

MARCELO RODRIGUES

**HIALINOSE CUTÂNEO-MUCOSA: ESTUDO CLÍNICO E DAS
ESPECIFICIDADES HLA**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do Título de Doutor em Estomatopatologia.

ORIENTADOR: Dr. Heron Fernando de Sousa Gonzaga

PIRACICABA

2008

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

Bibliotecário: Marilene Girello – CRB-8ª. / 6159

R618h	Rodrigues, Marcelo. Hialinose cutâneo-mucosa: estudo clínico e das especificidades HLA. / Marcelo Rodrigues. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2008. Orientador: Heron Fernando de Sousa Gonzaga. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba. 1. Haplótipos. 2. Proteinose lipóide de Urbach e Wiethe. I. Gonzaga, Heron Fernando de Sousa. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título. (mg/fop)
-------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Título em Inglês: Mucous-cutaneous hyalinosis : the clinical and histocompatibility antigens study

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Haplotypes. 2. Lipoid proteinosis of Urbach and Wiethe

Área de Concentração: Estomatologia

Titulação: Doutor em Estomatopatologia

Banca Examinadora: Aparecida Machado de Moraes, Elemir Macêdo de Souza, Luís Carlos Spolidório, Jacks Jorge Júnior, Heron Fernando de Sousa Gonzaga

Data da Defesa: 29-02-2008

Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, em sessão pública realizada em 29 de Fevereiro de 2008, considerou o candidato MARCELO RODRIGUES aprovado.

Handwritten signature of Heron Fernando de Sousa Gonzaga in blue ink.

PROF. DR. HERON FERNANDO DE SOUSA GONZAGA

Handwritten signature of Aparecida Machado de Moraes in blue ink.

PROFa. DRa. APARECIDA MACHADO DE MORAES

Handwritten signature of Elemir Macêdo de Souza in blue ink, enclosed in a circular stamp.

PROF. DR. ELEMIR MACÊDO DE SOUZA

Handwritten signature of Luis Carlos Spolidório in blue ink.

PROF. DR. LUIS CARLOS SPOLIDÓRIO

Handwritten signature of Jacks Jorge Junior in blue ink.

PROF. DR. JACKS JORGE JUNIOR

Dedico este trabalho à minha esposa,
LUCIANE GONSALES RODRIGUES, que
com seu amor e compreensão, soube me
apoiar nesta grande aventura,

e aos amores da minha vida, nossos
filhos, Enzo, Lucca e Liv, que nos
últimos meses foram privados de um
convívio qualitativamente melhor, em
razão da elaboração desta tese e
mesmo assim, nunca deixaram de ser
carinhosos.

Aos meus pais, **ALCIDES** e **GESSY**,
que são exemplos de garra, vivacidade
e amor. Que me ensinaram a crer no
Grande Arquiteto do Universo e a
buscar o melhor sempre, seja na vida
ou nas pessoas.

Aos meus sogros, **PEDRO E ELZA**,
por quem tenho grande admiração e
respeito.

A todos os meus familiares,
pelo carinho, convívio e apoio.

Agradecimento especial

Ao **PROF. DR. HERON FERNANDO DE SOUSA GONZAGA**, meu orientador nesta tese, e na vida profissional, com sua forma ímpar de lidar com as pessoas, ressaltando a cada oportunidade o valor do ser humano, dando verdadeiras aulas de humildade e respeito ao próximo em cada ambulatório, ressaltando aos seus acadêmicos e a mim, princípios da educação e valores morais, tratando seus pacientes com dignidade e compaixão, deixando lições de vida que serão lembradas por mim e por seus orientados.

AGRADECIMENTOS

À **Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP**, na pessoa de seu Diretor, **Prof. Dr. Francisco Haiter Neto**.

Ao **Prof. Dr. Mário Alexandre Coelho Sinhoreti**, Coordenador dos Programas de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP.

Ao **Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior**, Coordenador Suplente dos Programas de Pós-Graduação da FOP/UNICAMP e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia, grande pesquisador, pela confiança e transmissão incansável de seus conhecimentos, e principalmente, pelo apoio em todos os momentos difíceis.

Ao **Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida**, pessoa que admiro pela competência e seriedade, que confiou em nosso trabalho, agradeço pela oportunidade que me foi dada de pertencer ao Departamento de Diagnóstico Oral, como aluno de Doutorado.

Aos **Profs. Drs. Edgard Graner, Ricardo Della Coletta, Pablo Agustin Vargas e Márcio Ajudarte Lopes**, agradeço pelas valiosas contribuições acadêmicas.

À Profa. **Dra. Aparecida Machado de Moraes** e aos **Prof. Dr. Elemir Macêdo de Souza, Prof. Dr. Luís Carlos Spolidório** e **Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior**, por terem aceito nosso convite para participar da banca desta Tese, contribuindo para a melhoria da qualidade do trabalho, dado a respeitabilidade que estes representam no âmbito científico.

Às **Ms. Elaine Valim Camarinha Marcos e Fabiana Covolo de Souza**, pela forma como me acolheram no Laboratório de Imunogenética do Instituto Lauro de Sousa Lima (ILSL), Bauru/SP e me auxiliaram nos exames de Tipificação HLA.

À **UNIMAR - Universidade de Marília**, por prover condições para o meu crescimento profissional.

Ao Diretor da Faculdade de Medicina e Enfermagem da Universidade de Marília, **Prof. Dr. Carlos Eduardo Bueno**, pela confiança e apoio em todos os momentos desta conquista.

Ao Diretor da Faculdade de Ciências da Saúde, **Prof. Dr. Armando Castello Branco Jr.**, pelo incentivo e apoio desde o meu Mestrado.

Aos amigos, **Prof. Dr. Marcus Medeiros Matsushita** e **Profa. Dra. Graziela Macedo Matsushita**, pelo apoio nas fotografias, descrições histopatológicas e nas questões acadêmicas. Pelo incentivo e, principalmente, pela amizade.

Ao amigo e companheiro de trabalho, **Prof. Dr. Marcelo Dib Bechara**, pela seriedade e competência nas várias trocas de idéias e, principalmente, por me ensinar que não existem coisas difíceis; existe apenas o que conhecemos e o que não conhecemos.

À amiga de longas jornadas, **Profa. Ms. Maria Flávia Pereira da Silva**, pela cooperação e amizade.

Ao **Prof. Dr. Sérgio Augusto Catanzaro Guimarães**, exemplo de competência e dedicação, sempre me incentivando à pesquisa e ao aprimoramento.

A **todos os docentes** dos Cursos de Medicina, Enfermagem, Biomedicina, Farmácia, Nutrição e Fisioterapia da Universidade de Marília pelo apoio e amizade.

À **Rosa M. Fornasiari**, secretária do Departamento de Diagnóstico Oral, **Érica A. P. Sinhoreti**, **Raquel Q. M. C. Sacchi** e **Tatiane C. Gava** da Coordenadoria de Pós-graduação, pela colaboração e atenção prestada.

À **Marilene Girello**, **Sueli** e **demais funcionários da biblioteca** da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, pela paciência e respeito com que demonstraram durante esses anos.

Aos colegas de curso, **Michele G. Kellermann**, **Lays M. Sobral**, **Kenia Regina Carvalho**, **Érica Furquim S. N. Silva**, **Marco Antonio Carvalho**, **Rebeca de Souza Azevedo**, **Lilia A. Rocha** e **Guilhermo M. Matta**, pela convivência e companheirismo.

Enfim, agradeço a todos os amigos e pessoas, que embora não tenham sido citadas, colaboraram e incentivaram a realização deste trabalho.

"A vida é mais simples do que a gente pensa; basta aceitar o impossível, dispensar o indispensável e suportar o intolerável."

