
2- Paraqueratose	
3- Hipergranulose	
4- Fibras elásticas na camada córnea (WVG)	
5- Acantose:	
a. irregular	
b. acompanhada de papilomatose	
c. pseudo-epiteliomatosa	
6- Projeções epiteliais envolvendo material elastótico (HE, WVG)	
7- Fibras elásticas aprisionadas entre os queratinócitos (HE, WVG)	
8- Rolhas córneas infundibulares	
9- Queratinócitos apoptóticos	
10- Corpos colóides epidérmicos	
11- Atipia de queratinócitos basais	
12- Exocitose basal	
13- Degeneração hidrópica das células da camada basal	
14- Espessamento da zona da membrana basal (HE)	
15- Espessamento da zona da membrana basal (PAS)	
II- DERME	
16- Corpos colóides dérmicos	
17- Edema subepidérmico	
18- Incontinência pigmentar	
19- Fendas subepidérmicas	
20- Localização do infiltrado:	
a- justa-epidérmico	
b- perivascular superficial	
c- perivascular médio	
d- perivascular profundo	
e- perianexial	
f- subcutâneo	
21-Tipo de células inflamatórias:	
a- linfócitos	
b- plasmócitos	
c- eosinófilos	
22- Disposição perivascular do infiltrado inflamatório formando um manguito uniforme	
23- Alterações vasculares:	
a- vasodilatação	
b- extravasamento de hemácias	
24- Degeneração basófila do colágeno	
25- Deposição de colágeno novo	
26- Fibras elásticas fragmentadas (WVG)	
27- Amilóide (vermelho congo)	
28- Mucina (“alcian-blue”)	

O conceito de algumas variáveis histopatológicas do quadro anterior pode ser assim expresso:

- Acanthose

Espessamento da camada de Malpighi. Dividiu-se em:

- a. Irregular: Os cones epiteliais apresentam alturas desiguais e a configuração anatômica da papila dérmica é irregular.
- b. Com papilomatose: Hiperplasia exofítica da epiderme.
- c. Pseudo-epiteliomatosa: Hiperplasia intensa da epiderme com projeções muito irregulares para a derme, semelhante a um carcinoma espinocelular bem diferenciado.

- Queratinócitos apoptóticos

Queratinócitos que se tornaram homogêneos, eosinófilos e se desprenderam da epiderme. Apresentam núcleo fragmentado, porém, ainda discernível.

- Corpos colóides

Corpúsculos eosinófilos, redondos, homogêneos, que representam queratinócitos apoptóticos, já sem núcleo.

- Colágeno novo

Colágeno constituído por feixes de fibras delicadas, eosinófilas, de disposição paralela à epiderme e de aspecto compacto na derme.

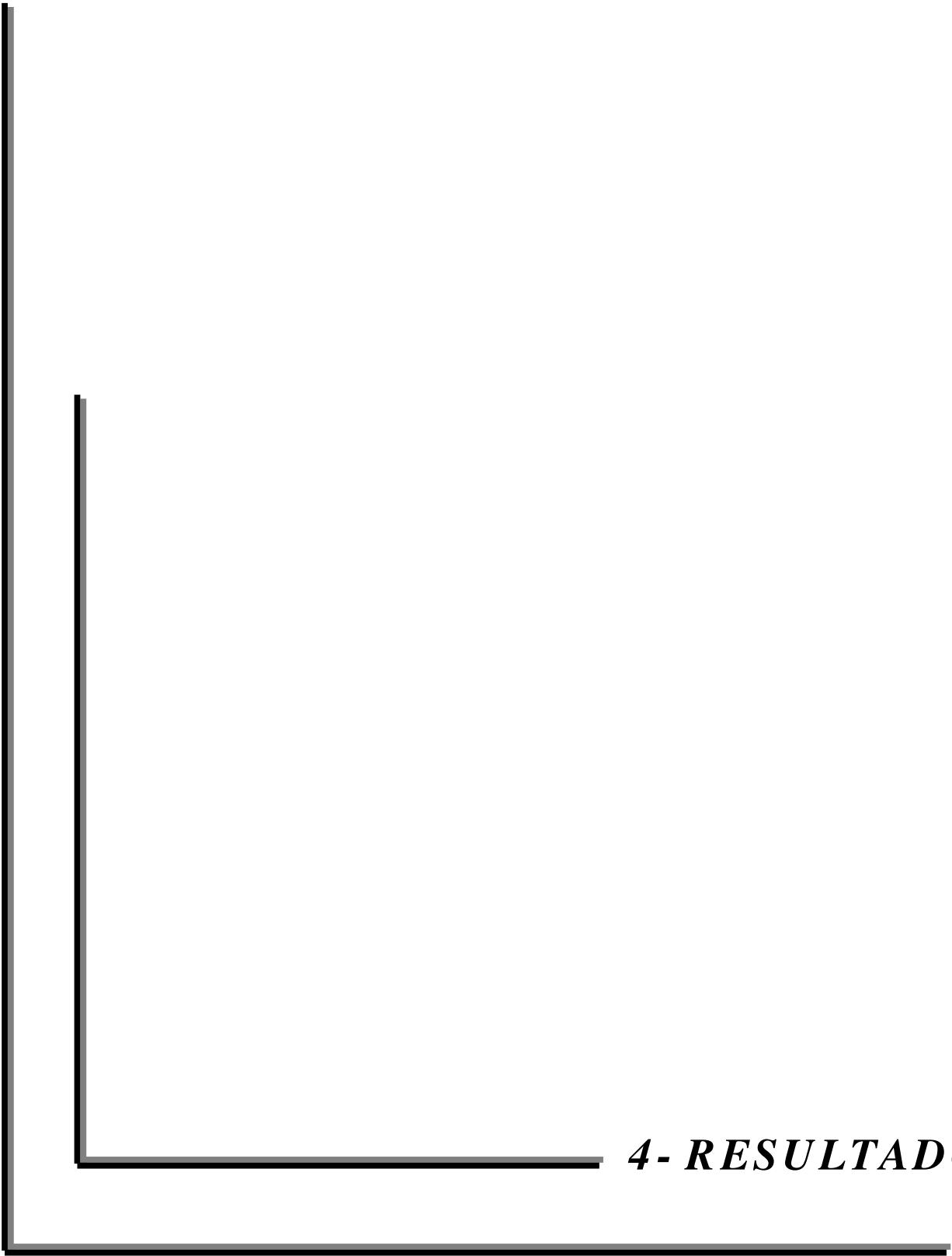
3.2.4- Imunofluorescência direta (IFD)

Os resultados da IFD das lesões foram coletados dos prontuários clínicos. Dos exames disponíveis foram anotadas as seguintes características:

- a) Composição do depósito - tipo de imunoglobulina e/ou complemento
- b) Padrão do depósito - linear, granular, contínuo ou focal
- c) Localização do depósito - vascular, nuclear ou na zona da membrana basal

3.3- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados clínicos, laboratoriais, histopatológicos e de imunofluorescência direta foram arquivados e avaliados através do programa EPI-Info. Foi feita a análise descritiva das variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas, foram calculadas as medidas de posição e dispersão (média, mediana, desvio-padrão, valores máximos e mínimos).



4- RESULTADOS

4.-1. ASPECTOS GERAIS

4.1.1- Sexo

O grupo selecionado foi constituído por doze pacientes do sexo feminino e dois do sexo masculino.

4.1.2- Raça

Treze pacientes eram caucasóides e um era negróide (paciente nº 4).

4.1.3- Idade na primeira consulta

A idade dos pacientes, na primeira consulta, foi de $36,3 \pm 6,5$ anos (24-46), com mediana de 36,5 anos.

4.1.4- Tempo de história

Os pacientes apresentavam tempo de história de $3,9 \pm 3,1$ anos (1-10), com mediana de 3,0 anos.

4.1.5- Idade ao início da doença

A doença iniciou-se em média aos $32,7 \pm 6,8$ anos (21-45), com mediana de 31,5 anos.

4.1.6- Tempo de seguimento

Os doentes foram seguidos por $7,1 \pm 5,1$ anos (1-18), com mediana de 6,5 anos.

4.2- ASPECTOS CLÍNICOS

4.2.1- Morfologia e distribuição das lesões

Todos os doentes apresentavam lesões verrucosas (Figuras 1 e 2, p. 36 e 37). Em relação à presença de lesões de LECC, em treze pacientes foram assinaladas lesões eritemato-queratóticas com discromia e atrofia em outras

localizações, conforme o Quadro 2, p. 38. Uma paciente (caso nº 2) apresentava lesão extensa, atrófico-hipocrômica, margeada por hipercromia, que se continuava com lesão eritemato- verrucosa, no braço direito.

Seis pacientes (nºs 1, 5, 7, 9, 10 e 14) apresentavam cicatrizes cribriformes concomitantes às lesões verrucosas, conforme as Figuras 1a, p. 36 e 2a, p. 37.

Três pacientes (nºs 5, 8 e 12) desenvolveram lesões pápulo-tumorais com centro hiperqueratótico nos braços e mãos, semelhantes ao QA.

A paciente nº 7 desenvolveu lesão vegetante no dorso nasal sobre extensa lesão eritemato-queratótica bimalar, após 26 anos de evolução; o diagnóstico clínico e histopatológico foi de CEC (Figura 1c, p. 36) sobre o lúpus.



Figura 1a- Várias lesões eritemato-verrucosas na face e cicatrizes cribriformes na região peribucal (Paciente n° 1).

Figura 1b- Lesões eritemato-hipocrômicas, em placas, com superfície verrucosa, na face (Paciente n° 4).

Figura 1c- Lesão verrucosa, com porção central de aspecto tumoral, vegetante, no dorso nasal sobre área eritemato-atrótica-hipocrômica centro-facial (Paciente n° 7).

Figura 1d. Lesão numular eritemato-verrucosa no mento (Paciente n° 11).



2a



2b



2c

Figura 2a- Na região malar direita, estendendo-se para o dorso nasal, lesão eritemato-hipocrômica, com áreas queratóticas e, no centro, pontos cicatriciais cribriformes (Paciente n° 9).

Figura 2b- No dorso da mão direita, extensa placa verruco-queratótica, eritemato-hipocrômica. Lesões eritemato-atróficas no dorso das falanges distais e no antebraço (Paciente n° 8).

Figura 2c- No dorso do antebraço direito, lesões em placas com bordas serpiginosas eritemato-queratóticas, com centro eritemato-atrófico-hipocrômico (Paciente n° 5).

Quadro 2- Aspectos clínicos de 14 pacientes com LEH

Paciente n°	Idade* (anos)	Sexo	Duração da doença (anos)	Local das lesões atróficas	Local das lesões verrucosas
1	24		03	Face, couro cabeludo, tórax	Face, braços
2	43		06	Braço direito	Braço direito
3	30		05	Face	Face
4	31		05	Face, couro cabeludo	Face
5	42		10	Face, couro cabeludo, tórax, braços	Braços
6	40		07	Face	Braços
7	35		09	Face	Face
8	33		02	Tórax	Braços
9	30		01	Couro cabeludo, face, tórax, braços	Face
10	32		03	Face	Face, tórax
11	46		01	Face, braços	Face
12	44		01	Face, tórax	Braços
13	41		01	Face, tórax, braços	Face
14	38		01	Face, tórax, braços	Face, braços

* = idade por ocasião da primeira consulta

4.2.2- Localização das lesões

Quanto à localização das lesões atróficas, a face foi o sítio mais acometido, seguido pelo tórax (Quadro 3, p. 39). As lesões verrucosas localizavam-se, preferencialmente, na face e nos membros superiores (Quadro 4, p. 39).

Nove pacientes (casos n° 1, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13 e 14) tinham lesões disseminadas (atróficas ou verrucosas), ou seja, com comprometimento tanto da cabeça e pescoço como do tórax e/ou dos membros. Três doentes (casos n° 3, 4 e 7) apresentavam lesões restritas à cabeça. Em dois pacientes (casos n° 2 e 8), as lesões localizavam-se apenas nos membros superiores e/ou tórax (Quadro 2, p. 38).

Quadro 3- Localização das lesões atróficas nos 14 pacientes com LEH

Local	n° de pacientes
Face	12/ 14 (85,7%)
Couro cabeludo	4/ 14 (28,5%)
Pavilhão auricular	6/ 14 (42,8%)
Tórax	7/ 14 (50%)
Membros superiores	6/ 14 (42,8%)

Quadro 4- Localização das lesões verrucosas em 14 pacientes com LEH

Local	n° de pacientes
Face	09/ 14 (64,2%)
Tórax	01/ 14 (7,1%)
Membros superiores	07/ 14 (50%)

4.2.3- Fotossensibilidade

Nove doentes referiram que suas lesões se agravavam após a exposição solar (pacientes nº 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12 e 14).

4.2.4- Doenças associadas

Dois pacientes relatavam hanseníase virchowiana tratada previamente ao aparecimento do LEH (pacientes nºs 12 e 14). A paciente nº 4 foi tratada previamente para esquistossomose.

A paciente nº 13 apresentava hepatite auto-imune, depressão endógena, *diabetes mellitus* secundário ao uso de corticóide e hipertensão arterial. A paciente nº 6 evoluiu para a forma grave e fatal de LES com comprometimento do Sistema Nervoso Central e cardíaco, com óbito por choque cardiogênico.

Nenhum paciente apresentava síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, síndrome de Down, pseudoxantoma elástico ou tinha história de

administração
D-penicilamina.

de

4.3- EXAMES LABORATORIAIS

As principais alterações nos exames laboratoriais dos pacientes estudados estão no Quadro 5, p.42.

4.3.1- Hemograma

Linfopenia foi observada em uma paciente, sendo que o hemograma estava disponível no prontuário de 12 pacientes.

4.3.2- Velocidade de hemossedimentação

A velocidade de hemossedimentação variou de 7mm a 74mm, com média de $25,3 \pm 20,6$ mm e mediana de 25mm (valor normal = 20 a 30mm). Onze pacientes apresentavam esse dado disponível para consulta.

4.3.3- Células LE

A presença de células LE foi observada em três pacientes, sendo que este dado estava disponível no prontuário de onze pacientes.

4.3.4- Níveis séricos de complemento (C3 e C4)

Duas pacientes (n^{os} 6 e 13) apresentaram níveis de complemento reduzidos. Esse dado estava disponível no prontuário de dez pacientes.

4.3.5- Urina 1

O exame de urina 1 estava disponível para consulta no prontuário clínico de onze pacientes, sendo que em nenhum deles assinalaram-se alterações.

4.3.6- Fator antinúcleo

Esse exame estava disponível no prontuário de onze pacientes. Em nove, não se detectou o anticorpo antinúcleo. Dois pacientes apresentavam soro reagente

nos seguintes títulos e padrões: 1/1280 no padrão homogêneo, periférico; 1/640, no padrão homogêneo, pontilhado.

4.3.7- Anti-DNA

Em dois doentes, foi detectado o anticorpo anti-DNA (exame disponível no prontuário clínico de onze pacientes).

4.3.8- Auto-anticorpos: anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Sm, anti-RNP

Dentre os auto-anticorpos, apenas o anti-SSA/Ro foi detectado em uma paciente. Este dado estava disponível no prontuário de nove pacientes.

Quadro 5- Dados laboratoriais de 14 pacientes com LEH

Pacient e	Idade/Sexo	FAN	Auto- anticorpos	Anti-DNA	Alterações no hemogram a	Células LE
1	24/	-	-	-	-	-
2	43/	-	SSA/Ro+	-	ND	+
3	30/	-	-	-	-	-
4	31/	-	-	-	-	-
5	42/	-	-	-	Linfopenia	-
6	40/	1/1280 hom. periférico.	-	1/80	-	+
7	35/	ND	ND	ND	-	ND
8	33/	ND	ND	ND	-	ND
9	30/	-	-	-	-	-
10	32/	-	-	-	-	-
11	46/	ND	ND	ND	ND	ND
12	44/	-	ND	-	-	-
13	41/	1/640, hom. pontilhado	-	1/80	-	+
14	38/	-	ND	-	-	-

*ND- dados não disponíveis; (+) = soro reagente; (-) = soro não-reagente

4.4- HISTOPATOLOGIA

Os achados histopatológicos das quatorze lesões verrucosas estudadas, todas localizadas na pele fotoexposta, estão listados no Quadro 6, p. 43.

Quadro 6- Frequência das variáveis histopatológicas nas lesões verrucosas de 14 pacientes

I- EPIDERME	Presença
1- Hiperqueratose	14/ 14 (100 %)
2- Paraqueratose	11/ 14 (78,5%)
3- Hipergranulose	11/ 14 (78,5%)
4- Fibras elásticas na camada córnea (WVG)	03/ 14 (21,4%)
5- Acantose:	
a. irregular	01/ 14 (7,1%)
b. acompanhada de papilomatose	07/ 14 (50%)
c. pseudo-epiteliomatosa	06/ 14 (42,8%)
6- Projeções epiteliais envolvendo material elastótico (HE, WVG)	10/ 14 (71,4%)
7- Fibras elásticas aprisionadas entre os queratinócitos (HE, WVG)	08/ 14 (57,1%)
8- Rolhas córneas infundibulares	14/ 14 (100%)
9- Queratinócitos apoptóticos	13/ 14 (92,8%)
10- Corpos colóides epidérmicos	12/ 14 (85,7%)
11- Atipia de queratinócitos basais	14/ 14 (100%)
12- Exocitose basal	14/ 14 (100%)
13- Degeneração hidrópica das células da camada basal	14/ 14 (100%)
14- Espessamento da zona da membrana basal (HE)	13/ 14 (92,8%)
15- Espessamento da zona da membrana basal (PAS)	13/ 14 (92,8%)
II- DERME	Presença
16- Corpos colóides dérmicos	09/ 14 (64,2%)
17- Edema subepidérmico	11/ 14 (78,4%)
18- Incontinência pigmentar	12/ 14 (85,7%)
19- Fendas subepidérmicas	04/ 14 (28,5%)
20- Localização do infiltrado:	
a. justa-epidérmico	14/ 14 (100%)
b. perivascular superficial	14/ 14 (100%)
c. perivascular médio	14/ 14 (100%)
d. perivascular profundo	14/ 14 (100%)
e. perianexial	13/ 14 (92,8%)
f. subcutâneo	07/ 14 (50%)
21-Tipo de células inflamatórias:	
a- linfócitos	14/ 14 (100%)
b- plasmócitos	10/ 14 (71,4%)
c- eosinófilos	03/ 14 (21,4%)
22- Disposição perivascular do infiltrado inflamatório formando um manguito uniforme	14/ 14 (100%)
23- Alterações vasculares:	
a- vasodilatação	14/ 14 (100%)
b- extravasamento de hemácias	09/ 14 (64,2%)
24- Degeneração basófila do colágeno	12/ 14 (85,7%)
25- Deposição de colágeno novo	09/ 14 (64,2%)
26- Fibras elásticas fragmentadas (WVG)	14/ 14 (100%)
27- Amilóide (vermelho congo)	0/ 14 (0%)

28- Mucina (“alcian-blue”)	14/ 14 (100%)
----------------------------	---------------

Ilustrando os achados do Quadro 6 (p. 43), são descritos a seguir, os aspectos morfológicos observados.

Em 42,8% dos casos, a epiderme apresentava-se acantótica com hiperqueratose, rolhas foliculares proeminentes, conferindo um aspecto de hiperplasia

pseudo-epiteliomatosa às custas da hiperplasia do epitélio infundibular (Fig. 3, p. 46). Em 50% dos casos, a papilomatose era mais proeminente que a acantose, que se restringia ao epitélio infundibular, estando a epiderme atrófica no topo das papilas (Fig. 4, p. 46). Em um caso (7,1%), a epiderme apresentava acantose irregular. A presença de atipias dos queratinócitos basais foi observada em todos os casos (Fig. 5 e 6b, p. 47).

Todos os pacientes apresentavam características histopatológicas que permitiam o diagnóstico de LE. O espessamento da zona da membrana basal e a degeneração hidrópica das células da camada basal foram observados em 92,8% e 100% dos casos, respectivamente. Na junção dermoepidérmica, havia o infiltrado liquenóide agredindo a camada basal (100%), incontinência pigmentar (85,7%), edema subepidérmico (78,4%), corpos colóides (epidérmicos-85,7% e dérmicos-64,2%), vasodilatação (100%) e extravasamento de hemácias (64,2%) conforme Fig. 5 e 6b, p. 47. Depósitos de mucina na derme foram observados em todos os casos. O infiltrado, composto por linfócitos (100%) e plasmócitos (71,4%), distribuía-se ao redor dos vasos superficiais (100%) e profundos (100%) da derme assim como dos anexos (92,8%), de forma tão maciça a formar verdadeiros manguitos ao redor dessas estruturas (100%), conforme Fig. 6a, p. 47. A presença de eosinófilos no infiltrado inflamatório foi observada em três (21,4%) lesões (Fig. 7, p. 48).

Na derme, notou-se o material amorfo elastótico (85,7%), basófilo à coloração de HE e de aparência enegrecida ao método de Weigert-van Gieson, superficializado na derme papilar, quase em contato com o epitélio (Fig. 8, p. 48; Fig. 9 e 10, p. 49). A pesquisa da substância amilóide pela coloração de vermelho congo resultou negativa em todos os casos. O material elastótico apresentava-se em

71,4% dos casos, envolvido por cones epiteliais alongados (Fig. 8, p. 60 e Fig. 9, p. 49), sendo que nas lesões onde a papilomatose era mais pronunciada, mostrava-se quase totalmente circundado pela epiderme já atrófica (Fig. 4, p.46).

Em oito lesões (57,1%), havia fibras elásticas coradas em azul pela HE e em negro pela coloração de Weigert-van Gieson, aprisionadas entre os queratinócitos, conforme Fig. 11 e 12, p. 50 .

Nas áreas em que o material elastótico já não era mais observado, a derme apresentava-se substituída por colágeno neoformado (64,2%), caracterizado por fibras eosinófilas delicadas, de arranjo paralelo à epiderme e compacto, contrastando com o arranjo frouxo habitual das fibras de colágeno da derme (Fig. 13, p. 51). Esse aspecto sugere que após ser eliminado, o material elastótico foi substituído por uma cicatriz. A fragilização da junção dermoepidérmica secundária à fibrose dérmica resultava na formação de fendas subepidérmicas, observadas em 28,5% dos casos e ilustradas na Figura 14, p.51.

Nas três lesões clinicamente semelhantes ao queratoacantoma, foi observada uma lesão crateriforme preenchida por material córneo, com queratinócitos de aspecto vítreo e agressão liquenóide na camada basal (Fig. 15, p.52). Havia fibras elásticas de permeio aos queratinócitos. O espessamento da zona da membrana basal e a degeneração hidrópica das células da camada basal eram observados assim como o infiltrado inflamatório, composto por linfócitos e plasmócitos, de distribuição perivascular superficial e profunda. Eosinófilos estavam presentes em duas lesões.

A lesão clinicamente compatível com CEC, ao exame histológico apresentou neoplasia composta por células semelhantes às do estrato de Malpighi, atípicas celulares e nucleares (pleomorfismo e hipercromatismo), mitoses atípicas, infiltrativa até o plano muscular (Fig. 16, p.52), constituindo um carcinoma espinocelular moderadamente diferenciado.

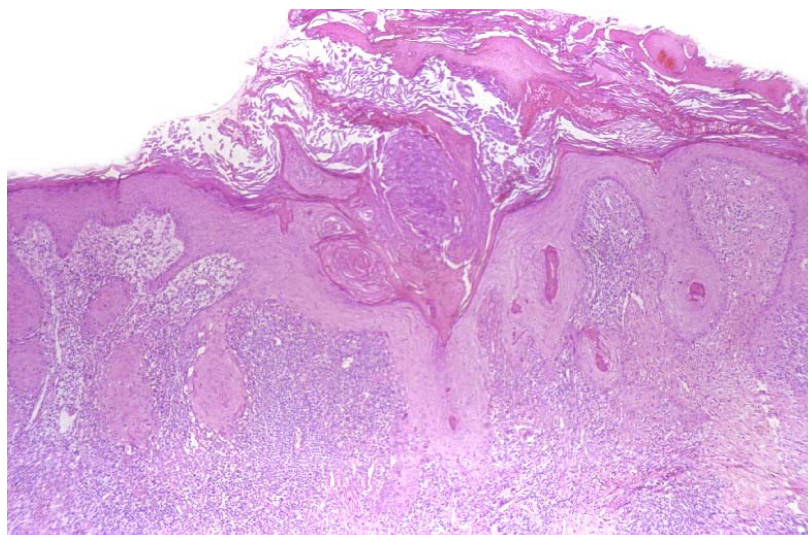


Figura 3- Hiperplasia pseudo-epiteliomatosa da epiderme, hiperqueratose do epitélio anaxial, com infiltrado linfocitário subepidérmico em faixa agredindo a camada basal (HE, aumento original x 50).

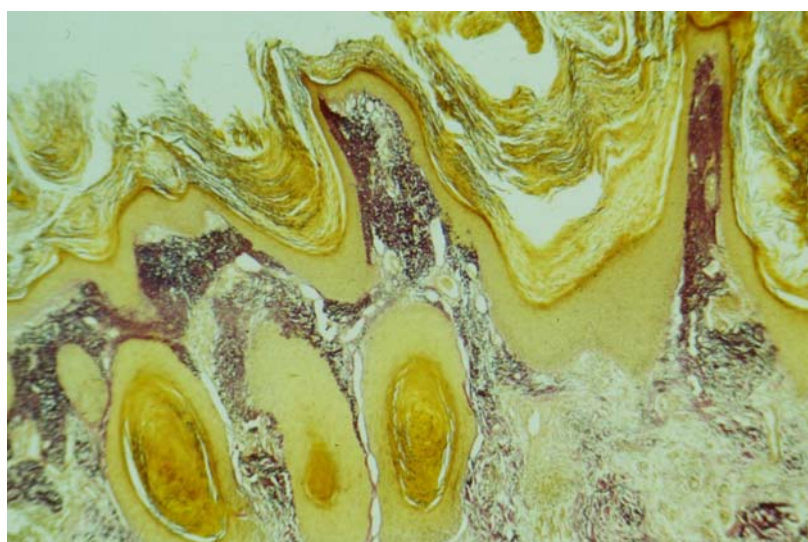


Figura 4- Epiderme hiperqueratótica acompanhada de papilomatose e acantose restrita ao epitélio infundibular. As projeções dérmicas tornam superficiais as massas de material elastótico (Weigert-van Gieson, aumento original x 100).

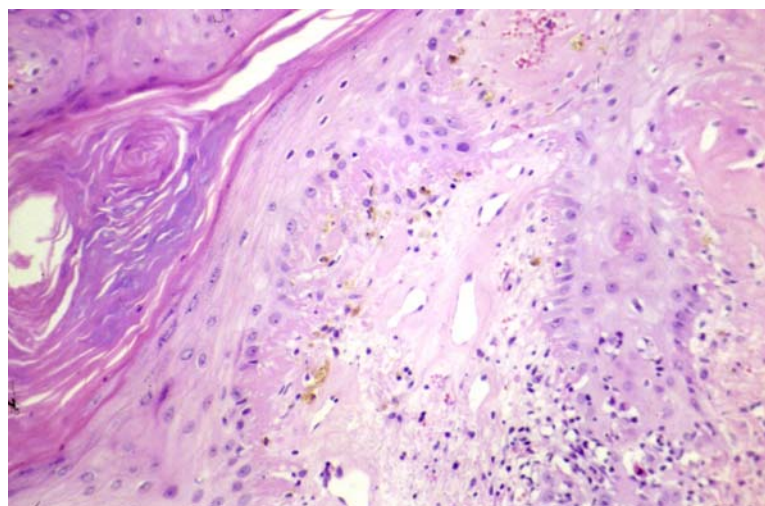


Figura 5- Espessamento da zona da membrana basal, infiltrado linfocitário liquenóide, incontinência pigmentar, vasodilatação e extravasamento de hemácias (HE, aumento original x 200).

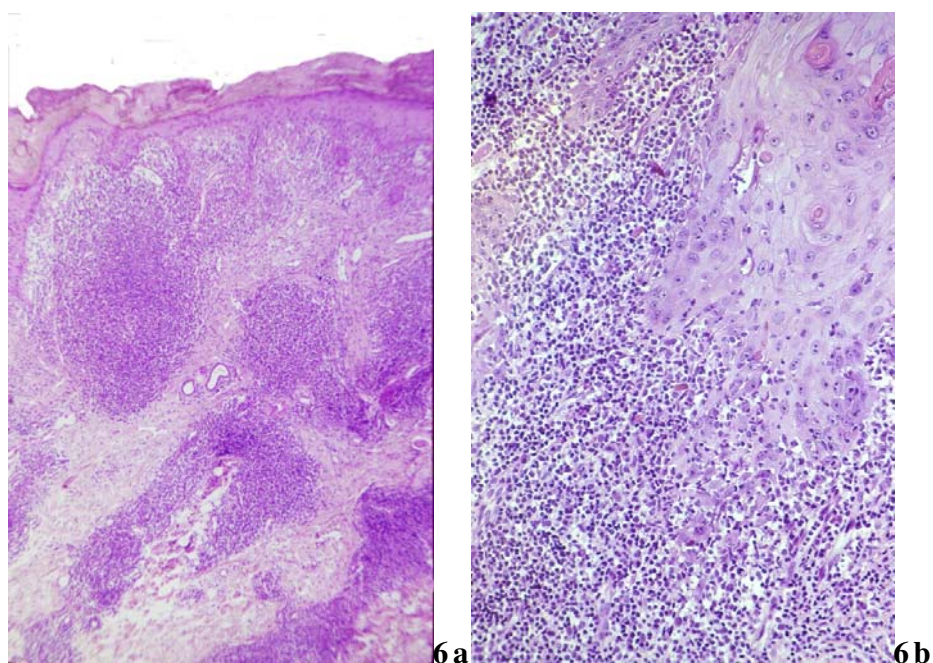


Figura 6a- Infiltrado inflamatório crônico perivascular superficial, profundo e perianexial, constituindo verdadeiros manguitos (HE, aumento original x 50).

Figura 6b- Infiltrado linfoplasmocitário agredindo a camada basal. Os queratinócitos apresentam atipias nucleares (HE, aumento original x 200).

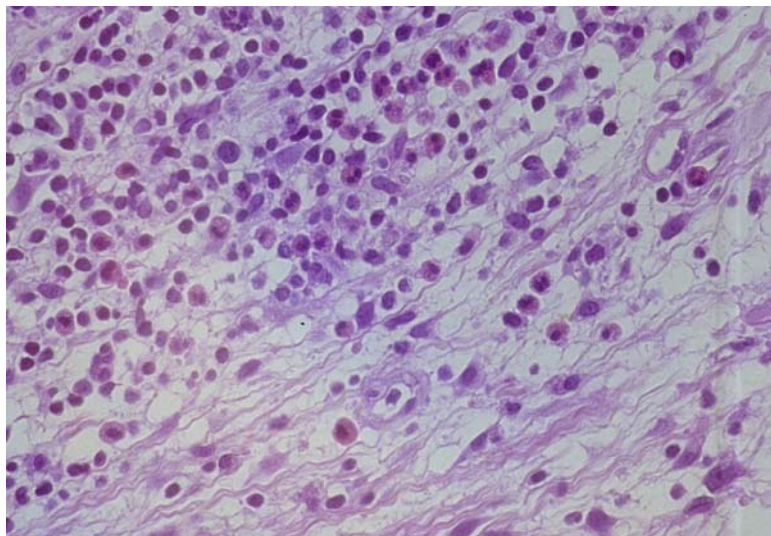


Figura 7- Eosinófilos no infiltrado inflamatório (HE, aumento original x 400).

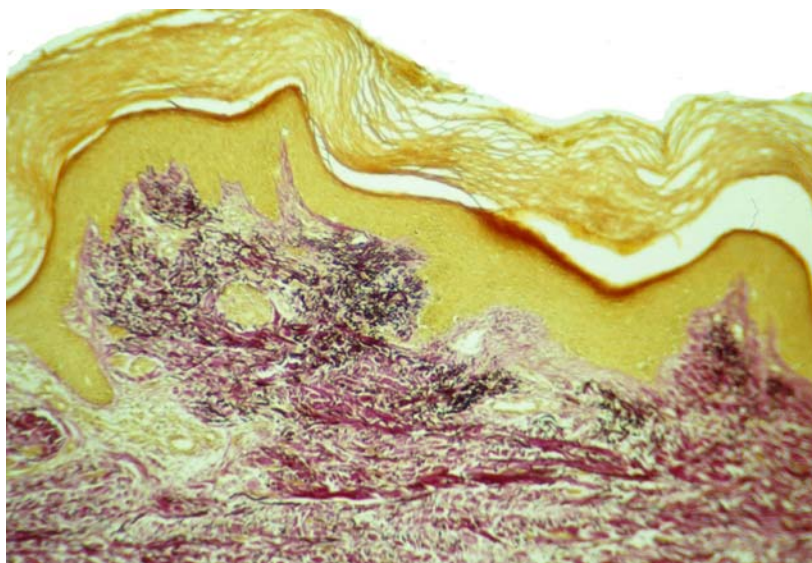


Figura 8- Fibras elásticas coradas em negro envolvidas por projeções epidérmicas (Weigert-van Gieson, aumento original x 100).

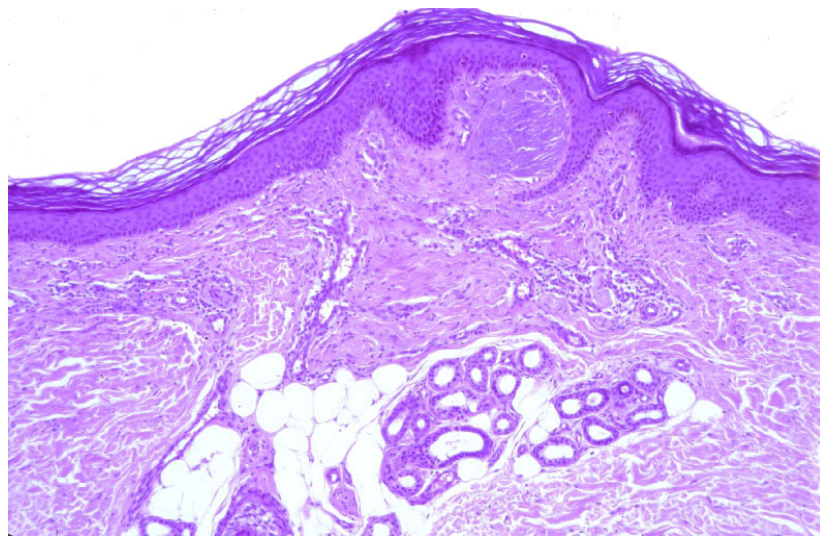


Figura 9- O material elastótico envolvido por cones epiteliais alongados (HE, aumento original x 25).

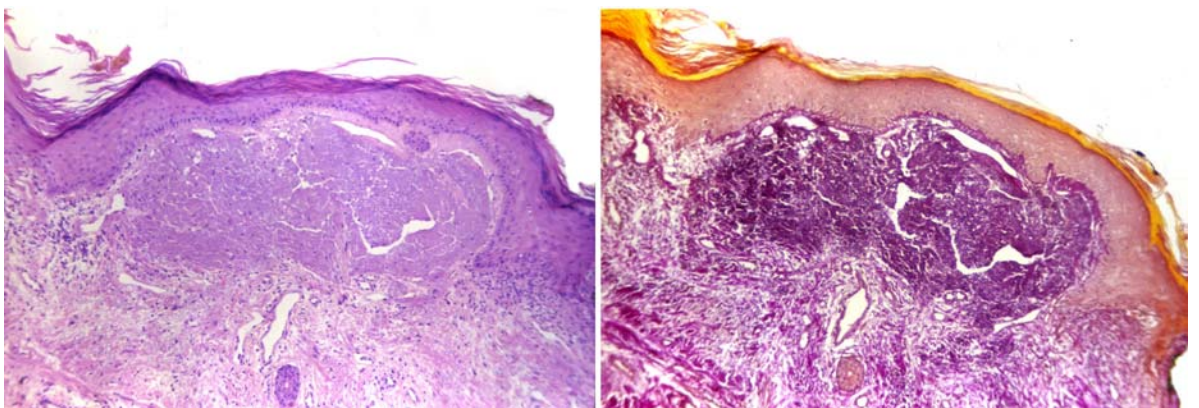


Figura 10- Projeções epidérmicas envolvem massas superficializadas de material amorfo elastótico (HE e Weigert-van Gieson, aumento original x 100).