(Kathleen Norris)

RESUMO

A hialinose cutâneo-mucosa (HCM) é uma dermatose autossômica recessiva rara, congênita, de aparecimento precoce na infância. Caracteriza-se por deposição de material hialino, que se acumula na pele e mucosas. Foram descritos 258 casos na literatura mundial e no Brasil, doze casos. A HCM apresenta aumento da expressão do colágeno tipo IV e V e redução da expressão do colágeno I e III. Esta doença foi mapeada no *locus* do cromossomo 1q21. Mutações patogênicas foram identificadas no gene ECM1. A doença é caracterizada por voz rouca, pápulas cutâneas amareladas, cicatrizes atróficas, lesões ulceradas cutâneas, blefarose moniliforme e conjuntivite pseudo-membranosa. Manifesta multiplicidade de sintomas, afetando vários órgãos. A revisão da literatura sobre HLA e HCM não mostrou nenhum trabalho. Realizou-se o estudo clínico e das especificidades HLA na família de uma afetada por HCM. Foram submetidos a exames clínicos e complementares. A tipificação HLA foi realizada através da análise de DNA genômico pela técnica de PCR-SSP. A afetada era branca, com 14 anos. Referia choro rouco desde o nascimento e eritema na região subescapular e cervical há 13 anos, que evoluiu para vesículas e posteriormente, micropápulas, que se rompiam, evoluindo para lesões ulceradas. Nesses locais, apareciam verrucosidades nos ângulos da boca, joelhos, cotovelos e regiões palmares. Concomitantemente, evoluiu para micropápulas hipocrômicas no dorso das mãos e axilas. Referia disfagia. Negava história familiar. Ao exame dermatológico, pápulas amareladas nas pálpebras e linearmente na borda livre; cicatrizes atróficas varioliformes nas regiões antecubitais; placas verrucosas nos cotovelos, regiões palmares, joelhos; pápulas amareladas em dorso das mãos e região cervical posterior. Apresentava alopecia parieto-occipital. Ao exame bucal, abertura limitada, endurecimento labial, lesões vegetantes no ângulo da boca, placas branco-amareladas em regiões de mucosa jugal, vestibular, orofaringe, dorso e ventre da língua. Ulcerações linguais e no palato duro e mole. Xerostomia discreta foi observada. Ao exame dentário, placa bacteriana, cálculos e agenesia

do dente 22. A gengiva era friável, hipertrófica com bolsas periodontais. Ao exame oftalmológico, obstrução das vias lacrimais, mucosa espessada nos pontos lacrimais e prurido periocular. Diagnóstico psiquiátrico de Distímia foi estabelecido. Na avaliação neurológica, cefaléia. O exame clínico nos outros membros da família não mostrou nenhum traço da doença. Na fibronasofaringolaringoscopia, espessamento epidérmico em epiglote e hipertrofia de falsas cordas, pregueamento mucoso em prega interaritenóidea. O EEG não mostrou anormalidades. A tomografia computadorizada apresentou calcificações parenquimatosas hipocampais bilaterais. O exame histopatológico confirmou o diagnóstico de HCM. Constatou-se que sendo a doença autossômica recessiva, a ausência de manifestações clínicas nos pais da afetada, mostrou serem os mesmos heterozigotos. As manifestações clínicas são importantes para o diagnóstico. A primeira manifestação clínica mais freqüente na literatura, apresentada pela afetada, é a rouquidão. As manifestações clínicas mais exuberantes na doença são as cutâneas e mucosas. O estudo das especificidades HLA determinou os seguintes haplótipos na afetada: A31-B39-Cw7-DR4-DQ8 e A74-B7-Cw7-DR8-DQ-. A paciente era haploidêntica a um dos seus dois meio-irmãos. Este foi o primeiro trabalho em que se investigou especificidades HLA em portador de HCM.

Palavras-chave: lipoidoproteinose, doença de Urbach-Wiethe, haplótipos.

ABSTRACT

Cutaneous-mucous hyalinosis (CMH) is a rare congenital autosomal recessive dermatose, which is presented precociously in early childhood. It is characterized by disposition of hyaline material that accumulates in the skin and cutaneous mucous. 258 cases were described in the world and 12 cases in Brazil. The CMH presents an increase of the expression of the collagen types IV and V and reduction of the expression of the collagen I and II. The disorder was mapped in a locus on chromosome 1q21 and pathogenic mutations were identified in the ECM1 gene. The disease is characterized by hoarse voice, yellowed cutaneous papules, atrophic scars, ulcerated cutaneous lesions, moniliform blepharosis, and pseudo-membranous conjunctivitis. It manifests multiple symptoms affecting several organs. The review of literature about HLA as well as CMH has not presented any work so far. The clinical study as well as of the HLA antigens in the family of an individual affected by CMH was performed. They were submitted to clinical and auxiliary tests. The HLA type was accomplished through the analysis of genome DNA by the technique of PCR-SSP. The proband was a 14 year old white female. It referred hoarse crying from the birth and erythema in the sub-omoplate and cervical area 13 years ago which developed for vesicles and later on, micropapules that broke up, developing for ulcerated lesions, verrucous lesions in the angles of the mouth, knees, elbows and palm areas appeared. Concomitantly it developed for hypochromic micropapules in the back of the hands and armpits. It referred dysphagia. There was no history family. During the dermatological examination she presented yellowed papules in the eyelids and lineally in the free border; atrophic varioliform scars in the ante-cubital areas; verrucous plates in the elbows, palm areas and knees: yellowed papules in the back of the hands and posterior cervical area. She showed Parietal-occipital alopecia. During the oral examination she presented limited opening, labial hardening, vegetative lesions in the angle of the mouth, white yellowed plaques in the areas of buccal, vestibular, oro-pharynx, dorsal and ventral tongue mucous membranes. Tongue ulcerations and also in the

hard and soft palate. Discreet xerostomia was observed. During the dental examination, bacterial plaque, calculous and agenesis of the tooth 22. The gengive was friable, hypertrophic with periodontal depressions. During the ophthalmic examination, obstruction of the lacrimal via, thickened mucous in the lacrimal vias and perio-ocular pruritis. Psychiatric diagnosis of Dysthymia was established. In the neurological evaluation, migraine. The clinical examination in the other members of the family did not show any line of the disease. Epidermal thickening in the epiglottis and hypertrophy of false strings, mucous pleatment in inter-arytenoide pleat were found. EEG did not show abnormalities. Computed tomography presented bilateral parenchymatosis hippocampus calcifications. The histopathology examination confirmed the diagnosis of CMH. It was verified because of the disease was recessive autosomal, the absence of clinical manifestations in the parents of the affected individual who were heterozygote. The clinical manifestations are important for the diagnosis. The most frequent clinical manifestation in the literature, presented by the affected girl, is the hoarse voice. The most exuberant clinical manifestations in the disease are the cutaneous and the mucous ones. The study of the HLA antigens determined the following haplotypes in the affected girl: A31-B39-Cw7-DR4-DQ8 and A74-B7-Cw7DR8-DQ-. She is haplo-identical to one of two her middle-siblings. This was the first work in which HLA antigens were investigated in carrier of CMH.

Key Words: lipoid proteinosis, Urbach-Wiethe disease, haplotypes.

SUMÁRIO

	PÁGINA
RESUMO	XII
ABSTRACT	XIV
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1. Epidemiologia da hialinose cutâneo-mucosa	3
2.2. Fatores genéticos da hialinose cutâneo-mucosa	6
2.3. Manifestações clínicas na hialinose cutâneo-mucosa	9
2.3.1. Manifestações cutâneas	9
2.3.2. Manifestações oftalmológicas	10
2.3.3. Manifestações bucais	11
2.3.4. Manifestações dentárias e periodontais	13
2.3.5. Manifestações respiratórias	13
2.3.6. Manifestações otorrinolaringológicas	14
2.3.7. Manifestações digestórias	15
2.3.8. Manifestações neurológicas e psiquiátricas	16
2.3.9. Manifestações sistêmicas	18
2.4. Alterações histopatológicas cutâneo-mucosas	18
2.5. Complexo HLA	19
3. PROPOSIÇÃO	25
4. MATERIAL E MÉTODOS	26
4.1. Material	26
4.2. Métodos	26
4.2.1. Estudo Clínico	26
4.2.1.2. <i>Exame dermatológico</i>	27
4.2.1.3. Exame bucal	27
4.2.1.3.1. Exame da mucosa bucal	27
4.2.1.3.2. Exame dentário e periodontal	28
4.2.2. Confecção do heredograma	29

4.2.3. Exame dos alelos HLA	30
4.2.3.1. Extração de DNA	31
4.2.3.2. Tipificação HLA-SSP-PCR	32
4.2.3.3. Eletroforese	33
4.2.3.4. Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa	33
5. RESULTADOS	34
5.1. Relato da família	34
5.1.1. História clínica	34
5.1.2. Achados clínicos	34
5.1.3. Exames complementares	40
5.1.4. Resultados das especificidades HLA	42
6. DISCUSSÃO	43
6.1. Fatores genéticos	44
6.2. Estudo comparativo dos dados obtidos com a literatura	46
6.3. Especificidades HLA	56
7. CONCLUSÕES	59
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXO 1	69
ANEXO 2	70
ANEXO 3	71

1. INTRODUÇÃO

A hialinose cutâneo-mucosa (HCM) é uma dermatose autossômica recessiva rara, congênita e de aparecimento precoce na infância (Lima *et al.*, 2003; Akca *et al.*, 2004; Horev *et al.*, 2005; Dyer *et al.*, 2006; Ehsani *et al.*, 2006; kini *et al.*, 2006; Han *et al.*, 2007; Maruani *et al.*, 2007; Vago *et al.*, 2007). Caracteriza-se por deposição de material hialino, composto de substância protéica e, secundariamente, lipídeos, que se acumula na pele e mucosas (Akca *et al.*, 2004; Fugimoto *et al.*, 2006; Maruani *et al.*, 2007; Sampaio & Rivitti, 2007).