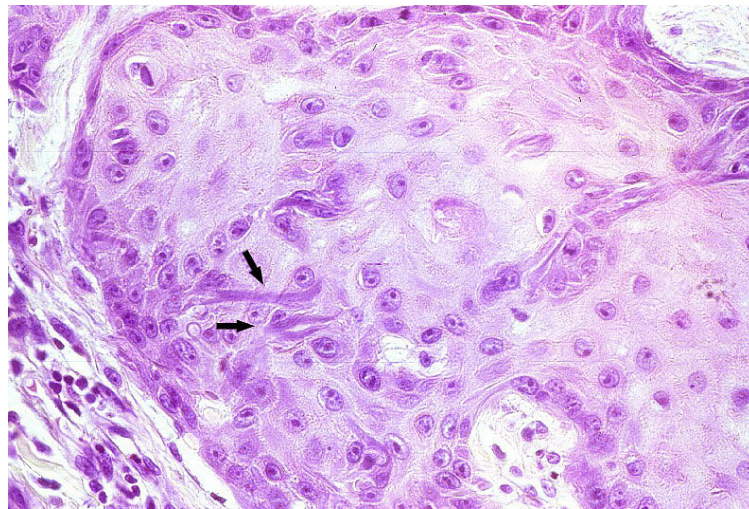


Figura 11- Fibras elásticas (setas) entre os queratinócitos (HE, aumento original x 400).

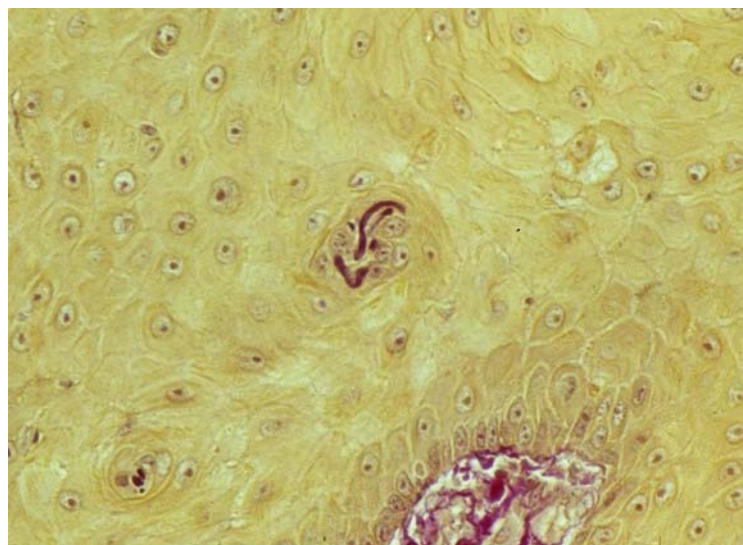


Figura 12- Fibras elásticas aprisionadas entre os queratinócitos (Weigert-van Gieson, aumento original x 400).

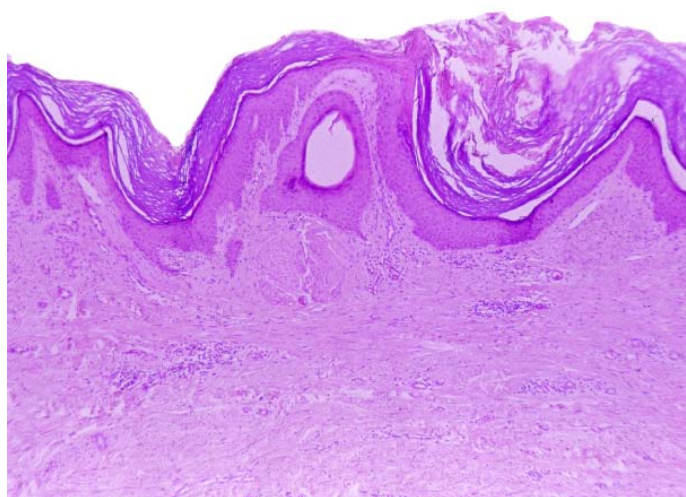


Figura 13- Acanthose com hiperqueratose e papilomatose. Deposição de colágeno novo na derme reticular média (HE, aumento original x 50).

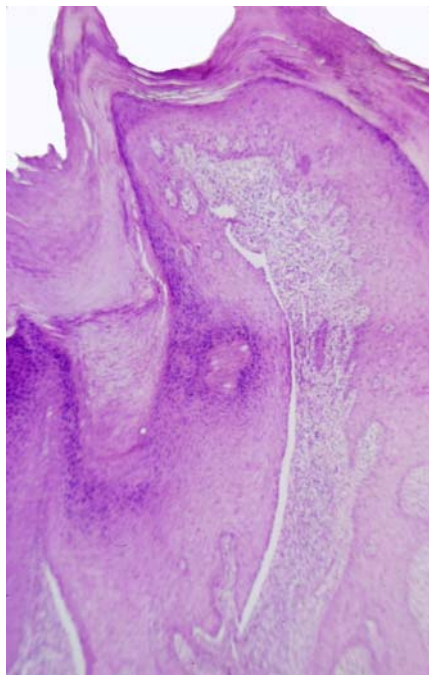


Figura 14- Acanthose com hiperqueratose e fenda subepidérmica (HE, aumento original x 50).

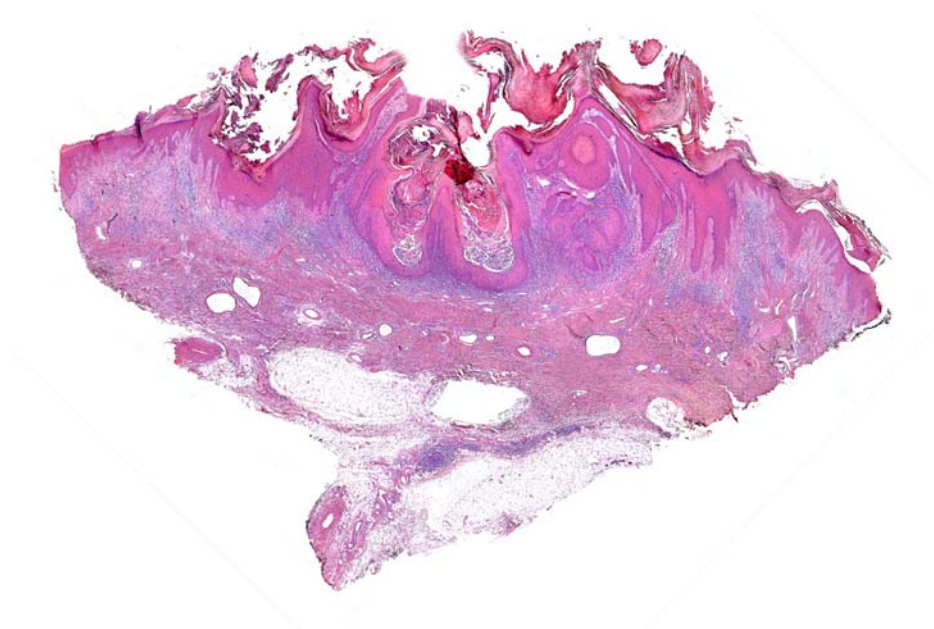


Figura 15- Visão panorâmica de uma lesão hiperqueratótica no braço: semelhante ao queratoacantoma (HE, aumento original x 10).

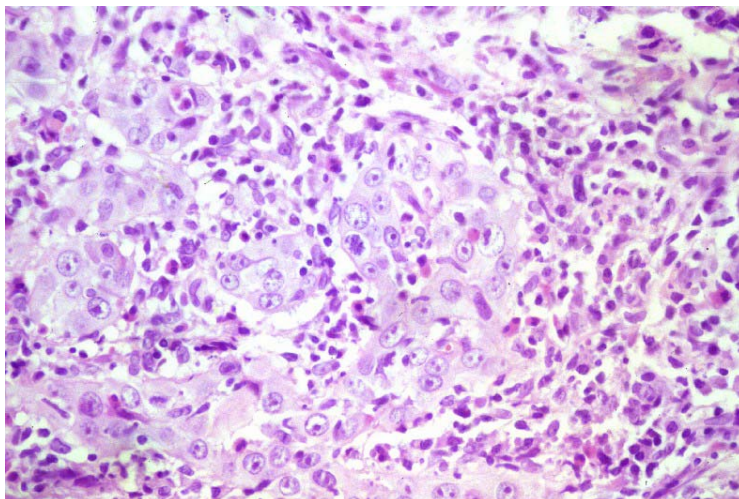


Figura 16- Carcinoma espinocelular moderadamente diferenciado (HE, aumento original x 400).

4.5- IMUNOFLUORESCÊNCIA DIRETA

Em nove pacientes, os dados do exame de IFD estavam disponíveis. Em seis pacientes, o exame de IFD apontou a presença de imunodepósitos nas lesões de LEH, enquanto que em três pacientes, não foram detectados imunodepósitos nas lesões. Os achados podem ser observados no Quadro 7, abaixo.

Quadro 7- Resultados da IFD em 9 pacientes com LEH

Paciente n°	IgG	IgM	IgA	C1q	C3
2	++	-	-	+++	+++
3	-	+++	-	+++	-
4	-	-	-	-	-
6	++	++	-	+	+
8	-	+	+	+	+
9	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-
12	++	-	-	-	-
13	+++	-	-	-	-

Obs. - depósitos de fraca (+), moderada (++) e forte intensidade (+++)

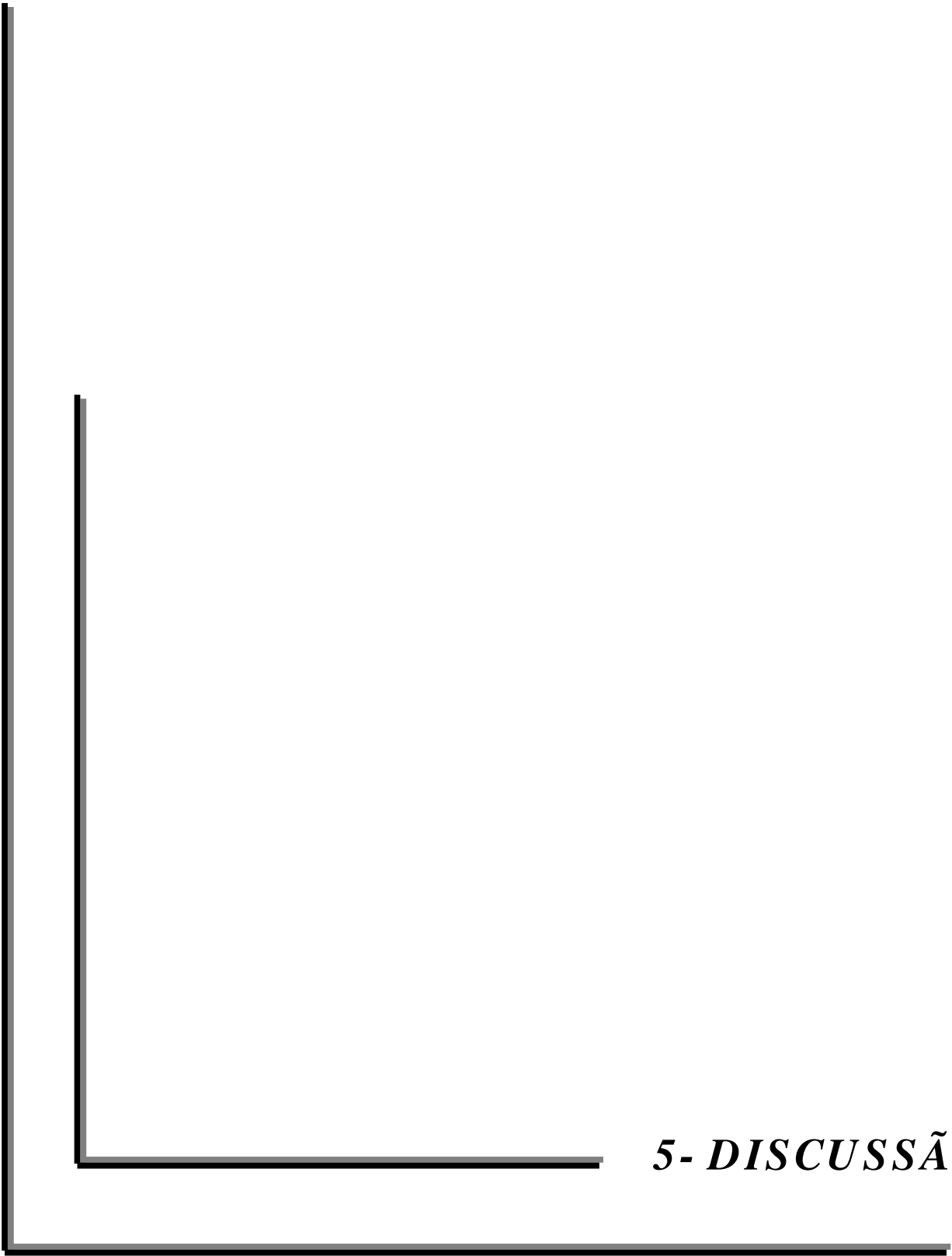
Em quatro pacientes, houve deposição de diferentes imunodepósitos e em dois pacientes, a IgG apresentou-se como imunodepósito exclusivo (Quadro 7, p. 53). A imunoglobulina mais freqüente nos imunodepósitos foi a IgG (Quadro 8, p. 54). O padrão de depósito mais comum foi o granular, focal, ao longo da zona da membrana basal (Quadro 9, p. 54).

Quadro 8 - Resultados da IFD em 9 pacientes com LEH - tipo de depósito

Depósito	Positivo	Negativo
IgG	4 (44,4%)	5 (55,5%)
IgM	3 (33,3%)	6 (66,6%)
IgA	1 (11,1%)	8 (88,8%)
Clq	4 (44,4%)	5 (55,5%)
C3	3 (33,3%)	6 (66,6%)

Quadro 9 - Resultados da IFD em 9 pacientes com LEH - padrão do depósito

Padrão do depósito	n° de pacientes
Depósitos granulares	06 (66,6%)
Depósitos lineares	0
Ausência de depósitos	03 (33,3%)
Total	09 (100%)



Baseando-se em dados disponíveis na base MEDLINE, o presente estudo é, dentre os demais, composto da maior amostra de pacientes com LEH (DALDON, de SOUZA e CINTRA, 2003), conforme Anexo, p. 106. Nos estudos anteriores foram descritos sete (UITTO et al., 1978) e nove doentes (SPANN et al., 1988), sendo os demais relatos isolados de LEH (BECHET, 1940, 1942, 1950; JOLLY JUNIOR e CARPENTER JUNIOR, 1966; DAMMERT, 1971; OTANI, 1977; HOWITZ e ULLMAN, 1978; JOHN et al., 1981; SANTA-CRUZ et al., 1983; DABSKI e STOLL JUNIOR, 1985; ORTEGA RESINAS et al., 1985; RUBENSTEIN e HUNTLEY, 1986; VINCIULLO, 1986; GREEN e PIETTE, 1987; FANTI et al., 1989; SEIGER et al., 1991; PERNICIARO et al., 1995; GEORGALA et al., 1998; KHAN et al., 2002).

HYMES e JORDON (1989) estimaram que aproximadamente 2% dos pacientes de LE apresentavam LEH. SPANN et al. (1988) encontraram nove pacientes com LEH, em um conjunto de 250 pacientes nas diferentes variantes de LE (3,6%), enquanto esse grupo de estudo de 14 pacientes representou 6,3% do conjunto de 220 pacientes com LE. Trata-se uma variante rara de LE, tendo sido encontrados unicamente 14 pacientes, em 27 anos, no ambulatório de colagenoses.

Sabe-se que o LE tem nítida preferência pelo sexo feminino, chegando à razão de 9:1 no lúpus eritematoso sistêmico (LES) (MOREIRA e GAMA, 2001) e de 2,6:1 no LECC (ROWELL e GOODFIELD, 1998). O presente grupo também apresentou predileção pelo sexo feminino na razão de 6:1. UITTO et al. (1978) encontraram a razão de 2,5:1 e, no grupo de SPANN et al. (1988), ela foi mais discreta, de 1,25:1.

Observou-se no presente estudo, o predomínio da raça branca (92,8%), enquanto SPANN et al. (1988) encontraram discreta predileção pela raça negra (55%). Propõe-se a existência de genótipos predisponentes ao LE, variáveis de um país para outro e de um grupo racial para outro (PETRI, 2000; COOPER et al., 2002) e o LEH poderia refletir isso também. PROENÇA et al. (1989) ao estudarem 171 pacientes com LECC, em São Paulo/Brasil, encontraram a predominância da raça branca de 68,4%.

A doença iniciou-se, em média, na quarta década e o tempo de história foi de aproximadamente quatro anos. Os doentes estudados por UITTO et al. (1978) encontravam-se na quinta década e o tempo de história era maior (6,5 anos). O fato das lesões verrucosas serem assinaladas com um período médio de história de quatro anos, sugere que não é necessário um espaço de tempo prolongado de LECC para que se desenvolvam lesões verrucosas. Pode-se supor que as lesões apresentem o caráter verrucoso desde o início. Isso pode ser confirmado, quando se observa que os outros pacientes com LECC não desenvolveram lesões de padrão verrucoso em sua evolução.

Todos os pacientes deste estudo apresentavam lesões características de LECC, juntamente com as de LEH. Isso reforça o que já havia sido proposto por BECHET (1940) e enfatizado por UITTO et al. (1978) de que o LEH é uma variante do LECC.

Um aspecto clínico residual das lesões de LEH, bastante salientado por BECHET (1940, 1942, 1950) era o das cicatrizes de padrão cribriforme, nas áreas inativas, que foi encontrado em seis pacientes desse estudo. Esse aspecto é observado no granuloma coraliforme (GEORGOURAS, 1967) e na placa comedônica actínica (EASTERN e MARTIN, 1980) e deve corresponder a via final comum de afecções destrutivas que acometem a pele elastótica (KOCARD, 1981; WEEDON, 1981).

Clinicamente, as lesões verrucosas dos pacientes em questão localizavam-se preferencialmente na face e nos membros superiores. BECHET (1942) sugeriu que o sítio mais comum era a face. Por outro lado, todos os sete pacientes estudados por UITTO et al. (1978) apresentavam lesões hiperqueratóticas exclusivamente nos membros superiores. Portanto, os pacientes desta pesquisa apresentaram-se clinicamente de maneira semelhante ao relatado por ambos autores.

O'LOUGHLIN et al. (1978) assim como CALLEN (1982) encontraram, ao estudar pacientes com LECC, anormalidades laboratoriais mais freqüentes em pacientes com acometimento generalizado das lesões de pele, ou seja, com comprometimento acima e abaixo do pescoço. Tentando transpor esses dados para

o grupo em estudo de LEH, entre os nove pacientes que apresentavam distribuição generalizada das lesões, uma não tinha exames disponíveis para consulta, cinco não exibiam nenhuma alteração laboratorial, uma apresentava linfopenia e duas pacientes apresentavam várias provas laboratoriais elevadas (casos 6 e 13). Uma dessas pacientes apresentava hepatite auto-imune e a outra evoluiu com forma grave de LES, preenchendo os critérios estabelecidos pela “American Rheumatism Association” (TAN et al., 1982).

Os achados do grupo aqui estudado demonstraram assim como nos dos outros autores (HOWITZ e ULLMAN, 1978; UITTO et al., 1978; JOHN et al., 1981; DABSKY e STOLL JUNIOR, 1985; RUBENSTEIN e HUNTLEY, 1986; VINCIULLO, 1986; FANTI et al., 1989; PERNICIARO et al., 1995; GEORGALA et al., 1998; KHAN et al., 2002), que, geralmente, o LEH não cursa com sistematização. No entanto, sendo o LE uma doença espectral, alterações laboratoriais acompanhadas ou não de sintomas sistêmicos podem ocorrer (OTANI, 1977; GREEN e PIETTE, 1987; SPANN et al., 1988; SEIGER et al., 1991).

A fotossensibilidade, definida como a piora ou o aparecimento das lesões após a exposição solar, foi encontrada em 64% pacientes, semelhante aos 66% encontrados por SPANN et al. (1988). Ao estudar pacientes com LECC, PRYSTOWSKY et al. (1976) observou a fotossensibilidade em 60% deles, enquanto CALLEN (1982), em 87%. A exposição solar deve exercer algum papel como desencadeante ou agravante das lesões lúpicas. Contudo, as lesões atróficas de LECC em áreas cobertas, como o couro cabeludo e o pavilhão auricular mostram que outros fatores devem atuar. No estudo em questão, detectou-se o anticorpo anti-SSA/Ro em apenas uma paciente de nove pacientes que realizaram o exame. Esse anticorpo é considerado como marcador de fotossensibilidade (SIMMONS-O'BRIEN et al., 1995; PROVOST et al., 1996).

Os pacientes deste estudo apresentam características histopatológicas clássicas de LECC e outras referentes ao caráter verrucoso das lesões que define o LEH como uma variante distinta. O aspecto clássico do LECC é caracterizado pela atrofia do estrato de Malpighi, hiperqueratose com rolhas córneas foliculares, somadas às alterações de interface, representadas pelo obscurecimento parcial da

junção dermoepidérmica pelo infiltrado inflamatório, a degeneração hidrópica das células da camada basal e o espessamento da zona da membrana basal (CLARK et al., 1973). As características presentes no LE como infiltrado inflamatório em faixa, corpos colóides epidérmicos e dérmicos, edema subepidérmico e incontinência pigmentar decorrem de ser o LE exemplo de reação liquenóide (PINKUS, 1973). Outras características como o infiltrado celular perivascular e perianexial, composto por linfócitos, plasmócitos e histiócitos, localizados tanto na superfície como na profundidade da derme, vasodilatação e extravasamento de hemácias são bastante sugestivas de LE e ajudam a distingui-lo do líquen plano (PINKUS, 1973; JERDAN et al., 1990). Todas essas características estavam presentes no material desse estudo.

As características histológicas que distinguem o LEH de outras variantes de LE são a acantose, a papilomatose e a acentuação da hiperqueratose (UITTO et al., 1978; MASCARO et al., 1997) e também foram encontradas no presente estudo.

Há casos em que clínica e histopatologicamente os achados do LE se misturam aos do líquen plano, de forma que o diagnóstico diferencial, muitas vezes, é impossível, e a designação de LE-líquén plano-símile foi proposta (DAVIES et al., 1977; ROMERO et al., 1977). Entre os casos estudados, essa dúvida não ocorreu, já que clinicamente todos os pacientes apresentavam lesões típicas de LECC somadas às lesões verrucosas, e, histopatologicamente, apresentavam-se como uma dermatite de interface com outras características, como espessamento da zona da membrana basal, degeneração hidrópica das células da camada basal e infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário perianexial e perivascular superficial e profundo, que favoreciam o diagnóstico de LE.

BECHET (1942, 1950), ao observar a presença de infiltrado inflamatório no tecido subcutâneo, propôs renomear o LEH de lúpus eritematoso hipertrófico e profundo. Entre os pacientes estudados, 50% apresentaram acometimento hipodérmico, não sendo, portanto, uma característica obrigatória. Dessa forma, acredita-se que a designação de LEH é mais fiel a todos os casos, evitando confusão com o lúpus profundo de Kaposi-Irgang, cujas características clínicas e histológicas faltam aqui (SANCHEZ et al., 1981).

A presença de eosinófilos no infiltrado inflamatório, nos exames histopatológicos dos pacientes em estudo, é um achado incomum, porque não é característica do LECC (CLARK et al., 1973; JERDAN et al., 1990). Sabe-se que a eosinofilia tecidual pode estar associada a tumores como ao CEC da cavidade oral, da vulva, do pênis, escroto e ânus; sendo apontada como uma característica que favorece o bom prognóstico, ou seja, parece que, quando presentes os eosinófilos, o risco de invasão tumoral é menor (LOWE et al., 1981; LOWE e FLETCHER, 1984; CLAUDATUS JUNIOR et al., 1986). Outras lesões cutâneas caracterizadas por hiperplasia da epiderme como o queratoacantoma e o pêfigo vegetante apresentam eosinófilos no infiltrado (LOWE et al., 1984). A presença de eosinófilos nas lesões de LEH pode ser um epifenômeno, mas essas células poderiam ser atraídas por fatores quimiotáticos produzidos pela epiderme ou pelo infiltrado inflamatório. WASSERMAN et al. (1974) isolaram um fator quimiotático de eosinófilo das células tumorais do carcinoma de pulmão, sugerindo que a atração do infiltrado eosinofílico era atribuível às próprias células tumorais.

No presente estudo, observaram-se evidências de eliminação transepidérmica de fibras elásticas. Descartaram-se, entre os pacientes, doenças prévias caracterizadas por alteração dos constituintes dérmicos, como as síndromes de Marfan, Down e Ehlers-Danlos, o pseudoxantoma elástico e a administração de D-penicilamina (PATTERSON, 1984). O fenômeno de eliminação transepidérmica pode ser um achado incidental em várias dermatoses (PATTERSON, 1984; WOO e RASMUSSEN, 1985b); portanto, a eliminação transepidérmica de fibras elásticas no LEH merece discussão.

O fenômeno de eliminação transepidérmica é fruto da interação entre a epiderme e a derme (SCHELLANDER e MARKS, 1973). É o fenômeno de catarse, em que a epiderme depura os materiais que são ou se tornaram estranhos na derme (MALAK e KURBAN, 1971).

Nos casos estudados, foi observada a superficialização do material elastótico na derme papilar, justaposta à junção dermoepidérmica. BAYOUMI et al. (1978) estudaram o fenômeno de eliminação transepidérmica injetando partículas de carvão e de outras substâncias subepidermicamente na pele do flanco de

cobaias. A eliminação das partículas ocorreu em quatro dias. Histologicamente, os folículos pilosos tornavam-se hiperplásicos e participavam do fenômeno de eliminação. Esses autores concluíram que o fenômeno de eliminação transepidérmica ocorreria se o material depositado na derme não fosse nem tão irritante (o que levaria à necrose) e nem tão inerte (o que não provocaria nenhuma reação epidérmica), como havia sido proposto por MEHREGAN (1970). Os autores também concluíram que: 1) a zona mais sensível para a eliminação transepidérmica situava-se acima do nível da papila do folículo piloso na derme, 2) ocorria aumento da atividade mitótica epidérmica e um movimento epidérmico ativo estava envolvido na resposta e 3) o material era expelido via folículo piloso ou pela epiderme intacta. Dessa forma, a presença do material elastótico superficializado nos casos em questão pode ser o gatilho que leva a epiderme a se tornar hiperplásica, visando o envolvimento daquelas estruturas.

O padrão do fenômeno de eliminação desses casos diverge daquele observado na elastose perfurante serpiginosa, em que ocorre a formação de um canal transepidérmico pelo qual as fibras elásticas degeneradas e as células inflamatórias, principalmente neutrófilos, são eliminados. Não se observou, nesses casos, a ruptura do epitélio para dar vazão ao material englobado, levando à suposição de que seriam dois processos de eliminação envolvidos.

O primeiro processo seria a permeação do epitélio pelas fibras elásticas, que, através da membrana basal danificada, são aprisionadas pelos queratinócitos, atingindo a superfície cutânea pelo movimento de crescimento dos queratinócitos (Fig. 11 e 12, p. 50). Esse mecanismo ocorre em lesões como o queratoacantoma, as cicatrizes e o LECC (MEHREGAN, 1970; MIHARA, 1984). Essas fibras elásticas poderiam estar modificadas, levando o epitélio a tentar extruí-las dessa maneira (MEHREGAN, 1970).

O segundo processo de eliminação iniciaria-se no envolvimento do material elastótico pelos cones epiteliais hiperplásicos (Fig. 8, p. 48; Fig. 9 e 10, p. 49), que, evolutivamente, levaria à papilomatose que projeta o material elastótico para ser completamente englobado pela epiderme já atrófica (Fig. 4, p. 46). Nesses casos, não há a formação de um canal transepidérmico. Pode-se supor que os

cones epiteliais acabariam por se unir, formando verdadeiras ilhas de material elastótico englobado pela epiderme; a seguir, este material seria eliminado, e a epiderme se restituiria. Na derme, então, observa-se a substituição do material elastótico pelo colágeno neoformado.

Esses aspectos, encontrados nos pacientes estudados, são comparados aos descritos no granuloma coraliforme (GEORGOURAS, 1967), no pioderma blastomicótico-símile e na pustulose vegetante (TAGAMI et al., 1984) e que, evoluiriam, para o estágio de placa comedônica actínica (EASTERN e MARTIN, 1980).

GEORGOURAS (1967) descreveu o granuloma coraliforme, muito comum na Austrália, e que acreditava estar ligado ao *Staphylococcus aureus*; e em que lesões vegetantes, ao se resolverem, deixavam cicatrizes cribriformes, coraliformes. Histopatologicamente, a hiperplasia pseudo-epiteliomatosa estava associada a infiltrações de leucócitos. O granuloma coraliforme, clínica e histologicamente, muito se assemelha ao pioderma blastomicótico-símile de SU et al. (1979), afecção que se caracteriza por lesões vegetantes únicas ou múltiplas localizadas nas extremidades, mas também na cabeça e no pescoço e freqüentemente associada à infecção por *S. aureus*. Histologicamente, a hiperplasia pseudo-epiteliomatosa envolvia os abscessos dérmicos.

TAGAMI et al. (1984) descreveram uma condição similar ao pioderma blastomicótico-símile, em que placas vegetantes escamo-crostosas estéreis desenvolviam-se no tronco e nos membros de uma mulher de 24 anos de idade e que evoluíam para cicatrizes cribriformes. Apesar de histopatologicamente apresentar abscesso dérmico que era envolvido pelo epitélio proliferante, não foi detectado nenhum microorganismo nas lesões.

Nesses casos, a resposta tecidual pode não depender da presença do microorganismo específico, mesmo nos casos de SU et al. (1979), várias bactérias foram detectadas e não somente o *S. aureus*. O granuloma coraliforme, o pioderma blastomicótico-símile e a pustulose vegetante podem ser entidades correlatas, que demonstram mais uma vez que para uma agressão dérmica, há uma resposta

epidérmica de hiperplasia, que depois se auto-resolve deixando cicatrizes cribriformes, aspecto esse também observado em seis casos de LEH em questão.

EASTERN e MARTIN (1980) descreveram a placa comedônica actínica em cinco pacientes idosos de pele clara, que apresentavam placas solitárias nodulares eritematosas a azuladas, contendo estruturas semelhantes a comedões e que, freqüentemente formavam um padrão cribriforme, situadas na pele fotoexposta, preferencialmente dos membros superiores. Histologicamente, observaram uma epiderme afilada com vários folículos dilatados, preenchidos por queratina. Na derme, observava-se acentuada elastose actínica com superficialização do material elastótico. Pelo achado histológico, os autores interpretaram que a placa actínica comedônica seria uma variante localizada da elastoidose nodular com múltiplos cistos e comedões. KOCSARD (1981) e WEEDON (1981) propuseram que a placa comedônica actínica poderia ser o estágio tardio de lesões do padrão do pioderma blastomicótico-símile de SU et al. (1979), e do granuloma coraliforme (GEORGOURAS, 1967).

É possível que o LEH evolua para um estágio final semelhante ao da placa actínica comedônica que também parece ser a via final de outras doenças como o granuloma coraliforme e o pioderma blastomicótico-símile.

Se, por um lado, a superficialização do material elastótico pode ser um dos passos para desencadear o fenômeno de eliminação, também a natureza do material a ser eliminado exerce seu papel (MEHREGAN, 1970). Os achados deste estudo sugerem que as fibras elásticas seriam reconhecidas como material estranho, já que foram observadas fibras elásticas isoladas ou em pequenos grupos aprisionadas entre os queratinócitos e massas de material elastótico envolvidos pela epiderme acantótica.

As fibras elásticas alteradas são eliminadas na elastose serpiginosa perfurante (VOLPIN et al., 1978), na elastose serpiginosa perfurante induzida pela penicilamina (KIRSCH e HUKILL, 1977), sendo descritas alterações nas fibras elásticas próprias a cada uma dessas entidades, tornando possível distingui-las entre si (KIRSCH e HUKILL, 1977; WOO e RASMUSSEN, 1985a). Também no pseudoxantoma elástico perfurante, as fibras elásticas alteradas são eliminadas

(PATTERSON, 1984). Esses fatos sugerem que ao sofrerem algum dano, as fibras elásticas despertam uma resposta tecidual, comportando-se como material “irritante” à derme.

As fibras elásticas alteradas pela exposição solar foram apontadas como causadoras do granuloma actínico de O'Brien (O'BRIEN, 1975), caracterizado por lesões papulosas, anulares e arciformes nas áreas fotoexpostas. Realizando-se um fuso que se estenda das margens laterais da lesão até o centro, pode-se observar, caracteristicamente, pronunciada elastose solar nas bordas da lesão, presença de elastofagocitose na lesão propriamente dita, e ausência de tecido elástico na região central. O'Brien sugeriu que a degeneração actínica das fibras elásticas seria responsável pela arterite temporal (O'BRIEN e REGAN, 1999). O granuloma actínico de O'Brien não é uma doença perfurante, mas ele demonstra que as fibras elásticas alteradas podem desencadear uma resposta imune, no caso, granulomatosa. O caso de uma mulher que apresentava lesões do granuloma actínico associadas às de pseudoxantoma elástico perfurante, sugere que diferentes mecanismos são responsáveis pela eliminação de fibras elásticas alteradas, causando doenças diferentes (LEE et al., 1996).

O material elastótico poderia ser confundido com o amilóide e com a degeneração colóide. A presença de amilóide em lesões de LEH já foi descrita (KHAN et al., 2002). Entre os casos desse estudo, a coloração de vermelho congo não detectou amilóide, que poderia ser originado de queratinócitos apoptóticos (HASHIMOTO e KOBAYASHI, 1980). No caso de degeneração colóide, a coloração de vermelho congo seria positiva (HASHIMOTO e BLACK, 1985). Como a coloração de Weigert-van Gieson corou em negro as áreas de degeneração basófila observadas ao HE, pode-se dizer que o material depositado era o material elastótico. Há muita controvérsia quanto à natureza do material elastótico encontrado na derme da pele fotoexposta, pois alguns autores relataram que a degeneração do colágeno participaria da formação da elastose actínica (MITCHELL, 1967; STEVANOVIC, 1976). No entanto, vários outros autores não encontraram evidências que confirmem essa hipótese, e propõem que o material elastótico apresenta composição química, propriedades físicas e características

histoquímicas similares às aquelas do tecido elástico (TSUJI e HAMADA, 1981; BRAVERMAN e FONFERKO, 1982; O' BRIEN, 1985; BOUISSOU et al., 1988).

A exposição solar pode desencadear ou agravar as lesões lúpicas. Pode-se observar que a presença de elastose solar nos casos de lúpus é freqüente, embora não obrigatória. Nessa pesquisa, doze pacientes apresentavam-na sob forma de “degeneração basófila do colágeno”. Nos outros dois casos teria ocorrido a eliminação transepidérmica das fibras elásticas, corroborada pelo achado de fibras elásticas intra-epidérmicas, e pela deposição de colágeno neoformado na derme.

A exposição solar é fator precipitante do aparecimento do CEC, e uma das pacientes o desenvolveu.