Esta doença também é denominada doença de Urbach-Wiethe, lipoidoproteinose, lipoidose cutânea e mucosa, lipoproteinose, lipoglicoproteinose e proteinose lipóide. A mesma foi descrita pela primeira vez, em 1908, por Seibenmann (Muda *et al.*, 1995; Costa, 1996; Maize & Metcalf, 1997), mas o primeiro relato detalhado foi realizado por Urbach e Wiethe em 1929 (Chan *et al.*, 2003; Lima *et al.*, 2003; Han *et al.*, 2007; Maruani *et al.*, 2007; Vago *et al.*, 2007). Estes estudos remontam do final dos anos vinte, sendo nesta época, descrita brevemente por Urbach, dermatologista, e Wiethe, otorrinolaringologista, e posteriormente, recebeu a denominação de doença de Urbach-Wiethe (Kaya *et al.*, 2002a).

No Brasil foram relatados doze casos, sendo o primeiro caso brasileiro e sul-americano descrito por Ramos e Silva, em 1943 (Pacheco *et al.*, 1996).

A hialinose cutâneo-mucosa (HCM) apresenta aumento da expressão do colágeno tipo IV e V e redução da expressão do colágeno I e III (Marone *et al.*, 1991; Han *et al.*, 2007). Em 2002, a doença foi mapeada no *locus* do cromossomo 1q21. Mutações patogênicas foram identificadas no gene ECM1, que codifica para a proteína 1 da matriz extracelular (Hamada *et al.*, 2002).

Apresenta comprometimento na pele, mucosas, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, pulmões, nódulos linfáticos, musculatura estriada, laringe, faringe e crânio. A doença é caracterizada por voz rouca, pápulas cutâneas amareladas, cicatrizes atróficas, blefarose moniliforme, e conjuntivite pseudo-

membranosa (Bergenholtz *et al.*, 1977; Marone *et al.*, 1991; Han *et al.*, 2007). Foi relatada deposição de substância hialina na derme, tecido conectivo submucoso (Akca *et al.*, 2004), pulmão, nódulos linfáticos, musculatura estriada, laringe, faringe e crânio (Ozbek *et al.*, 1994). São encontradas duplicação e disrupção da membrana basal de vasos sanguíneos, lesões ulceradas de pele, epilepsia e anormalidades psiquiátricas (Hamada *et al.*, 2003; Lupo *et al.*, 2005; Han *et al.*, 2007) calcificação bilateral do lobo temporal médio e anterior, especialmente na amígdala (Siebert *et al.*, 2003). A HCM manifesta uma multiplicidade de sintomas, podendo afetar vários órgãos.

Foram descritas muitas associações entre HLA e diversas doenças (Tiwari & Terasaki, 1985; Gerbase-Lima & Musatti, 1989), sendo o sistema HLA, um importante marcador genético envolvido na suscetibilidade ou proteção para diversas enfermidades. A revisão da literatura sobre HLA e HCM não mostrou nenhum trabalho sobre este tema.

O objetivo desta pesquisa foi contribuir para compreensão desta doença, a partir do estudo clínico e das especificidades HLA de uma família não consanguínea, com uma afetada por HCM.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Epidemiologia da HCM

Na literatura, não foi descrita a freqüência populacional da HCM. Foram descritos mundialmente, 258 casos em 106 publicações sobre relatos de casos.

Sua ocorrência atinge o mundo todo, mas a maioria dos casos foi encontrada na África do Sul (Han *et al.*, 2007). Na seqüência, a Itália e a Turquia são os países onde a freqüência é maior.

Na África do Sul, a freqüência aumentou após a ocorrência de mutações no gene ECM1 neste país, em meados do século XVII pela colonização alemã (Chan *et al.*, 2007). Neste local, portanto, afeta principalmente imigrantes oriundos da Alemanha.

Na Turquia, onde casamentos consangüíneos são usuais, revelando um problema social, é freqüente na zona rural (Baykal *et al.*, 2007).

No Brasil foram relatados doze casos, sendo o primeiro descrito em 1943 (Pacheco *et al.*, 1996).

A distribuição geográfica de casos de HCM descritos mundialmente pode ser observada no Quadro 1.

Pais	Número de casos	Referência bibliográfica
África do Sul	42	Emsley & Paster, (1985); Friedman <i>et al.</i> (1984); Hardcastle & Rosenstrauch, (1984); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Siebert <i>et al.</i> (2003); van Rooy <i>et al.</i> (1991)
Alemanha	14	Brand <i>et al.</i> (2006); Haneke <i>et al.</i> (1984); Hulermann <i>et al.</i> (2007); Markowitsch <i>et al.</i> (1994); Hausser <i>et al.</i> (1991); Simon <i>et al.</i> (1990); Vago <i>et al.</i> (2007); von der Helm <i>et al.</i> (1989); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Arábia Saudita	6	Uthman <i>et al.</i> (1991)
Argentina	1	Caccamo <i>et al.</i> (1994)
Austria	1	Wiest <i>et al.</i> (2007)
Bélgica	2	Desmet <i>et al.</i> (2005); Claeys <i>et al.</i> (2007)
Brasil	12	Appenzeller <i>et al.</i> (2006); Asseis & Mattos (1984); Costa <i>et al.</i> (1996); Lima <i>et al.</i> (2003); Marone <i>et al.</i> (1991); Ramos e Silva (1943); Staut & Naidich (1998); Teive <i>et al.</i> (2004)
China	5	Han <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006); Wong & Lin (1988)
Croácia	1	Brajac <i>et al.</i> (2004)
Dinamarca	1	Konstantinov <i>et al.</i> (1992)
Espanha	4	Miguélez <i>et al.</i> (2005); Navarro <i>et al.</i> (1999); Sanguenza <i>et al.</i> (1981);
Estados Unidos	13	Cowan <i>et al.</i> (1961); Dyer <i>et al.</i> (2006); Farolan <i>et al.</i> (1992); Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Hashimoto <i>et al.</i> (2000); Holme <i>et al.</i> (2005); Israel <i>et al.</i> (1992); Johnson <i>et al.</i> (1989); Ko & Barr (2003); Ostrovsky <i>et al.</i> (2007); Savagege <i>et al.</i> (1988); Tranel & Hyman (1990)
França	11	Aubin <i>et al.</i> (1989); Bannerot <i>et al.</i> (1998); Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Brocheriou <i>et al.</i> (1984); Disdier <i>et al.</i> (1994); Maruani <i>et al.</i> (2007); Payan <i>et al.</i> (1984); Wayoff <i>et al.</i> (1985)
Grécia	3	Aroni <i>et al.</i> (1998); Bazopoulou-Kyrkanidou <i>et al.</i> (1998)
Índia	10	Anil <i>et al.</i> (1993); Kini <i>et al.</i> (2006); Mandal <i>et al.</i> (2007); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Thappa & Gupta (2001); Vedamurthy (2003)
Irã	3	Ehsani <i>et al.</i> (2006)
Israel	15	Cohen <i>et al.</i> (1999); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Horev <i>et al.</i> (2006); Rosenthal <i>et al.</i> (2002)
Itália	38	Cicco <i>et al.</i> (1999); Costagliola <i>et al.</i> (1999); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Lupo <i>et al.</i> (2006); Muda <i>et al.</i> (1995); Rizzo <i>et al.</i> (1997); Tranchina & Scarpulla (1995)
Japão	2	Uchida <i>et al.</i> (2007); Nagasaka <i>et al.</i> (2000)
Kuwait	4	Nanda <i>et al.</i> (2001)
Polónia	1	Kowalewski <i>et al.</i> (2005)
Portugal	1	Maia <i>et al.</i> (1998)
Reino Unido	9	Calnan & Shuster (1962); Glover <i>et al.</i> (1992); Kelly <i>et al.</i> (1989); Moynahan (1966); Newton <i>et al.</i> (1991); Sanderson (1970)
Suécia	3	Böhme & Wahlgren (1996)
Tailândia	14	Sercu <i>et al.</i> (2007)
Taiwan	1	Hu <i>et al.</i> (2005)
Tunísia	4	Kchouk <i>et al.</i> (1992); Sellami <i>et al.</i> (2006)
Turquia	37	Acar <i>et al.</i> (2004); Akca <i>et al.</i> (2004); Bahadir <i>et al.</i> (2006); Baykal <i>et al.</i> (2007); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Güvener <i>et al.</i> (2007); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Oezarmağan <i>et al.</i> (1993); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Parlak <i>et al.</i> (2005)
total	258	

Quadro 1 – Distribuição geográfica de casos de HCM descritos mundialmente

Com relação à idade, nos 167 casos em que esta foi descrita, observou-se uma prevalência maior na faixa etária de 10 a 20 anos e menor nas faixas de 70 a 80 anos, como demonstra o Quadro 2.