A presença da elastose solar em quase todos os casos e o fato de serem todas as lesões provenientes da pele fotoexposta, sugere que o sol teria algum papel na etiopatogênese do fenômeno de eliminação transepidérmica das lesões, modificando a constituição das fibras elásticas. No entanto, os fenômenos perfurantes praticamente não ocorrem na pele solar, embora a eliminação de material elastótico tenha sido descrita em três casos (GOETTE, 1984) que, clinicamente, se apresentavam como queratoses actínicas. Histologicamente, a eliminação transepidérmica do material elastótico se dava através de um canal transepidérmico. Esse relato é único na literatura, pois até então o fenômeno perfurante não havia sido descrito na elastose actínica, nem em suas variantes. Isso reforça que algum outro fator deva ser importante para a eliminação do material elastótico nas lesões do LEH que não apenas o dano actínico.

Um fator que poderia participar desse processo seria o infiltrado inflamatório, presente nos casos de LE, assim como nos casos de LEH aqui descritos, e que poderia modificar a constituição das fibras elásticas. Essa hipótese é sustentada pela destruição das fibras elásticas na alopecia lúpica (PINKUS, 1978), e, esse padrão de destruição, que ocorre em toda a espessura da derme, inclusive ajudaria a distingui-la da alopecia causada pelo líquen plano pilar (ELSTON et al., 2000). Na anetodermia lúpica, as lesões saculares de pele atrófica mostram ausência de fibras elásticas à histopatologia, sugerindo que o infiltrado inflamatório lúpico tenha participação no processo de dano às fibras elásticas

(VENENCIE et al., 1984; VENENCIE e WINKELMANN, 1984; SCHNITZLER et al., 1988).

SCHMITT et al. (1972) demonstraram, ultra-estruturalmente, que as lesões de LECC e LES têm fibras elásticas com alterações próprias, ou seja, diferentes das da elastose solar, sugerindo haver um dano específico às fibras elásticas no decorrer do processo evolutivo lúpico. As fibras elásticas são compostas por dois componentes: a matriz granular e o componente fibrilar que é visível na periferia das fibras (FRANCES e ROBERT, 1984). Nas lesões de elastose actínica, observa-se que o componente granular da matriz está hipertrofiado e denso, culminando com a formação de massas de matriz volumosas, enquanto o componente fibrilar se reduz progressivamente até desaparecer por completo. Nas lesões de LE, ocorre o oposto, a matriz desaparece, permitindo ao componente fibrilar aparecer (SCHMITT et al., 1972).

No entanto, outros fatores, além do dano actínico e do processo inflamatório, devem atuar na patogênese do fenômeno de eliminação transepidérmica das lesões de LEH, já que as lesões atróficas de LECC, que apresentam a elastose solar e o infiltrado inflamatório, não mostram o fenômeno de eliminação transepidérmica.

Três pacientes apresentaram lesões do padrão do QA concomitantes com as de LEH. Essas lesões eram crateriformes, com colarete e queratinócitos de aspecto vítreo. Observavam-se infiltrado inflamatório liquenóide, fibrose na derme reticular circunscrevendo as lesões, fibras elásticas entre os queratinócitos e alterações actínicas na derme. Embora a disqueratose não fosse tão acentuada, esses aspectos são morfológicamente semelhantes aos do queratoacantoma (KERN e McCRAY, 1980; KINGMAN e CALLEN, 1984; SCHWARTZ, 1994). A presença de fibras elásticas intra-epidérmicas seria uma das características que ajudariam a distinguir o QA do CEC (KING e BARR, 1980). JORDAN et al. (1991) observaram que as fibras elásticas eliminadas no QA são actinicamente danificadas, sugerindo o papel da exposição solar na gênese do QA.

Outros autores relataram lesões QA-símbles em pacientes com LECC (JOLLY JUNIOR e CARPENTER JUNIOR, 1966; UITTO et al., 1978; RUBENSTEIN e HUNTLEY, 1986; GREEN e PIETTE, 1987; FANTI et al., 1989).

Entre os pacientes com LEH estudados por UITTO et al. (1978), tanto as lesões QA-símbles quanto as semelhantes ao líquen plano hipertrófico apresentaram fibras elásticas na derme superior, intra-epidemicamente e na camada córnea. Ultra-estruturalmente, as fibras elásticas estavam em contato direto com os queratinócitos, assim como envolvidas por fagócitos (SANTA-CRUZ et al., 1983). VINCIULLO (1986) observou, em um caso isolado, que as lesões de LEH assemelhavam-se clínica e histopatologicamente a queratoacantomas, apresentavam fibras elásticas intra-epidérmicas, necessitando cuidado para não serem interpretadas como CEC.

Portanto, acreditamos em concordância com esses autores, que as lesões cutâneas de padrão semelhante ao do QA, em pacientes com LECC, ocorrem como manifestação do LEH. O espessamento da zona da membrana basal, a degeneração hidrópica das células da camada basal e o infiltrado perivascular superficial e profundo, são características que favorecem esse diagnóstico.

Um dos doentes do estudo, após vinte e seis anos de história e apresentação histopatológica de hiperplasia pseudo-epiteliomatosa, desenvolveu CEC moderadamente diferenciado no dorso nasal. A hiperplasia pseudo-epiteliomatosa é a proliferação epidérmica reacional a processos dérmicos como micobacterioses e infecções fúngicas, mas também a neoplasias, como o tumor de células da granulosa (CIVATTE, 1985).

A distinção da hiperplasia pseudo-epiteliomatosa com o CEC bem diferenciado é um dilema freqüente e é importante para evitar terapêutica desnecessária (JOHN et al., 1981; VINCIULLO, 1986; GRUNWALD et al., 1988; PERNICIARO et al., 1995). Se as atipias epiteliais podem estar presentes no LE, como desmonstrado por FARAH et al. (1974) e também encontradas nesse estudo, a opção pelo diagnóstico de CEC deve ser ainda mais criteriosa. No entanto, os casos que se apresentem como hiperplasia

pseudo-epiteliomatosa podem, após longo período, sofrer malignização, pois o CEC pode se desenvolver em tecidos com inflamação crônica, como nos casos de úlceras crônicas dos membros inferiores, cicatrizes de queimaduras, nas lesões cicatriciais de LECC e pós-irradiação (MILLARD e BARKER, 1978; KEITH et al., 1980; MORA e PERNICIARO, 1981; PRESSER e TAYLOR, 1981; GARRETT, 1985; CARUSO et al., 1987; GOH et al., 1987; SHERMAN et al., 1993; ONAYEMI e SOYINKA, 1996). Ao estudar sete pacientes com pioderma blastomicótico-símile, SU et al. (1979) encontraram uma paciente que desenvolveu CEC posteriormente.

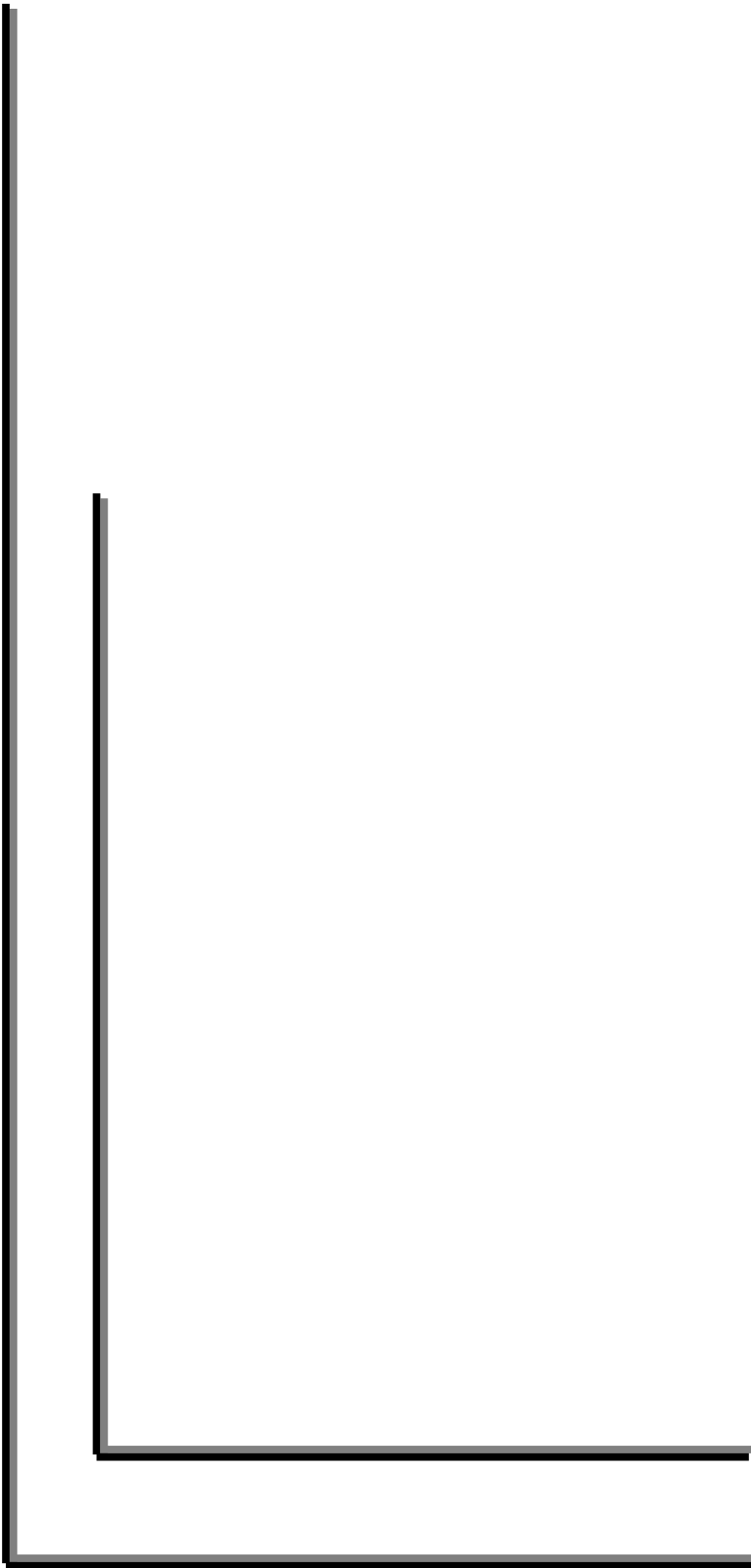
Os diagnósticos clínico-histopatológicos diferenciais das lesões de LEH são o QA, o CEC, a queratose actínica, a placa actínica comedônica, o líquen-plano hipertrófico e os quadros de hiperplasia pseudo-epiteliomatosa de outra natureza, como os infecciosos.

A interpretação dos dados histopatológicos, em conjunto aos dados clínicos, facilitam o diagnóstico, pois os pacientes de LEH apresentam lesões de padrão discóide, ou seja, lesões eritemato-atrófico-discrômicas. Histopatologicamente, a frequência dos achados de espessamento da zona da membrana basal, de degeneração hidrópica das células da camada basal, além da presença de infiltrado inflamatório perianexial, perivascular superficial e profundo, às vezes de forma tão acentuada a formar verdadeiros “manguitos”, juntamente com acantose e papilomatose, são dados que apontam para o diagnóstico histopatológico de LEH.

Em relação ao exame de IFD, o achado de múltiplos imunodepósitos granulares na zona da membrana basal, são apontados como altamente sugestivos de lúpus (DAHL, 1983; WEIGAND, 1989; DAVID-BAJAR e DAVIS, 1997). Isso ocorreu em quatro de nove pacientes deste estudo. O achado de imunodepósito exclusivo de IgG granular na zona da membrana basal, tal como ocorreu em dois de nove pacientes aqui estudados, é também apontado como compatível com LE (DAVID-BAJAR e DAVIS, 1997). Entre os pacientes com LEH, UITTO et al. (1978) encontraram predomínio de depósito de IgG granular na zona da membrana basal e, em menor grau, de IgM e C3. O imunodepósito mais frequentemente observado

entre os pacientes deste estudo também foi o de IgG. É referido que o depósito de IgG é o mais prevalente nos casos de LE (DAHL, 1983; PROENÇA et al., 1985; WEIGAND, 1989; SUGAI et al., 1992; KULTHANAN et al., 1996; DAVID-BAJAR e DAVIS, 1997). A positividade do exame de IFD em lesões de LECC tem sido muito investigada, com valores de 94% (TUFFANELLI, 1975), 77% (PRYSTOWSKY et al., 1976) e 65% (NIEBOER, 1987). No Fórum de Mineápolis, os valores positivos de IFD citados pelos professores participantes situaram-se entre 60 a 80% (DAHL, 1983). A positividade do exame varia com a idade e o local da lesão biopsiada. Lesões muito novas ou muito antigas tendem a apresentar resultados negativos, enquanto lesões em áreas fotoexpostas são freqüentemente positivas (DAHL, 1983; WEIGAND, 1989). No Brasil, PROENÇA et al. (1985) relataram a positividade de 58,33% entre os casos de LECC estudados, enquanto SUGAI et al. (1992) encontraram 66,20% de resultados positivos. Portanto, a positividade de 66,6% (6/9) encontrada entre os nossos pacientes de LEH está dentro dos valores esperados para LECC. Resultados negativos no exame de imunofluorescência direta de lesões verrucosas lúpicas foram relatados por JOHN et al. (1981) e observados em três pacientes desse estudo.

O exame de IFD do presente estudo mostrou-se de valor auxiliar, devendo ser analisado em confronto com a clínica e com o exame histopatológico, como demonstrado por WILLIAMS et al. (1989), para os casos de lúpus cutâneo.



6 - CONCLUSÕES

- a) O LEH é uma variante do LECC que apresenta características clínicas e histológicas peculiares que o distinguem de outras variantes de LE.
- b) Trata-se de uma variante rara. Em 27 anos, assinalaram-se 14 pacientes com LEH, em um grupo de 220 pacientes com diferentes manifestações de LE. Nesta amostra, portanto, ocorreu em 6% dos doentes com LE.
- c) Na amostra estudada ocorreu maior incidência do LEH no sexo feminino, na raça branca, na quarta década, com lesões verrucosas na face e membros superiores, associadas a lesões discóides.
- d) O LEH pode apresentar alterações laboratoriais associadas ou não a doença sistêmica. Nos 14 casos estudados, um associou-se a hepatite auto-imune e outro evoluiu à forma fatal de LES.
- e) A acantose e a papilomatose são elementos importantes para distinguir o LEH de outras variantes de LE. O acúmulo de material elastótico na derme superficial e a presença de fibras elásticas isoladas ou agrupadas entre os queratinócitos são marcantes no LEH.
- f) O conjunto dos comemorativos clínicos e histológicos sugerem que mecanismos de eliminação de fibras elásticas estejam envolvidos.
- g) Os diagnósticos diferenciais do LEH são o QA, o CEC, a queratose actínica, a placa actínica comedônica, o líquen plano hipertrófico e quadros de hiperplasia pseudo-epiteliomatosa de outra natureza.
- h) As lesões de LEH podem sofrer malignização para CEC, requerendo, portanto, seguimento clínico e histopatológico.
- i) As características histológicas que sugerem a distinção entre o LEH e o QA, CEC e a hiperplasia pseudo-epiteliomatosa são a degeneração hidrópica das células da camada basal, o espessamento da zona da membrana basal e a presença de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário perivascular superficial, profundo e perianexial.
- j) Os achados do exame de IFD das lesões verrucosas são semelhantes aos descritos para o LE. Em nove pacientes deste estudo, o imunodepósito mais freqüente foi o de IgG (exclusivo ou associado a

outros imunodepósitos), granular, ao longo da zona da membrana basal.

***7- REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICA***

- BARD, J.W. Transepithelial elimination in papular mucinosis. **Arch Dermatol**, 119(2): 95-7, 1983.
- BARDACH, H. Perforating lichen nitidus. **J Cutan Pathol**, 8(2): 111-6, 1981.
- BATRES, E.; KLIMA, M.; TSCHEN, J. Transepithelial elimination in cutaneous sarcoidosis. **J Cutan Pathol**, 9(1): 50-4, 1982.
- BAYOUMI, A.H.M.; GASKELL, S.; MARKS, R. Development of a model for transepidermal elimination. **Br J Dermatol**, 99(6): 611-20, 1978.
- BECHET, P.E. Hypertrophic lupus erythematosus. **Arch Derm Syphilol**, 42: 211-3, 1940.
- BECHET, P.E. Lupus erythematosus hypertrophicus et profundus. **Arch Derm Syphilol**, 45: 33-9, 1942.
- BECHET, P.E. Lupus erythematosus hypertrophicus et profundus: a further attempt to elucidate its status. **Arch Derm Syphilol**, 61: 495-8, 1950.
- BOUISSOU, H.; PIERAGGI, M.T.; JULIAN, M.; SAVIT, T. The elastic tissue of the skin: a comparison of spontaneous and actinic (solar) aging. **Int J Dermatol**, 27(5): 327-35, 1988.
- BRAVERMAN, I.M.; FONFERKO, E. Studies in cutaneous aging: I. The elastic fiber network. **J Invest Dermatol**, 78(5): 434-43, 1982.
- CALLEN, J.P. Chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical, laboratory, therapeutic and prognostic examination of 62 patients. **Arch Dermatol**, 118(6): 412-6, 1982.
- CARUSO, W.R.; STEWART, M.L.; NANDA, V.K.; QUISMORIO JUNIOR, F.P. Squamous cell carcinoma of the skin in black patients with discoid lupus erythematosus. **J Rheumatol**, 14(1): 156-9, 1987.
- CLARK, W.H.; REED, R.J.; MIHM, M.C. Lupus erythematosus: histopathology of cutaneous lesions. **Hum Pathol**, 4: 157-63, 1973.
- CLAUDATUS JUNIOR, J.C.; d'OVIDIO, R.; LOSPALLUTI, M.; MENEGHINI, C.L. Skin tumors and reactive cellular infiltrate: further studies. **Acta Derm Venereol**, 66: 29-34, 1986.

CIVATTE, J. Pseudo-carcinomatous hyperplasia. **J Cutan Pathol**, 12(2-3): 214-23, 1985.

COOPER, G.S.; PARKS, C.G.; TREADWELL, E.L.; St CLAIR, E.W.; GILKESON, G.S.; COHEN, P.L. et al. Differences by race, sex and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the southeastern United States. **Lupus**, 11(3): 161-7, 2002.