Faixa etária	Número de afetados	Referências
0 — 10	28	Appenzeller <i>et al.</i> (2006); Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Baykal <i>et al.</i> (2007); Desmet <i>et al.</i> (2005); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Dyer <i>et al.</i> (2006); Farolan <i>et al.</i> (1992); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Holme <i>et al.</i> (2005); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Marone <i>et al.</i> (1991); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Sanderson (1970); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Rizzo <i>et al.</i> (1997); Staut & Naidich (1998);
10 — 20	49	Anil <i>et al.</i> (1993); Aubin <i>et al.</i> (1989); Bahadir <i>et al.</i> (2006); Baykal <i>et al.</i> (2007); Brocheriou <i>et al.</i> (1984); Calnan & Shuster (1962); Cohen <i>et al.</i> (1999); Costa <i>et al.</i> (1996); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Friedman <i>et al.</i> (1984); Han <i>et al.</i> (2007); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Israel <i>et al.</i> (1992); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kelly <i>et al.</i> (1989); Kini <i>et al.</i> (2006); Konstantinov <i>et al.</i> (1992); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Muda <i>et al.</i> (1995); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Sercu <i>et al.</i> (2007); Siebert <i>et al.</i> (2003); Thappa & Gupta (2001); Vedamurthy (2003)
20 — 30	27	Akca <i>et al.</i> (2004); Bannerot <i>et al.</i> (1998); Baykal <i>et al.</i> (2007); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Güvener <i>et al.</i> (2007); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Hu <i>et al.</i> (2005); Kelly <i>et al.</i> (1989); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mandal <i>et al.</i> (2007); Miguélez <i>et al.</i> (2005); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Sellami <i>et al.</i> (2006); Teive <i>et al.</i> (2004); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006)
30 — 40	15	Aroni <i>et al.</i> (1998); Baykal <i>et al.</i> (2007); Bazopoulou-Kyrkanidou <i>et al.</i> (1998); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Hardcastle & Rosenstrauch (1984); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Johnson <i>et al.</i> (1989); Lima <i>et al.</i> (2003); Maruani <i>et al.</i> (2007); Teive <i>et al.</i> (2004); Wiest <i>et al.</i> (2006)
40 — 50	27	Appenzeller <i>et al.</i> (2006); Baykal <i>et al.</i> (2007); Brajac <i>et al.</i> (2004); Cicco <i>et al.</i> (1999); Cowan <i>et al.</i> (1961); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Maia <i>et al.</i> (1998); Wong & Lin (1988)
50 — 60	13	Cicco <i>et al.</i> (1999); Disdier <i>et al.</i> (1994); Hashimoto <i>et al.</i> (2000); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kowalewski <i>et al.</i> (2005)
60 — 70	7	Bazopoulou-Kyrkanidou <i>et al.</i> (1998); Caccamo <i>et al.</i> (1994); Hashimoto <i>et al.</i> (2000); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Siebert <i>et al.</i> (2003); von der Helm <i>et al.</i> (1989)
70 — 80	0	
80 — 90	1	Ostrovsky <i>et al.</i> (2007)
Total	167	

Quadro 2 – Distribuição segundo faixa etária nos casos descritos com HCM

Em 73 casos descritos na literatura, informou-se a idade de início das manifestações clínicas da doença. Observou-se que na maioria destes, as manifestações clínicas se iniciaram na faixa etária compreendida entre 0 e 3 anos, seguida da faixa entre 6 e 9 anos. Esta ocorrência foi menor nas faixas etárias acima dos 12 anos, como demonstra o Quadro 3.

Faixa etária	Número de afetados	Referências
0 — 3	35	Acar <i>et al.</i> (2004); Akca <i>et al.</i> (2004); Bahadir <i>et al.</i> (2006); Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Brajac <i>et al.</i> (2004); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Calnan & Shuster (1962); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Dyer <i>et al.</i> (2006); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Farolan <i>et al.</i> (1992); Glover <i>et al.</i> (1992); Holme <i>et al.</i> (2005); Israel <i>et al.</i> (1992); Lima <i>et al.</i> (2003); Marone <i>et al.</i> (1991); Moynahan (1966); Sanderson (1970); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); von der Helm <i>et al.</i> (1989); Wang <i>et al.</i> (2006)
3 — 6	6	Desmet <i>et al.</i> (2005); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979)
6 — 9	28	Appenzeller <i>et al.</i> (2006); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Disdier <i>et al.</i> (1994); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenuck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kelly <i>et al.</i> (1989); Kini <i>et al.</i> (2006); Ko & Barr (2003); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Savagge <i>et al.</i> (1988); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Simon <i>et al.</i> (1990)
9 — 12	2	Hu <i>et al.</i> (2005); Lupo <i>et al.</i> (2005)
12 — 15	0	
15 — 18	1	Wollina <i>et al.</i> (2004)
18 — 21	0	
21 — 24	1	Hashimoto <i>et al.</i> (2000)

Quadro 3 – Distribuição segundo idade de início das manifestações clínicas nos casos descritos com HCM

2.2. Fatores genéticos da HCM

A HCM é uma dermatose autossômica recessiva (Lima *et al.*, 2003; Akca *et al.*, 2004; Horev *et al.*, 2005; Dyer *et al.*, 2006; Ehsani *et al.*, 2006; kini *et al.*, 2006; Han *et al.*, 2007; Maruani *et al.*, 2007; Sampaio & Rivitti, 2007; Vago *et al.*, 2007).

Alguns estudos relatam a presença de vários membros de uma mesma família com HCM (Vedamurthy, 2003; Ehsani *et al.*, 2006; Lima *et al.*, 2006).

Lima *et al.* (2003), relataram um trabalho envolvendo dois indivíduos de uma mesma família, irmãos, filhos dos mesmos pais, não consangüíneos, que apresentavam história de ocorrência da doença no bisavô paterno.

Vedamurthy (2003) descreveu um relato sobre duas irmãs de 16 e 11 anos de idade, filhas de pais com segundo grau de consangüinidade. Já Ehsani *et al.* (2006) apresentaram três casos envolvendo irmãos, sendo uma afetada de 19 anos e dois afetados de 18 e 11 anos, respectivamente.

Em 81 relatos da literatura foram informados dados com relação à consangüinidade. Esta foi descrita como presente em 41 casos. O Quadro 4 demonstra estas informações.

Presente	Ausente	Referências
	1	Akca <i>et al.</i> (2004)
1		Aubin <i>et al.</i> (1989)
8	6	Baykal <i>et al.</i> (2007)
2	1	Böhme & Wahlgren (1996)
	1	Brajac <i>et al.</i> (2004)
1		Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985)
	1	Calnan & Shuster (1962)
	1	Costa <i>et al.</i> (1996)
1		Costagliola <i>et al.</i> (1999)
	1	Cowan <i>et al.</i> (1961)
	1	Desmet <i>et al.</i> (2005)
1		Dyer <i>et al.</i> (2006)
	3	Ehsani <i>et al.</i> (2006)
10		Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979)
	2	Han <i>et al.</i> (2007)
	2	Hashimoto <i>et al.</i> (2000)
1		Holme <i>et al.</i> (2005)
3		Horev <i>et al.</i> (2005)
	1	Israel <i>et al.</i> (1992)
1		Johnson <i>et al.</i> (1989)
	2	Kaya <i>et al.</i> (2002b)
	1	Kini <i>et al.</i> (2006)
1		Kowalewski <i>et al.</i> (2005)
	1	Lima <i>et al.</i> (2003)
	1	Marone <i>et al.</i> (1991)
	1	Nagasaka <i>et al.</i> (2000)
	4	Nanda <i>et al.</i> (2001)
	1	Newton <i>et al.</i> (1991)
1		Oezarmağan <i>et al.</i> (1993)
1		Rizzo <i>et al.</i> (1997)
1		Sanderson (1970)
	1	Sanguenza <i>et al.</i> (1981)
	2	Shivaswamy <i>et al.</i> (2003)
	1	Thappa & Gupta (2001)
	1	Teive <i>et al.</i> (2004)
	1	Uchida <i>et al.</i> (2007)
6		Uthman <i>et al.</i> (1991)
2		Vedamurthy (2003)
	2	Wang <i>et al.</i> (2006)
41	40	Total

Quadro 4 – Ocorrência de consangüinidade descrita na HCM

Em 2002, a doença foi mapeada no *locus* do cromossomo 1q21. Mutações patogênicas foram identificadas no gene ECM1, que codifica para a proteína 1 da matriz extracelular (Hamada *et al.*, 2002). A proteína ECM1 apresenta importante papel na fisiologia e biologia da diferenciação epidérmica, junção do colágeno e proteoglicano da derme e regulação da angiogênese. A

maioria das mutações descritas ocorreu no exons 6, 7, 10 da ECM1 (Han *et al.*, 2007).

Após a primeira identificação de mutação gênica da ECM1 em seis indivíduos com HCM em 2002, um total de 26 diferentes tipos de mutações patogênicas foi apresentado. Chan *et al.* (2007) incluíram quinze novas mutações no banco de dados neste gene.

As mutações gênicas no gene ECM1 descritas na literatura são apresentadas, segundo revisão realizada por Chan *et al.* (2007), no Quadro 5.

Mutação	Local da mutação	Área geográfica	Referência
p.V10G/IVS1+1G>A	Exon 1 /intron 1	Polônia	Chan <i>et al.</i> (2007)
IVS1+1G>C/IVS1+1G>C	Intron 1 /intron 1	Israel, Arábia Saudita, Kuwait, Egito	Chan <i>et al.</i> (2007); Horev <i>et al.</i> (2005)
p.Q32X /p.Q32X	Exon 2 /exon 2	Índia, Líbia	Chan <i>et al.</i> (2007); Chan <i>et al.</i> (2003)
p.R53X /p.R53X	Exon 3 /exon 3	Japão	Hamada <i>et al.</i> (2003)
p.R53X /c.603delTG	Exon 3 /exon 6	Espanha	Chan <i>et al.</i> (2007)
p.Q74X /p.Q74X	Exon 3 /exon 3	Índia	Chan <i>et al.</i> (2007)
c.243delG /c.243delG	Exon 4 /exon 4	Tailândia	Hamada <i>et al.</i> (2003)
p.Q95X /c.1432delA	Exon 4 /exon 10	Inglaterra	Chan <i>et al.</i> (2007)
p.Q114X /p.Q114X	Exon 5 /exon 5	Japão	Chan <i>et al.</i> (2007)
p.W160X /p.F167I	Exon 6 /exon 6	Canadá	Hamada <i>et al.</i> (2003)
p.F167L /p.F167L	Exon 6 /exon 6	Polônia	Kowalewski <i>et al.</i> (2005)
c.501insC /c.501insC1	Exon 6 /exon 6	Holanda, Bélgica	Hamada <i>et al.</i> (2002); Desmet <i>et al.</i> (2005)
c.507delT /c.507delT2	Exon 6 /exon 6	Japão, Turquia, Índia Tailândia, Canadá, Irã	Uchida <i>et al.</i> (2007); Hamada <i>et al.</i> (2003); Chan <i>et al.</i> (2003); Chan <i>et al.</i> (2007)
c.541del3ins16 /c.541del3ins16	Exon 6 /exon 6	Brasil	Teive <i>et al.</i> (2004)
c.542insAA /p.R243X	Exon 6 /exon 7	Itália	Hamada <i>et al.</i> (2003)
c.543delTGins15 /p.R243X	Exon 6 /exon 7	Itália	Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006)
p.Q197X /p.Q197X	Exon 6 /exon 6	Itália	Lupo <i>et al.</i> (2005)
p.L210P /p.L210P	Exon 6 /exon 6	França	Chan <i>et al.</i> (2007)
p.C220G /p.C220G	Exon 6 /exon 6	China	Han <i>et al.</i> (2007)
p.C220G /p.R476X	Exon 6 /exon 10	China	Wang <i>et al.</i> (2006)
p.R243X /p.R243X	Exon 7 /exon 7	Itália	Chan <i>et al.</i> (2007)
p.R243X /c.735delTG	Exon 7 /exon 7	Itália	Chan <i>et al.</i> (2007)
c.735delTG /c.735delTG	Exon 7 /exon 7	Turquia	Hamada <i>et al.</i> (2003)
p.E248X /p.E248X	Exon 7 /exon 7	Índia	Chan <i>et al.</i> (2003)
c.785delA /c.785delA	Exon 7 /exon 7	Índia	Hamada <i>et al.</i> (2003)
p.Q276X /p.Q276X3	Exon 7 /exon 7	África do Sul	Hamada <i>et al.</i> (2002)
c.892delC /c.892delC	Exon 7 /exon 7	Japão	Hamada <i>et al.</i> (2003)
c.1019delA /c.1019delA	Exon 7 /exon 7	Kwait	Hamada <i>et al.</i> (2002)
p.Q346X /p.Q346X	Exon 7 /exon 7	Paquistão	Hamada <i>et al.</i> (2002)
p.W359X /p.W359X4	Exon 7 /exon 7	Alemanha	Chan <i>et al.</i> (2007); Hamada <i>et al.</i> (2002)
IVS7+1G>A/IVS7+1G>A	Intron 7 /intron 7	Paquistão	Chan <i>et al.</i> (2007)
p.Y379C /p.Y379C	Exon 8 /exon 8	Índia	Chan <i>et al.</i> (2007)
c.1190insC /c.1190insC	Exon 8 /exon 8	Estados Unidos, Irã	Hamada <i>et al.</i> (2003)
p.R416X /p.R416X	Exon 8 /exon 8	Índia	Chan <i>et al.</i> (2007)
c.1253delC /c.1253delC	Exon 8 /exon 8	Alemanha	Chan <i>et al.</i> (2007)
c.1300delAA /c.1300delAA	Exon 8 /exon 8	Arábia Saudita	Chan <i>et al.</i> (2007)
IVS8+1G>A/IVS8+1G>A	Intron 8 /intron 8	Paquistão	Chan <i>et al.</i> (2007)
IVS8 IVS10del/IVS8 IVS10del	Intron 8 – intron 10	Arábia Saudita	Hamada <i>et al.</i> (2002)
p.R476X /p.R476X	Exon 10 /exon 10	Índia	Chan <i>et al.</i> (2007)
p.R481X /p.R481X	Exon 10 /exon 10	Índia	Chan <i>et al.</i> (2007)

Quadro 5 – Mutações gênicas no ECM1 descritas na literatura segundo Chan *et al.* (2007)

2.3. Manifestações clínicas na HCM

2.3.1. Manifestações cutâneas

A HCM se manifesta clinicamente com grande variabilidade de sintomas e lesões elementares. As lesões elementares descritas foram vesículas, pústulas, ulcerações, placas, pápulas, nódulos, verrucosidades e cicatrizes. Os sintomas descritos foram prurido, fotossensibilidade e sudorese excessiva.

Os locais das lesões são muito variados. Foram descritos o comprometimento do nariz, lábios, pálpebras, pescoço, couro cabeludo, tronco e áreas sujeitas ao trauma, como mãos, dedos, cotovelos, joelhos, axilas, virilha e nádegas. Na maioria dos casos descritos na literatura, as lesões cutâneas se iniciavam como vesículas, geralmente no nariz, face e mãos (Holme *et al.*, 2005; Ehsani *et al.*, 2006; Han *et al.*, 2007; Vago *et al.*, 2007).

O Quadro 6 demonstra as manifestações cutâneas da doença descritas na literatura.

Manifestações cutâneas	Número de casos	Referências bibliográficas
Prurido	16	Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Hu <i>et al.</i> (2005); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Lima <i>et al.</i> (2003); Marone <i>et al.</i> (1991)
Fotossensibilidade	30	Calnan & Shuster (1962); Dyer <i>et al.</i> (2006); Holme <i>et al.</i> (2005); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Lima <i>et al.</i> (2003); Sanderson (1970); Uthman <i>et al.</i> (1991)
Vesícula	52	Akca <i>et al.</i> (2004); Bahadir <i>et al.</i> (2006); Böhme & Wahlgren (1996); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Brajac <i>et al.</i> (2004); Calnan & Shuster (1962); Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Dyer <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Holme <i>et al.</i> (2005); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Hu <i>et al.</i> (2005); Kini <i>et al.</i> (2006); Ko & Barr (2003); Konstantinov <i>et al.</i> (1992); Lupo <i>et al.</i> (2005); Marone <i>et al.</i> (1991); Miguélez <i>et al.</i> (2005); Moynahan (1966); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Sellami <i>et al.</i> (2006); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Simon <i>et al.</i> (1990); Staut & Naidich (1998); Teive <i>et al.</i> (2004); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006)
Pústula	16	Akca <i>et al.</i> (2004); Cowan <i>et al.</i> (1961); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kini <i>et al.</i> (2006); Moynahan (1966)
Ulceração	18	Akca <i>et al.</i> (2004); Desmet <i>et al.</i> (2005); Dyer <i>et al.</i> (2006); Holme <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kini <i>et al.</i> (2006); Lima <i>et al.</i> (2003); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Uchida <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006)
Placa amarelada	61	Aroni <i>et al.</i> (1998); Baykal <i>et al.</i> (2007); Böhme & Wahlgren (1996); Brajac <i>et al.</i> (2004); Desmet <i>et al.</i> (2005); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Hu <i>et al.</i> (2005); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Simon <i>et al.</i> (1990); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006)
Placa branca	55	Aroni <i>et al.</i> (1998); Baykal <i>et al.</i> (2007); Böhme & Wahlgren (1996); Brajac <i>et al.</i> (2004); Desmet <i>et al.</i> (2005); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Hu <i>et al.</i> (2005); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Simon <i>et al.</i> (1990); Vago <i>et al.</i> (2007)