DABSKI, K.; STOLL JUNIOR, H.L. Cutaneous horn arising in chronic discoid lupus erythematosus. **Arch Dermatol**, 121(7): 837-8, 1985.

DAHL, M.V. Usefulness of direct immunofluorescence in patients with lupus erythematosus. **Arch Dermatol**, 119(12): 1010-7, 1983.

DALDON, P.E.C.; de SOUZA, E.M.; CINTRA, M.L. Hypertrophic lupus erythematosus: a clinicopathological study of 14 cases. **J Cutan Pathol**, 30(7): 443-8, 2003.

DAMMERT, K. Lupus erythematosus hypertrophicus et profundus. **Acta Derm Venereol**, 51(4): 315-6, 1971.

DAVID-BAJAR, K.M.; DAVIS, B.M. Pathology, immunopathology, and immunohistochemistry in cutaneous lupus erythematosus. **Lupus**, 6(2): 145-57, 1997.

DAVIES, M.G.; GORKIEWICZ, A.; KNIGHT, A.; MARKS, R. Is there a relationship between lupus erythematosus and lichen planus? **Br J Dermatol**, 96(2): 145-54, 1977.

EASTERN, J. S.; MARTIN, S. Actinic comedonal plaque. **J Am Acad Dermatol**, 3(6): 633-6, 1980.

ELSTON, D.M.; McCOLLOUGH, M.L.; WARSCHAW, K.E.; BERGFELD, W.F. Elastic tissue in scars and alopecia. **J Cutan Pathol**, 27(3): 147-52, 2000.

ENG, A.M.; MANDREA, E. Perforating calcinosis cutis presenting as milia. **J Cutan Pathol**, 8(3): 247-50, 1981.

FANTI, P. A.; TOSTI, A.; PELUSO, A.M.; BONELLI, U. Multiple keratoacanthoma in discoid lupus erythematosus. **J Am Acad Dermatol**, 21 (4 Pt 1): 809-10, 1989.

- FARAH, F.S.; MATTA, M.T.; ZEINOUN, S.; SHEHADEH, S.I. Squamous cell carcinoma and keratoacanthoma in discoid lupus erythematosus. **Dermatologica**, 148(6): 357-61, 1974.
- FONSECA, A.; SOUZA, E.M. Doenças do tecido colagênico. In: FONSECA, A.; SOUZA, E.M. **Dermatologia Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1984. p. 367-80.
- FRANCES, C.; ROBERT, L. Elastin and elastic fibers in normal and pathologic skin. **Int J Dermatol**, 23(3): 166-79, 1984.
- GARRETT, A.B. Multiple squamous cell carcinomas in lesions of discoid lupus erythematosus. **Cutis**, 36(4): 313-4, 1985.
- GEORGALA, S.; KATOULIS, A.C.; HASAPI, V.; KOUMANTAKI-MATHIOUDAKI, E. Thalidomide treatment for hypertrophic lupus erythematosus. **Clin Exp Dermatol**, 23(3): 141, 1998.
- GEORGOURAS, K. Coral reef granuloma. **Cutis**, 3: 37-9, 1967.
- GOETTE, D.K. Transepidermal elimination of actinically damaged connective tissue. **Int J Dermatol**, 23(10): 669-72, 1984.
- GOETTE, D.K. Transepithelial elimination in botryomycosis. **Int J Dermatol**, 20(3): 198-200, 1981.
- GOH, C.L.; ANG, L.C.; HO, J. Squamous cell carcinoma complicating discoid lupus erythematosus. **Int J Dermatol**, 26(2): 110-1, 1987.
- GOLITZ, L. Follicular and perforating disorders. **J Cutan Pathol**, 12(3-4): 282-8, 1985.
- GRAHAM, J.H.; HUNTER, G.A. Perforating pseudoxanthoma elasticum. **Arch Dermatol**, 112: 1781, 1976.
- GREEN, S.G.; PIETTE, W.W. Successful treatment of hypertrophic lupus erythematosus with isotretinoin. **J Am Acad Dermatol**, 17(2 Pt 2): 364-8, 1987.
- GRUNWALD, M.H.; LEE, J.Y.; ACKERMAN, A.B. Pseudocarcinomatous hyperplasia. **Am J Dermatopathol**, 10(2): 95-103, 1988.

- HASHIMOTO, K; BLACK, M. Colloid milium: a final degeneration product of actinic elastoid. **J Cutan Pathol**, 12(2): 147-56, 1985.
- HASHIMOTO, K; KOBAYASHI, H. Histogenesis of amyloid in the skin. **Am J Dermatopathol**, 2(2): 165-71, 1980.
- HORN JUNIOR, R.T.; GOETTE, D.K. Perforating rheumatoid nodule. **Arch Dermatol**, 118(9): 696-7, 1982.
- HOWITZ, J.; ULLMAN, S. Lupus erythematosus hypertrophicus: a case report. **Acta Derm Venereol**, 58(1): 90-1, 1978.
- HYMES, S.R.; JORDON, R.E. Chronic cutaneous lupus erythematosus. **Med Clin North Am**, 73(5):1055-71, 1989.
- IZUMI, A.K. Perforating porokeratosis of Mibelli. **Cutis**, 28(1): 45-6, 1981.
- JERDAN, M.S.; HOOD, A.F.; MOORE, G.W.; CALLEN, J.P. Histopathologic comparison of the subsets of lupus erythematosus. **Arch Dermatol**, 126(1): 52-5, 1990.
- JOHN, M.D.; GRUBER, G.G.; TURNER, J.E.; CALLEN, J.P. Lupus erythematosus hypertrophicus: two case reports and a review of the literature. **Cutis**, 28(3): 290-2, 300, 1981.
- JOLLY JUNIOR, H.W.; CARPENTER JUNIOR, C.L. Multiple keratoacanthomata: a report of two cases. **Arch Dermatol**, 93(3): 348-53, 1966.
- JORDAN, R.C.K.; KAHN, H.J.; FROM, L.; JAMBROSIC, J. Immunohistochemical demonstration of actinically damaged elastic fibers in keratoacanthomas: an aid in diagnosis. **J Cutan Pathol**, 18(2): 81-6, 1991.
- KEITH, W.D.; KELLY, A.P.; SUMRALL, A.J.; CHABRA, A. Squamous cell carcinoma arising in lesions of discoid lupus erythematosus in black persons. **Arch Dermatol** 116(3): 315-7, 1980.
- KERN, W.H.; McCRAY, M.K. The histopathologic differentiation of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin. **J Cutan Pathol**, 7(5): 318-25, 1980.

- KHAN, M.A.K.; MARUNO, M.; KHASHKHELY, N.M.; UEZATO, H.; NONAKA, S. Amyloid deposition is frequently observed in skin lesions of hypertrophic lupus erythematosus. **J Dermatol**, 29(10): 633-7, 2002.
- KING, D.F.; BARR, R.J. Intraepithelial elastic fibers and intracytoplasmic glycogen: diagnostic aids in differentiating keratoacanthoma from squamous cell carcinoma. **J Cutan Pathol**, 7(3): 140-8, 1980.
- KINGMAN, J.; CALLEN, J.P. Keratoacanthoma: a clinical study. **Arch Dermatol**, 120(6): 736-40, 1984.
- KIRSCH, N.; HUKILL, P.B. Elastosis perforans serpiginosa induced by penicillamine. **Arch Dermatol**, 113(5): 630-5, 1977.
- KOCSARD, E. Actinic comedonal plaque. **J Am Acad Dermatol**, 5: 611-2, 1981.
- KULTHANAN, K.; ROONGPHIBOOLSOPIT, P.; CHANJANAKIJSKUL, S.; KULLAVANIJAYA, P. Chronic discoid lupus erythematosus in Thailand: direct immunofluorescence study. **Int J Dermatol**, 35(10): 711-4, 1996.
- LEE, H.W.; PARK, M.A.; LEE, S. C.; WON, Y. H.; CHUN, I. K. A case of actinic granuloma associated with periumbilical perforating pseudoxanthoma elasticum. **Acta Derm Venereol**, 76(2): 133-5, 1996.
- LOWE, D.; FLETCHER, C.D. Eosinophilia in squamous cell carcinoma of the oral cavity, external genitalia and anus: clinical correlations. **Histopathology**, 8(4): 627-32, 1984.
- LOWE, D.; FLETCHER, C.D.; SHAW, M.P.; McKEE, P.H. Eosinophil infiltration in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin. **Histopathology**, 8(4): 619-25, 1984.
- LOWE, D.; JORIZZO, J.; HUTT, M. Tumour-associated eosinophilia: a review. **J Clin Pathol**, 34(12):1343-8, 1981.
- MADDOX JUNIOR, J.L.; GOETTE, D.K. Transepithelial elimination of amyloid. **Arch Dermatol**, 120(5): 679-80, 1984.
- MALAK, J.A.; KURBAN, A.K. "Catharsis": an excretory function of the epidermis. **Br J Dermatol**, 84(6): 516-22, 1971.

MASCARO, J.M.; HERRERO, C.; HAUSMANN, M.D. Uncommon cutaneous manifestations of lupus erythematosus. **Lupus**, 6(2): 122-31, 1997.

MEDLINE: banco de dados. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>>. Acesso em 26 jun 2003.

MEHREGAN, A.H. Elastosis perforans serpiginosa: a review of the literature and report of 11 cases. **Arch Dermatol**, 97(4): 381-93, 1968.

MEHREGAN, A.H. Perforating dermatoses: a clinicopathologic review. **Int J Dermatol**, 16(1): 19-27, 1977.

MEHREGAN, A.H. Transepithelial elimination. **Curr Probl Dermatol**, 3:124-47, 1970.

MIHARA, M. Transepithelial elimination of elastic fibres in the regenerated human epidermis. **Br J Dermatol**, 110(5): 547-54, 1984.

MILLARD, L.G.; BARKER, D.J. Development of squamous cell carcinoma in chronic discoid lupus erythematosus. **Clin Exp Dermatol**, 3(2): 161-6, 1978.

MITCHELL, R.E. Chronic solar elastosis: a light and electron microscopic study of the dermis. **J Invest Dermatol**, 48(3): 203-20, 1967.

MORA, R.G.; PERNICIARO, C. Cancer of the skin in blacks: I. a review of 163 black patients with cutaneous squamous cell carcinoma. **J Am Acad Dermatol**, 5(5): 535-43, 1981.

MOREIRA, C.; GAMA, G.G. Lúpus eritematoso sistêmico. In: MOREIRA, C.; CARVALHO, M.A.P. **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001. p.423-47.

NIEBOER, C. The reliability of immunofluorescence and histopathology in the diagnosis of discoid lupus erythematosus and lichen planus. **Br J Dermatol**, 116: 189-98, 1987.

O'BRIEN, J. P. Actinic granuloma: an annular connective tissue disorder affecting sun- and heat-damaged (elastotic) skin. **Arch Dermatol**, 111(4): 460-6, 1975.

O'BRIEN, J. P. Actinic granuloma, the expanding significance: an analysis of its origin in elastotic ("aging") skin and a definition of necrobiotic (vascular), histiocytic and sarcoid variants. **Int J Dermatol**, 24(8): 473-90, 1985.

O'BRIEN, J.P.; REGAN, W. Actinically degenerate elastic tissue is the likely antigenic basis of actinic granuloma of the skin and of temporal arteritis. **J Am Acad Dermatol**, 40(2 Pt 1): 214-22, 1999.

O'LOUGHLIN, S.; SCHROETER, A.L.; JORDON, R.E. A study of lupus erythematosus with particular reference to generalized discoid lupus. **Br J Dermatol**, 99(1): 1-11, 1978.

ONAYEMI, O.; SOYINKA, F. Squamous cell carcinoma of the scalp following a chemical burn and chronic discoid lupus erythematosus. **Br J Dermatol**, 135(2): 342-43, 1996.

ORTEGA RESINAS, M.; SANCHEZ-PEDREÑO, P.; ESCUDERO ORDEÑEZ, J.; CAMACHO MARTINEZ, F. Hypertrophic lupus erythematosus. **Med Cutan Ibero Lat Am**, 13(2): 111-4, 1985.

OTANI, A. Lupus erythematosus hypertrophicus et profundus. **Br J Dermatol**, 96(1): 75-8, 1977.

PARRA, C.A. Transepithelial elimination in necrobiosis lipoidica. **Br J Dermatol**, 96(1): 83-6, 1977.

PATTERSON, J.W. The perforating disorders. **J Am Acad Dermatol**, 10(4): 561-81, 1984.

PERNICIARO, C.; RANDLE, H.W.; PERRY, H.O. Hypertrophic discoid lupus erythematosus resembling squamous cell carcinoma. **Dermatol Surg**, 21(3): 255-7, 1995.

PETRI, M. Hopkins lupus cohort: 1999 update. **Rheum Dis Clin North Am**, 26(2):199-213, 2000.

PINKUS, H. Differential patterns of elastic fibers in scarring and non-scarring alopecias. **J Cutan Pathol**, 5(3): 93-104, 1978.

- PINKUS, H. Lichenoid tissue reactions: a speculative review of the clinical spectrum of epidermal basal cell damage with special reference to erythema dyschromicum perstans. **Arch Dermatol**, 107(6): 840-6, 1973.
- PRESSER, S.E.; TAYLOR, J.R. Squamous cell carcinoma in blacks with discoid lupus erythematosus. **J Am Acad Dermatol**, 4(6): 667-9, 1981.
- PROENÇA, N.G.; FRUCCHI, H.; BERNARDES, M.F. Aspectos epidemiológicos do lúpus eritematoso discóide em São Paulo–Brasil. **An bras Dermatol**, 64(3): 159-60, 1989.
- PROENÇA, N.G.; MACHADO, E. R.; PAES, R.P.; BERNARDES, M.F. Reavaliação dos resultados obtidos com a técnica de imunofluorescência direta em lesões de lúpus eritematoso discóide. **An bras Dermatol**, 60(5): 303-6, 1985.
- PROVOST, T.T.; WATSON, R.; SIMMONS-O'BRIEN, E. Significance of the anti-Ro (SS-A) antibody in evaluation of patients with cutaneous manifestations of a connective tissue disease. **J Am Acad Dermatol**, 35(2 Pt 1): 147-69, 1996.
- PRYSTOWSKY, S.D.; HERNDON JUNIOR, J.H.; GILLIAM, J.N. Chronic cutaneous lupus erythematosus (DLE): a clinical and laboratory investigation of 80 patients. **Medicine (Baltimore)**, 55(2) :183-91, 1976.
- RAMDIAL, P.K.; KHARSANY, A.B.M.; REDDY, R.; CHETTY, R. Transepithelial elimination of cutaneous vulval granuloma inguinale. **J Cutan Pathol**, 27(10): 493-9, 2000.
- ROMERO, R.W.; NESBITT JUNIOR, L.T.; REED, R.J. Unusual variant of lupus erythematosus or lichen planus: a clinical, histopathologic and immunofluorescent studies. **Arch Dermatol**, 113(6): 741-8, 1977.
- ROWELL, N.R.; GOODFIELD, M.J.D. The connective tissue diseases. In: CHAMPION, R.H.; BURTON, J.L.; BURNS, D.A.; BREATHNACH, S.M., (Ed) **Rook/Ebling/Wilkinson Textbook of Dermatology**. 6.ed. Oxford: Blackwell Science, 1998. p.2437-575.
- RUBENSTEIN, D.J.; HUNTLEY, A. Keratotic lupus erythematosus: treatment with isotretinoin. **J Am Acad Dermatol**, 14(5 Pt 2): 910-4, 1986.