Pápula	81	Akca <i>et al.</i> (2004); Aroni <i>et al.</i> (1998); Baykal <i>et al.</i> (2007); Böhme & Wahlgren (1996); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Brajac <i>et al.</i> (2004); Costa <i>et al.</i> (1996); Glover <i>et al.</i> (1992); Holme <i>et al.</i> (2005); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Hu <i>et al.</i> (2005); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mandal <i>et al.</i> (2007); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Parlak <i>et al.</i> (2005); Rizzo <i>et al.</i> (1997); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Simon <i>et al.</i> (1990); Staut & Naidich (1998); Teive <i>et al.</i> (2004); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Nódulo branco-amarelado	32	Akca <i>et al.</i> (2004); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Calnan & Shuster (1962); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Hardcastle & Rosenstrauch, (1984); Israel <i>et al.</i> (1992); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Mandal <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Rizzo <i>et al.</i> (1997); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Siebert <i>et al.</i> (2003); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Verrucosidade	45	Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Brajac <i>et al.</i> (2004); Cowan <i>et al.</i> (1961); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Parlak <i>et al.</i> (2005); Rizzo <i>et al.</i> (1997); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Siebert <i>et al.</i> (2003); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003)
Cicatriz	80	Akca <i>et al.</i> (2004); Bahadir <i>et al.</i> (2006); Bannerot <i>et al.</i> (1998); Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Böhme & Wahlgren (1996); Brajac <i>et al.</i> (2004); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Calnan & Shuster (1962); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Dyer <i>et al.</i> (2006); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Holme <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kelly <i>et al.</i> (1989); Konstantinov <i>et al.</i> (1992); Mandal <i>et al.</i> (2007); Míguez <i>et al.</i> (2005); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Muda <i>et al.</i> (1995); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Nanda <i>et al.</i> (2001); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Thappa & Gupta (2001); Uchida <i>et al.</i> (2007); Uthman <i>et al.</i> (1991); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Cicatriz varioliforme	26	Baykal <i>et al.</i> (2007); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Sanderson (1970); Sellami <i>et al.</i> (2006)
Cicatriz Acneiforme	32	Baykal <i>et al.</i> (2007); Cohen <i>et al.</i> (1999); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Han <i>et al.</i> (2007); Horev <i>et al.</i> (2005); Kelly <i>et al.</i> (1989); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Thappa & Gupta (2001)
Hiperchromia	17	Akca <i>et al.</i> (2004); Costa <i>et al.</i> (1996); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Holme <i>et al.</i> (2005); Hu <i>et al.</i> (2005); Kini <i>et al.</i> (2006); Mandal <i>et al.</i> (2007); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Muda <i>et al.</i> (1995); Vedamurthy (2003)
Quelóide	9	Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004)
Alopecia	23	Calnan & Shuster (1962); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Holme <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kini <i>et al.</i> (2006); Moynahan (1966); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006)
Sudorese excessiva	10	Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004)

Quadro 6 – Manifestações cutâneas nos casos descritos com HCM

2.3.2. Manifestações oftalmológicas

As manifestações oftalmológicas mais freqüentes na literatura foram as pápulas amareladas nas pálpebras e a blefarose moniliforme. Alterações, tais como xeroftalmia, obstrução do canal lacrimal, redução da acuidade visual, opacificação bilateral, deslocamento do cristalino, catarata, conjuntivite, edema da córnea, uveíte, glaucoma e diplopia apresentavam menor ocorrência.

O Quadro 7 destaca as alterações oftalmológicas descritas na literatura.

Manifestações oftalmológicas	Número de casos	Referências
Pápula amarelada na pálpebra	81	Akca <i>et al.</i> (2004); Bannerot <i>et al.</i> (1998); Böhme & Wahlgren (1996); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Brajac <i>et al.</i> (2004); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Dyer <i>et al.</i> (2006); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Feiler-Otry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Hardcastle & Rosenstrauch, (1984); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Israel <i>et al.</i> (1992); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kelly <i>et al.</i> (1989); Kini <i>et al.</i> (2006); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mandal <i>et al.</i> (2007); Miguélez <i>et al.</i> (2005); Muda <i>et al.</i> (1995); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Sanderson (1970); Sellami <i>et al.</i> (2006); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Thappa & Gupta (2001); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Blefarose moniliforme	19	Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Feiler-Otry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Kini <i>et al.</i> (2006); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mandal <i>et al.</i> (2007); Miguélez <i>et al.</i> (2005); Sellami <i>et al.</i> (2006); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Thappa & Gupta (2001); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Xeroftalmia	2	Disdier <i>et al.</i> (1994); Ostrovsky <i>et al.</i> (2007)
Obstrução do canal lacrimal	1	Ostrovsky <i>et al.</i> (2007)
Redução da acuidade visual	2	Johnson <i>et al.</i> (1989); Mandal <i>et al.</i> (2007); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Sellami <i>et al.</i> (2006)
Opacificação bilateral	1	Johnson <i>et al.</i> (1989)
Deslocamento do cristalino para anterior	1	Mandal <i>et al.</i> (2007)
Catarata bilateral	1	Sellami <i>et al.</i> (2006)
Conjuntivite pseudo-membranosa	3	Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Disdier <i>et al.</i> (1994); Israel <i>et al.</i> (1992)
Edema da córnea	1	Mandal <i>et al.</i> (2007)
Uveíte	1	Sellami <i>et al.</i> (2006)
Glaucoma	1	Sellami <i>et al.</i> (2006)
Diplopia	1	Johnson <i>et al.</i> (1989)

Quadro 7 – Manifestações oftalmológicas na HCM

2.3.3. Manifestações bucais

Clinicamente, a HCM apresenta manifestações nos lábios e intra-bucal, com grande variabilidade de lesões e localizações. As infiltrações foram descritas na boca de forma difusa. Nos lábios, língua e freio lingual, as infiltrações eram descritas como enrijecimento, dificultando a abertura bucal e protrusão da língua. São referidas infiltrações branco-amareladas na mucosa jugal, palato mole e duro, úvula, amígdalas e faringe.

As lesões bucais descritas são apresentadas no Quadro 8.

Manifestações bucais	Número de afetados	Referências
Infiltração na cavidade oral	49	Akca <i>et al.</i> (2004); Aroni <i>et al.</i> (1998); Bahadir <i>et al.</i> (2006); Baykal <i>et al.</i> (2007); Brajac <i>et al.</i> (2004); Cowan <i>et al.</i> (1961); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Güvener <i>et al.</i> (2007); Han <i>et al.</i> (2007); Horev <i>et al.</i> (2005); Kelly <i>et al.</i> (1989); Konstantinov <i>et al.</i> (1992); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Muda <i>et al.</i> (1995); Simon <i>et al.</i> (1990); Vago <i>et al.</i> (2007); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Infiltração branca - amarelada no lábio	27	Akca <i>et al.</i> (2004); Böhme & Wahlgren (1996); Brajac <i>et al.</i> (2004); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Brocheriou <i>et al.</i> (1984); Desmet <i>et al.</i> (2005); Holme <i>et al.</i> (2005); Horev <i>et al.</i> (2005); Israel <i>et al.</i> (1992); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Sanderson (1970); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006)
Pápula labial	8	Akca <i>et al.</i> (2004); Brajac <i>et al.</i> (2004); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Horev <i>et al.</i> (2005) Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Lupo <i>et al.</i> (2005)
Ulceração oral	9	Horev <i>et al.</i> (2005); Israel <i>et al.</i> (1992); Lima <i>et al.</i> (2003); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006)
Infiltração na mucosa jugal	5	Akca <i>et al.</i> (2004); Kini <i>et al.</i> (2006); Teive <i>et al.</i> (2004); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Placa infiltrada no palato	9	Akca <i>et al.</i> (2004); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Cowan <i>et al.</i> (1961); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Güvener <i>et al.</i> (2007); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Vago <i>et al.</i> (2007); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Infiltração na úvula	4	Akca <i>et al.</i> (2004); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Kini <i>et al.</i> (2006); Vago <i>et al.</i> (2007)
Placa infiltrada, amarelada nas amígdalas	6	Brajac <i>et al.</i> (2004); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Moynahan (1966); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003)
Placa amarelada na faringe	12	Acar <i>et al.</i> (2004); Akca <i>et al.</i> (2004); Brajac <i>et al.</i> (2004); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Kelly <i>et al.</i> (1989); Moynahan (1966); Sanguenza <i>et al.</i> (1981); Vago <i>et al.</i> (2007)
Xerostomia	7	Aroni <i>et al.</i> (1998); Disdier <i>et al.</i> (1994); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Israel <i>et al.</i> (1992)
Obstrução do fluxo salivar	15	Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004)
Edema da glândula submandibular e parótida	23	Cowan <i>et al.</i> (1961); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006)
Infiltração no freio lingual	46	Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Brajac <i>et al.</i> (2004); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Muda <i>et al.</i> (1995); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006)
Infiltração na língua gerando rigidez	60	Aroni <i>et al.</i> (1998); Böhme & Wahlgren (1996); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Brajac <i>et al.</i> (2004); Brocheriou <i>et al.</i> (1984); Costa <i>et al.</i> (1996); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kini <i>et al.</i> (2006); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Mandal <i>et al.</i> (2007); Marone <i>et al.</i> (1991); Moynahan (1966); Muda <i>et al.</i> (1995); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Thappa & Gupta (2001); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006)
Placa branca infiltrada na língua	12	Aroni <i>et al.</i> (1998); Böhme & Wahlgren (1996); Brajac <i>et al.</i> (2004); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Kini <i>et al.</i> (2006); Mandal <i>et al.</i> (2007); Muda <i>et al.</i> (1995); Simon <i>et al.</i> (1990); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Placa infiltrada na língua	12	Aroni <i>et al.</i> (1998); Brajac <i>et al.</i> (2004); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Kini <i>et al.</i> (2006); Mandal <i>et al.</i> (2007); Muda <i>et al.</i> (1995); Simon <i>et al.</i> (1990); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Macroglossia	8	Brajac <i>et al.</i> (2004); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Kini <i>et al.</i> (2006); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Língua crenada	6	Han <i>et al.</i> (2007); Kini <i>et al.</i> (2006); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Lupo <i>et al.</i> (2005); Wollina <i>et al.</i> (2004);

Quadro 8 - Manifestações bucais na HCM

2.3.4. Manifestações dentárias e periodontais

Apenas doze trabalhos descreveram as alterações dentárias e periodontais na HCM. Os casos descritos relataram atraso na erupção de dentes permanentes, agenesia dentária, hipoplasia do esmalte, cárie dentária, perda dentária precoce, acúmulo de placa bacteriana, doença periodontal, ulceração gengival, hiperplasia e hipertrofia gengival.

Estas manifestações são mostradas no Quadro 9.

Manifestações dentárias e periodontais	Número de afetados	Referências
Atraso na erupção de dentes permanentes	11	Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Horev <i>et al.</i> (2005); Lupo <i>et al.</i> (2005); Oezarmağan <i>et al.</i> (1993); Vago <i>et al.</i> (2007)
Agnesia dentária	7	Horev <i>et al.</i> (2005); Moynahan (1966); Oezarmağan <i>et al.</i> (1993); Vago <i>et al.</i> (2007)
Hipoplasia do esmalte	3	Lupo <i>et al.</i> (2005); Moynahan (1966); Vago <i>et al.</i> (2007)
Cárie dentária	2	Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007)
Perda dentária precoce	1	Kurtulus <i>et al.</i> (2007)
Placa bacteriana	3	Israel <i>et al.</i> (1992); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007)
Doença periodontal	3	Israel <i>et al.</i> (1992); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007)
Hiperplasia gengival	7	Bazopoulou-Kyrkanidou <i>et al.</i> (1998); Glover <i>et al.</i> (1992); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Mirancea <i>et al.</i> (2007);
Hipertrófica gengival	2	Israel <i>et al.</i> (1992); Uchida <i>et al.</i> (2007);
Ulceração gengival	1	Israel <i>et al.</i> (1992)

Quadro 9 – Manifestações dentárias e periodontais na HCM

2.3.5. Manifestações respiratórias

As infiltrações envolvendo o trato respiratório em pacientes portadores de HCM estavam associadas a dispnéia e infecções. Estas manifestações e alterações, levaram, algumas vezes, à traqueostomia. As alterações no trato respiratório descritas são apresentadas no Quadro 10.

Manifestações respiratórias	Número de casos	Referências
Dispneia	20	Han <i>et al.</i> (2007); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Tranchina & Scarpulla (1995); Vago <i>et al.</i> (2007)
Infecção respiratória	19	Calnan & Shuster (1962); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Marone <i>et al.</i> (1991); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007)
Deposição de substância hialina na epiglote	2	Moynahan (1966); Uchida <i>et al.</i> (2007)
Deposição de substância hialina na laringe	25	Acar <i>et al.</i> (2004); Baykal <i>et al.</i> (2007); Cowan <i>et al.</i> (1961); Dyer <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Güvener <i>et al.</i> (2007); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Sanguenza <i>et al.</i> (1981); Thappa & Gupta (2001); Tranchina & Scarpulla (1995); Vago <i>et al.</i> (2007)
Infiltração hialina nas falsas cordas vocais	1	Cowan <i>et al.</i> (1961)
Infiltração hialina nas cordas vocais	20	Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Güvener <i>et al.</i> (2007); Han <i>et al.</i> (2007); Kelly <i>et al.</i> (1989); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Moynahan (1966); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Sanderson (1970); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Infiltração na traquéia	5	Desmet <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Vago <i>et al.</i> (2007)

Quadro 10 – Manifestações respiratórias presentes na HCM

2.3.6. Manifestações otorrinolaringológicas

A HCM é uma doença geralmente descrita com o início das manifestações como alterações vocais, devido ao acometimento da laringe nas primeiras semanas de vida. A rouquidão era o primeiro sintoma da doença em dois terços dos casos. São descritos casos de deposição de substância hialina na epiglote, na laringe, nas falsas cordas vocais, nas cordas vocais e traquéia, como também casos com afonia, rouquidão, otite e sufocamento.

Estas alterações se encontram no Quadro 11.

Manifestações otorrinolaringológicas	Número de casos	Referências
Rouquidão	134	Akca <i>et al.</i> (2004); Bahadir <i>et al.</i> (2006); Bannerot <i>et al.</i> (1998); Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Baykal <i>et al.</i> (2007); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Brocheriou <i>et al.</i> (1984); Calnan & Shuster (1962); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Disdier <i>et al.</i> (1994); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Güvener <i>et al.</i> (2007); Han <i>et al.</i> (2007); Haneke <i>et al.</i> (1984); Hardcastle & Rosenstrauch, (1984); Holme <i>et al.</i> (2005); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kelly <i>et al.</i> (1989); Kini <i>et al.</i> (2006); Konstantinov <i>et al.</i> (1992); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Marone <i>et al.</i> (1991); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Muda <i>et al.</i> (1995); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Nanda <i>et al.</i> (2001); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Rizzo <i>et al.</i> (1997); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Sanderson (1970); Sellami <i>et al.</i> (2006); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Siebert <i>et al.</i> (2003); Simon <i>et al.</i> (1990); Teive <i>et al.</i> (2004); Thappa & Gupta (2001); Uthman <i>et al.</i> (1991); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006); Wollina <i>et al.</i> (2004); Wong & Lin (1988)
Deposição de substância hialina na laringe	25	Acar <i>et al.</i> (2004); Baykal <i>et al.</i> (2007); Cowan <i>et al.</i> (1961); Dyer <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Güvener <i>et al.</i> (2007); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Sanguenza <i>et al.</i> (1981); Thappa & Gupta (2001); Tranchina & Scarpulla (1995); Vago <i>et al.</i> (2007)
Infiltração hialina nas cordas vocais	20	Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Güvener <i>et al.</i> (2007); Han <i>et al.</i> (2007); Kelly <i>et al.</i> (1989); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Moynahan (1966); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Sanderson (1970); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Afonia	1	Sanderson (1970)
Disfonia	7	Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Disdier <i>et al.</i> (1994); Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Staut & Naidich (1998); Teive <i>et al.</i> (2004)
Deposição de substância hialina na epiglote	2	Moynahan (1966); Uchida <i>et al.</i> (2007)
Infiltração hialina nas falsas cordas vocais	1	Cowan <i>et al.</i> (1961)
Oíte	3	Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Marone <i>et al.</i> (1991); Vago <i>et al.</i> (2007)
Sufocamento	1	Vago <i>et al.</i> (2007)

Quadro 11 – Manifestações otorrinolaringológicas presentes na HCM

2.3.7. Manifestações digestórias

O comprometimento do sistema digestório é pouco evidenciado na literatura. As ocorrências de disfagia, comprometimento esofágico, do estômago e intestino são esparsas. Foram relatados casos de hemorragia severa do trato gastrointestinal e presença de nódulos perianais.

O Quadro 12 demonstra as manifestações do digestório na literatura.