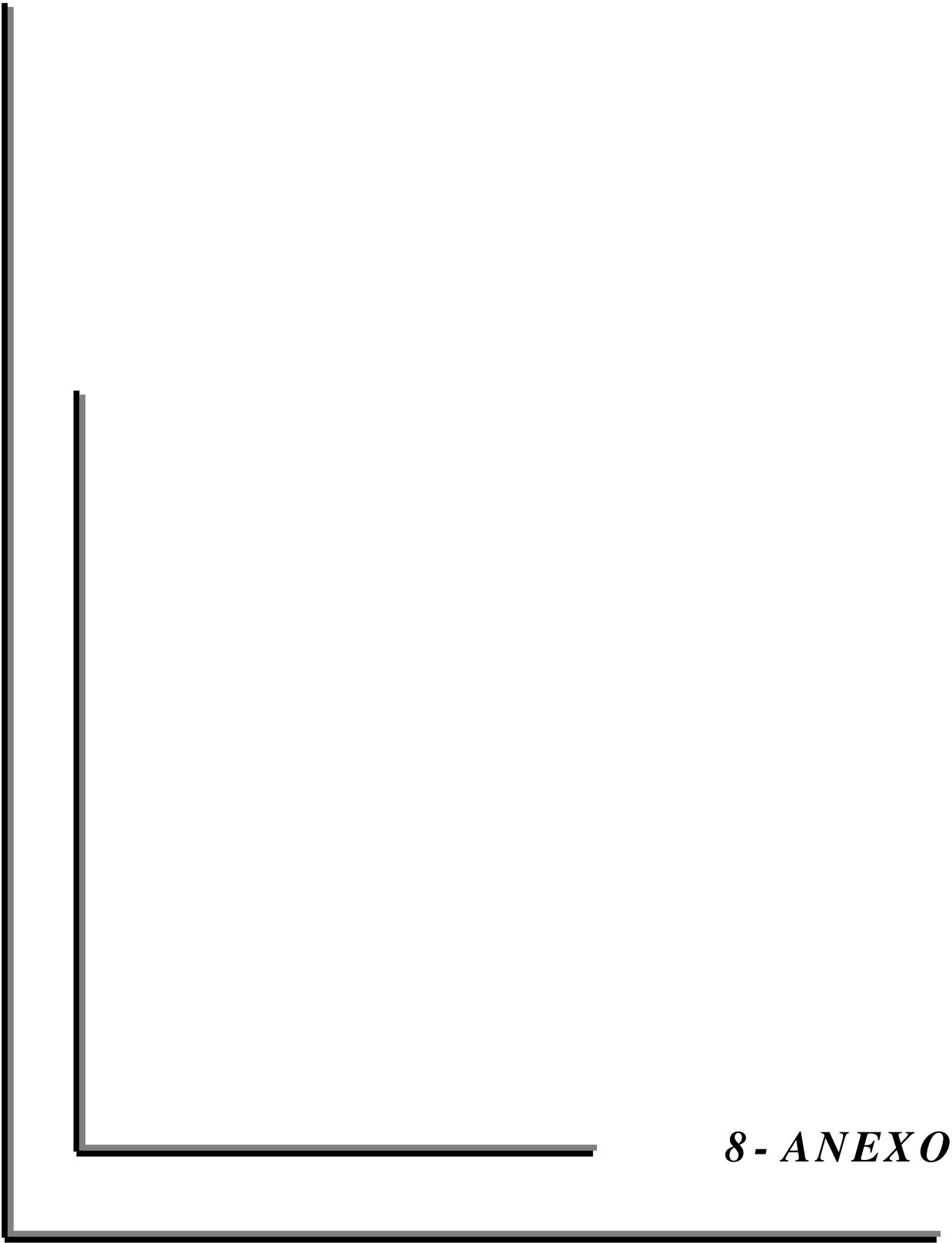
- SANCHEZ, N.P.; PETERS, M.S.; WINKELMANN, R.K. The histopathology of lupus erythematosus panniculitis. **J Am Acad Dermatol**, 5(6): 673-80, 1981.
- SANTA-CRUZ, D.J. Chondrodermatitis nodularis helcis: a transepidermal perforating disorder. **J Cutan Pathol**, 7(2): 70-6, 1980.
- SANTA-CRUZ, D.J.; UITTO, J.; EISEN, A.Z.; PRIOLEAU, P.G. Verrucous lupus erythematosus: ultrastructural studies on a distinct variant of chronic discoid lupus erythematosus. **J Am Acad Dermatol**, 9(1): 82-90, 1983.
- SCHELLANDER, F.; MARKS, R. The epidermal response to subepidermal inflammation: an experimental study. **Br J Dermatol**, 88(4): 363-7, 1973.
- SCHMITT, D.; THIVOLET, J.; PERROT, H. Ultrastructural study of the cutaneous elastic fibres in lupus erythematosus. **Br J Dermatol**, 87(4): 355-60, 1972.
- SCHNITZLER, L.; ABIMELECH, P. H.; NAVEAU, B. Pseudotumoral lupus anetoderma. Child chorea. Development over 28 years. **Ann Dermatol Venereol**, 115(6-7): 679-84, 1988.
- SCHWARTZ, R.A. Keratoacanthoma. **J Am Acad Dermatol**, 30(1): 1-19, 1994.
- SCHWARTZ, R.A.; RICHFIELD, D.F. Pseudoxanthoma elasticum with transepidermal elimination. **Arch Dermatol**, 114(2): 279-80, 1978.
- SEIGER, E.; ROLAND, S.; GOLDMAN, S. Cutaneous lupus treated with topical tretinoin: a case report. **Cutis**, 47(5): 351-5, 1991.
- SHERMAN, R.N.; LEE, C.W.; FLYNN, K.J. Cutaneous squamous cell carcinoma in black patients with chronic discoid lupus erythematosus. **Int J Dermatol**, 32(9): 677-9, 1993.
- SIMMONS-O'BRIEN, E.; CHEN, S.; WATSON, R.; ANTONI, C.; PETRI, M.; HOCHBERG, M. et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. **Medicine (Baltimore)**, 74(3):109-30, 1995.
- SPANN, C.R.; CALLEN, J.P.; KLEIN, J.B.; KULICK, K.B. Clinical, serologic and immunogenetic studies in patients with chronic cutaneous (discoid) lupus erythematosus who have verrucous and/or hypertrophic skin lesions. **J Rheumatol**, 15(2):256-61, 1988.

- STEVANOVIC, D.V. Elastotic degeneration: a light and electron microscopic study. **Br J Dermatol**, 94(1): 23-9, 1976.
- SU, D.W.P.; DUNCAN, S.C.; PERRY, H.O. Blastomycosis-like pyoderma. **Arch Dermatol**, 115(2): 170-3, 1979.
- SUGAI, S.A.; GERBASE, A.B.; CERNEA, S.S.; SOTTO, M. N.; OLIVEIRA, Z.N.P.; VILELA, M. A. C. et al. Cutaneous lupus erythematosus: direct immunofluorescence and epidermal basal membrane study. **Int J Dermatol**, 31(4):260-4, 1992.
- TAGAMI, H.; IWATSUKI, K.; SHIRAHAMA, S.; YAMADA, M. Pustulosis vegetans. **Arch Dermatol**, 120(10): 1355-9, 1984.
- TAN, E.M.; COHEN, A.S.; FRIES, J.F.; MASI, A.T.; McSHANE, D.J.; ROTHFIELD, N.F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, 25(11): 1271-7, 1982.
- TAN, R. Perforating granuloma annulare. **Br J Dermatol**, 97(Suppl 15): 51-2, 1977.
- TSUJI, T.; HAMADA, T. Elastotic material and elastic fibers in aged skin: an ultrastructural study with conventional and tannic acid stain. **Acta Derm Venereol**, 61(2): 93-100, 1981.
- TUFFANELLI, D.L. Cutaneous immunopathology: recent observations. **J Invest Dermatol**, 65: 143-53, 1975.
- UITTO, J.; SANTA-CRUZ, D.J.; EISEN, A.Z.; LEONE, P. Verrucous lesion in patients with discoid lupus erythematosus: clinical, histopathological and immunofluorescence studies. **Br J Dermatol**, 98(5): 507-20, 1978.
- VENENCIE, P.Y.; WINKELMANN, R.K. Histopathologic findings in anetoderma. **Arch Dermatol**, 120(8):1040-4, 1984.
- VENENCIE, P.Y.; WINKELMANN, R.K.; MOORE, B.A. Anetoderma: clinical findings, associations, and long-term follow-up evaluations. **Arch Dermatol**, 120(8): 1032-9, 1984.

- VINCIULLO, C. Hypertrophic lupus erythematosus: differentiation from squamous cell carcinoma. **Australas J Dermatol**, 27(2): 76-82, 1986.
- VOLPIN, D.; PASQUALI-RONCHETTI, I.; CASTELLANI, I.; GIRO, M.G.; PESERICO, A.; MORI, G. Ultrastructural and biochemical studies on a case of elastosis perforans serpiginosa. **Dermatologica**, 156(4): 209-23, 1978.
- WASSERMAN, S.I.; GOETZL, E. J.; ELLMAN, L.; AUSTEN, K.F. Tumor-associated eosinophilic factor. **N Engl J Med**, 290(8): 420-4, 1974.
- WEEDON, D. Actinic comedonal plaque. **J Am Acad Dermatol**, 5(5): 611, 1981.
- WEIGAND, D.A. Cutaneous immunofluorescence. **Med Clin North Am**, 73(5): 1263-74, 1989.
- WILLIAMS, R.E.A.; MACKIE, R.M.; O'KEEFE, R.; THOMSON, W. The contribution of direct immunofluorescence to the diagnosis of lupus erythematosus. **J Cutan Pathol**, 16(3): 122-5, 1989.
- WOO, T.Y.; RASMUSSEN, J.E. Disorders of transepidermal elimination: part 1. **Int J Dermatol**, 24(5):267-79, 1985a.
- WOO, T.Y.; RASMUSSEN, J.E. Disorders of transepidermal elimination: part 2. **Int J Dermatol**, 24(6): 337-48, 1985b.
- WOOD, M.G.; SROLOVITZ, H.; SCHETMAN, D. Schistosomiasis: paraplegia and ectopic skin lesions as admission symptoms. **Arch Dermatol**, 112(5): 690-5, 1976.
- ZAIAS, N.; REBELL, G. A simple and accurate diagnostic method in chromoblastomycosis. **Arch Dermatol**, 108(4): 545-6, 1973.

NORMATIZAÇÃO BIBLIOGRÁFICA:

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. Faculdade de Ciências Médicas. **Normas, procedimentos e orientações para publicação de dissertações e teses**. Campinas, SP, 2003. 45p.



Hypertrophic lupus erythematosus: a clinicopathological study of 14 cases

Background: Hypertrophic lupus erythematosus (HLE) is a distinct and rare subset of lupus erythematosus (LE). It is characterized by verrucous lesions, chronic in its course, and resistant to treatment. The purpose of this study was to identify clinical and histological characteristics of HLE.

Methods: We review our experience with 14 cases of HLE identified in a group of 220 patients with different forms of LE, at the UNICAMP Hospital, between 1976 and 2002.

Results: All patients presented verrucous plaques concomitantly with discoid lesions. The most common sites of involvement were the face and the arms. Histology of HLE lesions revealed pseudoepitheliomatous hyperplasia engulfing elastotic material. Elastic fibers were seen in migration throughout the epidermis. Classic features of LE were noted in all cases. Three of the patients developed hyperkeratotic papules with central keratinous plug on their arms at the previous LE sites. These lesions resemble clinically and histopathologically keratoacanthomas. In one patient, HLE lesion progressed to squamous cell carcinoma (SCC), 26 years after the onset of the disease.

Conclusions: Transepithelial elimination of the elastotic material may be a feature of HLE. Some HLE lesions may present as keratoacanthoma, but classical features of LE aid the correct diagnosis. SCC may arise on a long-standing HLE lesion; therefore HLE requires clinical and histopathological follow up.

Daldon PEC, de Souza EM, Cintra ML. Hypertrophic lupus erythematosus: a clinicopathological study of 14 cases.

J Cutan Pathol 2003; 30: 443–448. © Blackwell Munksgaard 2003.

Patricia Érica Christofolletti
Daldon¹, Elemir Macedo de
Souza¹ and Maria Leticia Cintra²

¹Department of Dermatology, and

²Department of Pathology, State University of
Campinas – UNICAMP, Campinas/SP, Brazil

Patricia Érica Christofolletti Daldon, MD, Avenida
Anchieta, 549 apto 31, Campinas/SP CEP-13015-
101, Brazil
Tel: +55 19 3289 3897
Fax: +55 19 3289 3897
e-mail: patdaldon@lexxa.com.br

Accepted March 7, 2003

In 1940, Bechet described hypertrophic lupus erythematosus (HLE) as a variant of discoid lupus erythematosus (DLE) characterized by erythematous verrucous plaques with indurated borders, sometimes with atrophic or cribriform centers, located on the lower lip, the sides of the mouth, and the chin. Histopathologic features were hyperkeratosis with follicular plugging, acanthosis, pronounced basophilic degeneration of collagen, mononuclear cell infiltrate around dermal vessels as well as adnexal structures and telangiectasia.¹

Uitto et al.² described seven patients who had DLE lesions on the face, scalp, and chest, with papulonodular, hyperkeratotic lesions on the arms. Histopathologically, the verrucous lesions resembled keratoacanthomas or hypertrophic lichen planus.²

Over a 26-year period, we have observed 14 cases of HLE in a population of 220 examined DLE patients. This represents the largest reported series of HLE to date.

Materials and methods

This is a retrospective study involving all cases diagnosed as HLE at the Dermatology Department of the State University of Campinas Hospital. Between 1976 and 2002, we identified 14 patients with HLE in a group of 220 patients with lupus erythematosus (LE). Clinical data were obtained from patient files. Thirteen patients were re-evaluated. The follow up ranged from one to 18 years, with a median of 6.5 years.

443

Tissue sections from the hypertrophic lesions were stained with hematoxylin-eosin, periodic acid-Schiff, Alcian blue, Congo red, and Weigert-van Gieson stain. To diagnose HLE, the following histopathologic features were evaluated: hyperkeratosis, acanthosis, and papillomatosis, in addition to the classic features of LE such as vacuolar lichenoid dermatitis, basement membrane thickening, superficial and deep inflammatory cell infiltrate, and increased mucin deposition. Each lesion was studied qualitatively for the presence or absence of intraepithelial elastic fibers.

Results

Clinical data

Clinical findings are listed in Table 1. The 14 patients examined included 12 women and two men. Thirteen of the patients were Caucasian and one was black. The mean age at diagnosis was 36 years (range 24–46 years).

All patients had typical lesions of DLE characterized by atrophy, depigmentation, erythema, follicular plugging, and telangiectasias located on the face, scalp, chest, and arms.

Hyperkeratotic lesions consisted of erythematous verrucous plaques (Fig. 1) which evolved to cribriform scars in some areas, whereas in the other areas, the lesions remained active, poorly responsive to treatment. All hypertrophic lesions were located on sun-exposed areas. Most common locations were the face (nine patients), followed by the upper extremities (seven patients).

Three patients developed hyperkeratotic papules with a central keratinous plug on the arms, which clinically resemble keratoacanthomas, concomitantly with other verrucous hypopigmented plaques (Cases 5, 8, and 12).

One patient developed a fungating tumor on the nose in the center of a large erythematous warty area spreading to the cheeks, 26 years after the onset of the disease (Case 7).

None of the patients studied had Down's syndrome, Marfan's syndrome, Ehlers Danlos syndrome, pseudoxanthoma elasticum, or history of D-penicillamine administration.

Histopathological analysis of hypertrophic lesions

Seven cases showed marked hyperkeratosis with focal parakeratosis, follicular plugging accompanying pronounced acanthosis with irregular proliferation, and lengthening of the rete ridges (Fig. 2). The remaining cases demonstrated papillomatous lesions with prominent follicular plugging and infundibular acanthosis (Fig. 3). Basal cell atypia was seen in all biopsy specimens.

Diagnostic features of LE were present in all cases such as basement membrane thickening (Fig. 4), hydropic degeneration of basal cell layer, and perivascular and periadnexial lymphocytic infiltrate. In the superficial dermis, a band-like subepidermal mononuclear infiltrate was present, sometimes erasing the dermoepidermal junction. Cytooid bodies along the dermoepidermal junction, pigmentary incontinence, and subepidermal edema were also seen. Vascular ectasia with extravasated erythrocytes was noted. The cellular infiltrate was composed mainly of lymphocytes, but plasma cells were also seen. Eosinophils were found on three cases. Stromal mucin deposits were also frequently observed. Actinic solar elastosis was seen in all patients.

Hyperplastic epidermal projections engulfing globes of basophilic amorphous material on H/E sections, positive for Weigert-van Gieson stain and negative for Red Congo stain, were observed (Fig. 5). Elastic fibers were seen on the different levels of the epidermis (Fig. 6). Extensive dermal fibrosis was noted in places where the elastotic material was no longer present, suggesting that the elastotic material had been removed. In one patient, a moderately differentiated squamous cell carcinoma (SCC) extending into the dermis arose on the nose (Fig. 7).

Table 1. Clinical characteristics of patients with hypertrophic lupus erythematosus

Case number	Age/Sex/Race	Duration of disease (years)	Site of atrophic lesions	Site of hypertrophic lesions	Site of Keratoacanthoma (KA)-like lesions	Site of squamous cell carcinoma
1	24/F/C	3	Face, scalp, chest	Face, arms	—	—
2	43/F/C	6	Face	Right arm	—	—
3	30/F/C	5	Face	Face	—	—
4	31/F/B	5	Face, scalp	Face	—	—
5	42/F/C	10	Face, scalp, chest, arms	Arms, dorsa of hands	Arms, dorsa of left hand	—
6	40/F/C	7	Face	Arms	—	—
7	35/F/C	9	Face	Face	—	Nose
8	33/M/C	2	Chest	Arms, dorsa of hands	Arms	—
9	30/F/C	1	Face, scalp, chest, arms	Face	—	—
10	32/F/C	3	Face	Face, chest	—	—
11	46/F/C	1	Face, arms	Face	—	—
12	44/M/C	1	Face, chest	Arms	Arms	—
13	41/F/C	1	Face, chest, arms	Face	—	—
14	38/F/C	1	Face, chest, arms	Face, arms	—	—

C, Caucasian.

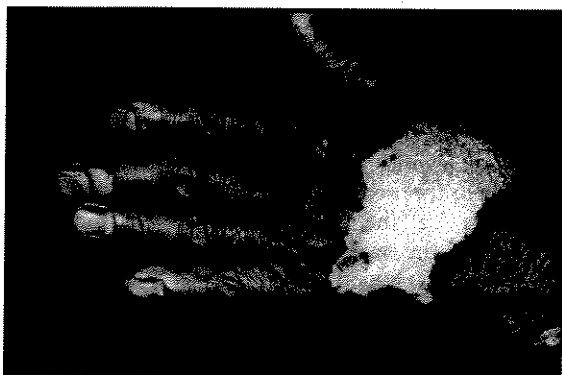


Fig. 1. Erythematous, hypopigmented verrucous plaques in the dorsa of the hand.



Fig. 4. Basement membrane thickening, pigmentary incontinence, and telangiectatic vessels in the superficial dermis ($\times 200$, hematoxylin-eosin).

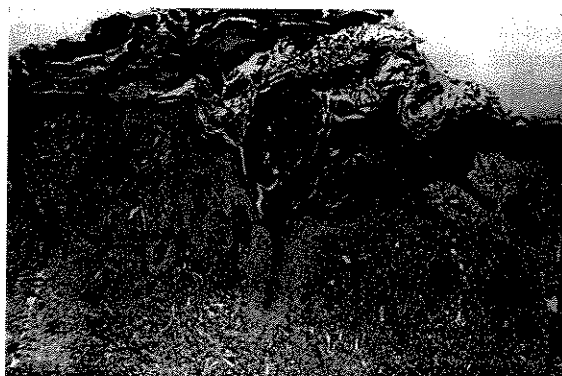


Fig. 2. Pseudoepitheliomatous hyperplasia with lichenoid reaction ($\times 50$, hematoxylin-eosin).

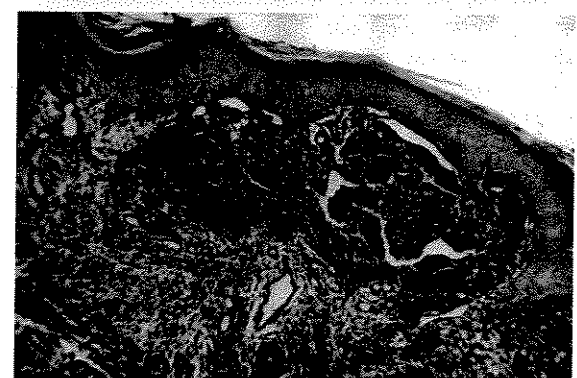


Fig. 5. Epidermal projections engulf elastotic material ($\times 100$, hematoxylin-eosin and Weigert-van Gieson).

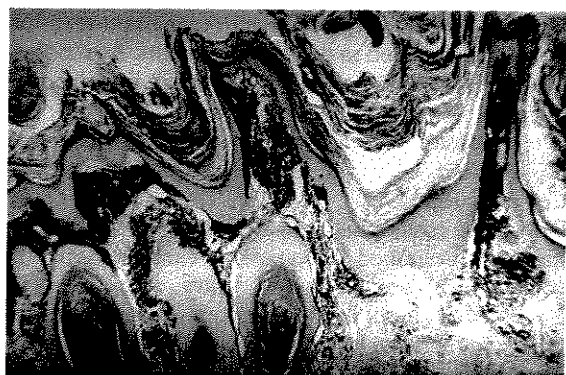


Fig. 3. Hyperkeratosis, papillomatosis and, to lesser extent, acanthosis. Elastotic material in the tips of the papillae ($\times 50$, Weigert-van Gieson).

Histopathological analysis of clinically resembling keratoacanthoma lesions

Three patients developed papulonodular, verrucous lesions on the arms. Histopathologically, a cup-shaped tumor was seen with a central crater full of

keratin (Fig. 8), with well-differentiated, pale staining, eosinophilic, glassy keratinocytes. Elastic fibers were entrapped within the tumor. A lichenoid reaction was observed at the dermoepidermal junction. Eosinophils were noted in two cases. Features of LE as basement membrane thickening, hydropic degeneration of basal cell layer, and perivascular and periadnexial lymphocytic infiltrate were also present.

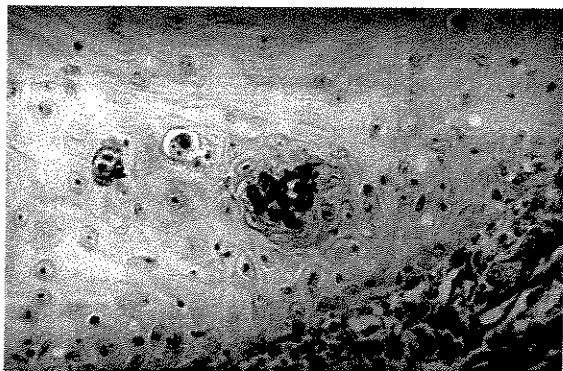


Fig. 6. Intraepidermal elastic fibers in hypertrophic lupus erythematosus ($\times 400$, Weigert-van Gieson).

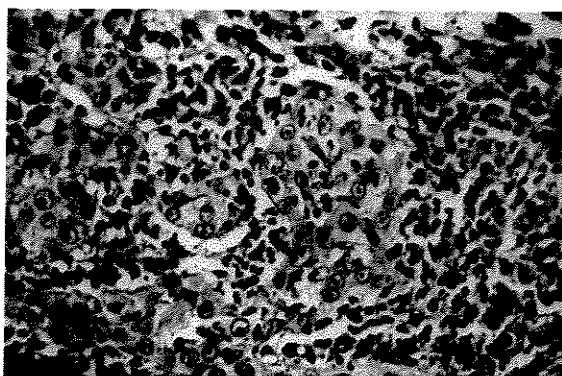


Fig. 7. Squamous cell carcinoma developed on a patient with a 26-year of history of hypertrophic lupus erythematosus ($\times 400$, hematoxylin-eosin).

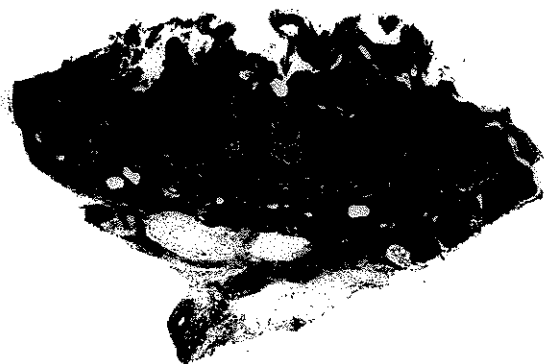


Fig. 8. Histology of a hyperkeratotic lesion on the arm. The lesion is similar to keratoacanthoma ($\times 10$, hematoxylin-eosin).

Discussion

All patients presented HLE lesions accompanying classic DLE as described by Uitto et al.² This underscores the proposal of Bechet that HLE is a subset of DLE.^{3,4}

Bechet originally observed that hyperkeratotic lesions of HLE might evolve to cribriform scars. This aspect was present among our patients and probably is the end result of various destructive lesions affecting the elastotic skin such as coral reef granuloma and actinic comedonal plaque.⁵⁻⁸

Bechet proposed that the preferred HLE sites were the lower lip, the sides of mouth, and the chin,³ whereas all the seven patients studied by Uitto et al.² demonstrated hypertrophic lesions mainly on the upper extremities. The clinical picture of our patients revealed verrucous lesions on the face and arms. We believe that the face and arms are the most prevalent HLE sites.

Histopathologically, Uitto et al.² observed two patterns among his patients. One histological picture presented acanthosis, hyperkeratosis, hypergranulosis, and a dense band-like infiltrate similar to hypertrophic lichen planus. The other histologic pattern consisted of focal acanthosis with deep dermal projections, a sparse lichenoid cellular infiltrate resembling keratoacanthoma.²

Our patients demonstrated marked hyperkeratosis, with varying degrees of acanthosis and papillomatosis, sometimes mimicking SCC. Pseudoepitheliomatous hyperplasia (PEH) may be a feature of HLE, and the distinction between this and SCC is important in order to avoid radical therapies.⁹ PEH is a reactive epithelial proliferation, most commonly seen in association with mycobacterial, deep fungal, and parasitic infections but also found with neoplastic conditions.¹⁰ Histological criteria for the differentiation of PEH from SCC has been reported.¹¹ Since true carcinoma may arise on scarring lesions of DLE,¹²⁻¹⁹ HLE may progress to malignant transformation as occurred in one of our patients. As reported here and elsewhere,²⁰ atypical basal keratinocytes may be seen in lupus. Therefore, multiple and deep biopsies and a detailed clinical history may be required to avoid misinterpretation with well-differentiated SCC.

Marked eosinophil infiltrate is not typical of LE. It has been described in squamous carcinomas of the vagina, oral cavity, penis, vulva, scrotum, and anus.^{21,22} Eosinophils are also present in other conditions characterized by hyperplasia of epidermis as pemphigus vegetans and keratoacanthomas.²³ The infiltrate may be merely an epiphenomenon, but it is possible that eosinophils might be attracted to the hyperplastic epithelium. A eosinophilotactic factor has been isolated from a large-cell undifferentiated carcinoma of the lung, suggesting that tissue eosinophilia was related to neoplastic cells themselves.²⁴

This study revealed that transepidermal elimination (TEE) may be a histological feature of HLE. Our findings suggest that elastotic material may trigger an epidermal reaction of hyperplasia, which culminates

with the elimination of this material. The proximity of dermally located foreign or irritative substances to the epidermis is an extremely important factor to determine TEE. Bayoumi et al.²⁵ pointed out that the most sensitive zone for TEE occurrence was located above the level of the hair papillae in the dermis. We found that elastotic material was located subepidermally, therefore favoring TEE.

The nature of the foreign material to the skin is important in the process of TEE.²⁶ The elastotic material could be misinterpreted with amyloid and colloid degeneration. Congo red stain failed to demonstrate amyloid material, which could be originated from LE-apoptotic keratinocytes.²⁷ In case of colloid degeneration, Congo red stain should be positive.²⁸ With Weigert-van Gieson stain, the areas of basophilic degeneration stain like elastic tissue, therefore we refer to it as elastotic material. The nature of elastotic material is still under discussion. Although some authors have reported that collagen degeneration participates in the formation of actinic elastosis,^{29,30} many others have found no evidence to confirm this hypothesis, suggesting that elastotic material is of elastic origin.³¹⁻³⁴

As the patients studied had verrucous lesions restricted to sun-exposed areas, and the material foreign to the skin seems to be elastotic material, we could hypothesize that actinic damage to elastic fibers may play a role in the TEE process. However, actinic elastosis is a common finding of LE,³⁵ and TEE of elastotic material is not seen in DLE, just as TEE is not generally seen on photodamaged skin.³⁶ Therefore, other factors may be involved in the process of TEE of elastotic material in HLE lesions.

Pinkus³⁷ stated that elastic fibers are destroyed in the alopecia secondary to lupus. Elastic fibers are also damaged in anetoderma, a condition characterized by atrophic wrinkled lesions and frequently associated with lupus.^{38,39}

Ultrastructural analysis of the elastic fibers in LE showed a pattern different from that of actinic elastosis.⁴⁰ Elastic fibers are characterized by two components: a granular matrix and a fibrillar component which is visible on the periphery of the fibers.⁴¹ In actinic elastosis, the matrix hypertrophies at the expense of the fibrillar components, while in LE the matrix disappears and allows the fibrillar component to appear.⁴⁰ Therefore, one can hypothesize that elastic fibers are susceptible to damage by the inflammatory process seen in lupus and would be recognized as foreign material by the epidermis. However, TEE is not seen on discoid LE lesions, where the inflammatory process is also present.

Mehregan²⁶ suggested that intraepidermal elastic fibers may be seen in disorders in which damage to basement membrane is present as DLE and keratoacanthoma. As the epidermis and dermis constitute a

unit, it is possible that an alteration on the basement membrane, as seen in lupus, may have a role in the process of elimination of elastic fibers.

Uitto et al.² noted that the HLE lesions showed elastic fibers on the upper levels of dermis and on different levels of epidermis. In 1983, those patients were reviewed ultrastructurally, and elastic fibers were seen in direct contact with the cellular membrane of keratinocytes as well as appearing wrapped by fibroblasts.⁴² Vinciullo also reported intraepidermal elastic fibers in a HLE lesion.⁴³

Three patients developed keratoacanthoma-like lesions on the previous sites of LE. Histopathologically, it consisted of a large, central keratin plug accompanied by marked-squamous epithelial proliferation. These lesions were very similar to keratoacanthomas, including the fact that entrapped elastic fibers are frequently seen in true keratoacanthomas.⁴⁴ The discriminatory features of HLE were the presence of vacuolar lichenoid interface dermatitis, basement membrane thickening, and perivascular and periappendageal mononuclear infiltrate. Clinicopathologic correlation is important and will show the history of discoid and hypertrophic lesions.

Previously, the association between DLE and keratoacanthoma was first reported by Jolly and Carpenter.⁴⁵ Uitto et al.² reported lesions clinically and histopathologically similar to keratoacanthomas among his HLE patients. The development of keratoacanthoma-like lesions on the previous sites of LE lesions and the therapeutical response to retinoids suggest that these lesions are a manifestation of HLE,^{46,47} rather than an association between two different diseases.⁴⁸

In our interpretation, keratoacanthoma-like lesions are a manifestation of HLE in which TEE of elastic fibers occurs throughout an hyperplastic epidermis.

As discussed above, the histological differential diagnosis of HLE includes keratoacanthoma, SCC, and PEH associated with other dermatoses.

Clinicopathological correlation is important to assist in the diagnosis of HLE occurring in a DLE subsetting. Histopathological hints of HLE consist of the presence of vacuolar interface dermatitis, thickened basement membrane, and perivascular and periappendageal mononuclear infiltrate associated with epidermal hyperplasia.

References

1. Bechet PE. Hypertrophic lupus erythematosus. *Arch Derm Syph* 1940; 42: 211.
2. Uitto J, Santa-Cruz DJ, Eisen AZ, Leone P. Verrucous lesion in patients with discoid lupus erythematosus: clinical, histopathological and immunofluorescence studies. *Br J Dermatol* 1978; 98: 507.

3. Bechet PE. Lupus erythematosus hypertrophicus et profundus. *Arch Derm Syph* 1942; 45: 33.
4. Bechet PE. Lupus erythematosus hypertrophicus et profundus: a further attempt to elucidate its status. *Arch Derm Syph* 1950; 61: 495.
5. Georgouras K. Coral reef granuloma. *Cutis* 1967; 3: 37.
6. Eastern JS, Martin S. Actinic comedonal plaque. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 633.
7. Weedon D. Actinic comedonal plaque. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 611.
8. Kocsard E. Actinic comedonal plaque. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 611.
9. Perniciaro C, Randle HW, Perry HO. Hypertrophic discoid lupus erythematosus resembling squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 1995; 21: 255.
10. Civatte J. Pseudo-carcinomatous hyperplasia. *J Cutan Pathol* 1985; 12: 214.
11. Grunwald MH, Lee JY, Ackerman AB. Pseudocarcinomatous hyperplasia. *Am J Dermatopathol* 1988; 10: 95.
12. Millard LG, Barker DJ. Development of squamous cell carcinoma in chronic discoid lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 1978; 3: 161.
13. Keith WD, Kelly AP, Sumrall AJ, Chabra A. Squamous cell carcinoma arising in lesions of discoid lupus erythematosus in black persons. *Arch Dermatol* 1980; 116: 315.
14. Presser SE, Taylor JR. Squamous cell carcinoma in blacks with discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 667.
15. Garrett AB. Multiple squamous cell carcinomas in lesions of discoid lupus erythematosus. *Cutis* 1985; 36: 313.
16. Goh CL, Ang LC, Ho J. Squamous cell carcinoma complicating discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1987; 26: 110.
17. Caruso WR, Stewart ML, Nanda VK, Quismorio FP Jr. Squamous cell carcinoma of the skin in black patients with discoid lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14: 156.
18. Sherman RN, Lee CW, Flynn KJ. Cutaneous squamous cell carcinoma in black patients with chronic discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1993; 32: 677.
19. Onayemi O, Soyinka F. Squamous cell carcinoma of the scalp following a chemical burn and chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1996; 135: 342.
20. Farah FS, Matta MT, Zeinoun S, Shehadeh SI. Squamous cell carcinoma and keratoacanthoma in discoid lupus erythematosus. *Dermatologica* 1974; 148: 357.
21. Lowe D, Jorizzo J, Hutt M. Tumour-associated eosinophilia: a review. *J Clin Pathol* 1981; 34: 1343.
22. Lowe D, Fletcher CDM. Eosinophilia in squamous cell carcinoma of the oral cavity, external genitalia and anus: clinical correlations. *Histopathology* 1984; 8: 627.
23. Lowe D, Fletcher CDM, Shaw MP, McKee PH. Eosinophil infiltration in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Histopathology* 1984; 8: 619.
24. Wasserman SI, Goetzel EJ, Ellman L, Austen KF. Tumour-associated eosinophilic factor. *N Engl J Med* 1974; 290: 420.
25. Bayoumi AHM, Gaskell S, Marks R. Development of a model for transepidermal elimination. *Br J Dermatol* 1978; 99: 611.
26. Mehregan AH. Transepithelial elimination. *Curr Probl Dermatol* 1970; 3: 124.
27. Hashimoto K, Kobayashi H. Histogenesis of amyloid in the skin. *Am J Dermatopathol* 1980; 2: 165.
28. Hashimoto K, Black M. Colloid milium: a final degeneration product of actinic elastoid. *J Cutan Pathol* 1985; 12: 147.
29. Mitchell RE. Chronic solar elastosis: a light and electron microscopic study of the dermis. *J Invest Dermatol* 1967; 48: 203.
30. Stevanovic DV. Elastotic degeneration: a light and electron microscopic study. *Br J Dermatol* 1976; 94: 23.
31. Tsuji T, Hamada T. Elastotic material and elastic fibers in aged skin: an ultrastructural study with conventional and tannic acid stain. *Acta Derm Venereol* 1981; 61: 93.
32. Braverman IM, Fonferko E. Studies in cutaneous aging. I. The elastic fiber network. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 434.
33. O'Brien JP. Actinic granuloma, the expanding significance: an analysis of its origin in elastotic ("aging") skin and a definition of necrobiotic (vascular), histiocytic and sarcoid variants. *Int J Dermatol* 1985; 24: 473.
34. Bouissou H, Pieraggi MT, Julian M, Savit T. The elastic tissue of the skin: a comparison of spontaneous and actinic (solar) aging. *Int J Dermatol* 1988; 27: 327.
35. Clark WH, Reed RJ, Mihm MC. Lupus erythematosus: histopathology of cutaneous lesions. *Hum Pathol* 1973; 4: 157.
36. Goette DK. Transepidermal elimination of actinically damaged connective tissue. *Int J Dermatol* 1984; 23: 669.
37. Pinkus H. Differential patterns of elastic fibers in scarring and non-scarring alopecias. *J Cutan Pathol* 1978; 5: 93.
38. Venencie PY, Winkelmann RK, Moore BA. Anetoderma: clinical findings, associations, and long-term follow-up evaluations. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1032.
39. Venencie PY, Winkelmann RK. Histopathologic findings in anetoderma. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1040.
40. Schmitt D, Thivolet J, Perrot H. Ultrastructural study of the cutaneous elastic fibres in lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1972; 87: 355.
41. Frances C, Robert L. Elastin and elastic fibers in normal and pathologic skin. *Int J Dermatol* 1984; 23: 166.
42. Santa-Cruz DJ, Uitto J, Eisen AZ, Prioleau PG. Verrucous lupus erythematosus: ultrastructural studies on a distinct variant of chronic discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 82.
43. Vinciullo C. Hypertrophic lupus erythematosus: differentiation from squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 1986; 27: 76.
44. King DF, Barr RJ. Intraepithelial elastic fibers and intracytoplasmic glycogen: diagnostic aids in differentiating keratoacanthoma from squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 1980; 7: 140.
45. Jolly HW Jr, Carpenter CL Jr. Multiple keratoacanthomata: a report of two cases. *Arch Dermatol* 1966; 93: 348.
46. Rubenstein DJ, Huntley AC. Keratotic lupus erythematosus: treatment with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 910.
47. Green SG, Piette WW. Successful treatment of hypertrophic lupus erythematosus with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 364.
48. Fanti PA, Tosti A, Peluso AM, Bonelli U. Multiple keratoacanthoma in discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 809.