Manifestações do digestório	Número de casos	Referências
Disfagia	6	Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Rizzo <i>et al.</i> (1997); Vago <i>et al.</i> (2007)
Comprometimento esofágico	7	Calnan & Shuster (1962); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Vago <i>et al.</i> (2007)
Comprometimento do estômago	7	Calnan & Shuster (1962); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Vago <i>et al.</i> (2007)
Comprometimento intestinal	10	Caccamo <i>et al.</i> (1994); Calnan & Shuster (1962); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Glover <i>et al.</i> (1992); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Vago <i>et al.</i> (2007)
Hemorragia digestiva	4	Caccamo <i>et al.</i> (1994); Glover <i>et al.</i> (1992); Kowalewski <i>et al.</i> (2005)
Nódulo perianal	2	Glover <i>et al.</i> (1992)

Quadro 12 – Manifestações do digestório na HCM

2.3.8. Manifestações neurológicas e psiquiátricas

O exame clínico e psiquiátrico dos portadores da HCM, descrito na literatura revelou várias anormalidades, incluindo mutismo, déficits de memória, anormalidades cognitivas, paralisia facial, instabilidade emocional, síndrome do pânico, isolamento, enxaqueca, vertigens, ataxia, epilepsia, depressão, retardamento mental e retardamento psicomotor. Os exames neurológicos descritos relataram eletroencefalograma com atividade epileptiforme, calcificação intra-craniana, calcificação hipocampal, calcificação da amígdala cerebelar, calcificação da glândula pituitária, calcificação do lobo temporal, hipoperfusão do lobo temporal.

As manifestações neurológicas e psiquiátricas descritas são apresentadas no Quadro 13.

Alterações neurológicas e neuropsiquiátricas	Número de casos	Referências
Mutismo	3	Cowan <i>et al.</i> (1961); Teive <i>et al.</i> (2004)
Déficits de memória	16	Brand <i>et al.</i> (2006); Emsley & Paster, (1985); Hardcastle & Rosenstrauch, (1984); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Hulermann <i>et al.</i> (2007); Lupo <i>et al.</i> (2005); Markowitsch <i>et al.</i> (1994); Maruani <i>et al.</i> (2007); Tranel & Hyman (1990); Wiest <i>et al.</i> (2006)
Anormalidades cognitivas	12	Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Lupo <i>et al.</i> (2005); Teive <i>et al.</i> (2004); Tranel & Hyman (1990)
Paralisia facial	2	Marone <i>et al.</i> (1991); Maruani <i>et al.</i> (2007)
Instabilidade emocional	5	Emsley & Paster, (1985); Johnson <i>et al.</i> (1989); Markowitsch <i>et al.</i> (1994);
Síndrome do pânico	3	Emsley & Paster, (1985); Wiest <i>et al.</i> (2006)
Isolamento	1	Brajac <i>et al.</i> (2004)
Enxaqueca	1	Claeys <i>et al.</i> (2007)
Vertigens	2	Hardcastle & Rosenstrauch, (1984); Maruani <i>et al.</i> (2007)
Ataxia	1	Maruani <i>et al.</i> (2007)
Epilepsia	23	Appenzeller <i>et al.</i> (2006); Baykal <i>et al.</i> (2007); Claeys <i>et al.</i> (2007); Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kini <i>et al.</i> (2006); Lima <i>et al.</i> (2003); Mandal <i>et al.</i> (2007); Marone <i>et al.</i> (1991); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Oezarmağan <i>et al.</i> (1993); Teive <i>et al.</i> (2004); Vago <i>et al.</i> (2007); Wiest <i>et al.</i> (2006)
Depressão	2	Brajac <i>et al.</i> (2004); Wiest <i>et al.</i> (2007)
Retardamento mental	3	Teive <i>et al.</i> (2004); Vago <i>et al.</i> (2007)
Retardamento psicomotor	4	Lupo <i>et al.</i> (2005); Maruani <i>et al.</i> (2007); Teive <i>et al.</i> (2004)
Eletroencefalograma: atividade epileptiforme	3	Appenzeller <i>et al.</i> (2006); Cowan <i>et al.</i> (1961); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kini <i>et al.</i> (2006); Lupo <i>et al.</i> (2005)
Calcificação intracraniana	17	Ozbek <i>et al.</i> (1994); Akca <i>et al.</i> (2004); Appenzeller <i>et al.</i> (2006); Asseis & Mattos, (1984); Baykal <i>et al.</i> (2007); Maia <i>et al.</i> (1998); Miguélez <i>et al.</i> (2005); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007)
Calcificação hipocampal	6	Friedman <i>et al.</i> (1984); Kchouk <i>et al.</i> (1992); Teive <i>et al.</i> (2004)
Calcificação da amígdala cerebelar	7	Appenzeller <i>et al.</i> (2006); Brand <i>et al.</i> (2006); Wiest <i>et al.</i> 2006
Calcificação da glândula pituitária	8	Brajac <i>et al.</i> (2004); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003)
Calcificação do lobo temporal	6	Baykal <i>et al.</i> (2007); Emsley & Paster, (1985); Hardcastle & Rosenstrauch, (1984); Lupo <i>et al.</i> (2005); Nagasaka <i>et al.</i> (2000)
Hipoperfusão do lobo temporal	14	Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Markowitsch <i>et al.</i> (1994); Maruani <i>et al.</i> (2007); Siebert <i>et al.</i> (2003)

Quadro 13 – Manifestações neurológicas e psiquiátricas presentes na HCM

2.3.9. Manifestações sistêmicas

As manifestações sistêmicas foram relatadas em apenas seis trabalhos. Estas alterações envolviam baixa estatura, diabetes melito, hipertensão arterial, doença celíaca, bócio multinodular tóxico, fragilidade da estrutura óssea e infiltração muscular, estando estas, demonstradas no Quadro 14.

Manifestações sistêmicas	Número de casos	Referências
Baixa estatura	6	Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Baykal <i>et al.</i> (2007); Horev <i>et al.</i> (2005)
Diabete melito	3	Baykal <i>et al.</i> (2007); Cowan <i>et al.</i> (1961)
Hipertensão arterial	27	Cicco <i>et al.</i> (1999)
Doença celíaca	1	Baykal <i>et al.</i> (2007)
Bócio multinodular tóxico	1	Baykal <i>et al.</i> (2007)
Fragilidade da estrutura óssea	3	Horev <i>et al.</i> (2005)
Infiltração muscular	2	Ozbek <i>et al.</i> (1994)

Quadro 14 – Manifestações sistêmicas da HCM

2.4. Alterações histopatológicas cutâneo-mucosas

As alterações histopatológicas características, descritas na pele e mucosas, na HCM são hiperplasia epitelial, acantose, ortoqueratose, hiperqueratose, papilomatose, deposição de material hialino na derme, disjunção dermo-epidérmica, duplicação da membrana basal, deposição de material hialino ao redor de vasos sangüíneos, deposição de material hialino ao redor dos anexos epiteliais. Também foram descritos na literatura, relatos com aumento dos vacúolos citoplasmáticos nos fibroblastos e, deposição de material hialino e inflamação crônica nas pálpebras.

Os achados histológicos descritos são apresentados no Quadro 15.

Alterações Histopatológicas	Número de casos	Referências
Hiperplasia epitelial	2	Cowan <i>et al.</i> (1961); Lupo <i>et al.</i> (2005)
Hiperqueratose	26	Akca <i>et al.</i> (2004); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Hardcastle & Rosenstrauch, (1984); Hu <i>et al.</i> (2005); Kini <i>et al.</i> (2006); Ko & Barr (2003); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mandal <i>et al.</i> (2007); Marone <i>et al.</i> (1991); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Thappa & Gupta (2001); Vago <i>et al.</i> (2007)
Acantose	12	Hu <i>et al.</i> (2005); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Ko & Barr (2003); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mandal <i>et al.</i> (2007); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004);
Papilomatose	2	Mandal <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007)
Duplicação da membrana basal	16	Aroni <i>et al.</i> (1998); Brocheriou <i>et al.</i> (1984); Disdier <i>et al.</i> (1994); Hausser <i>et al.</i> (1991); Kchouk <i>et al.</i> (1992); Kini <i>et al.</i> (2006); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Lupo <i>et al.</i> (2005); Muda <i>et al.</i> (1995); Oezarmağan <i>et al.</i> (1993); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007)
Disjunção dermo-epidérmica	5	Han <i>et al.</i> (2007); Kini <i>et al.</i> (2006); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Lupo <i>et al.</i> (2005)
Deposição de material hialino na derme	42	Akca <i>et al.</i> (2004); Bahadir <i>et al.</i> (2006); Bazopoulou-Kyrkanidou <i>et al.</i> (1998); Calnan & Shuster (1962); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Glover <i>et al.</i> (1992); Güvener <i>et al.</i> (2007); Hausser <i>et al.</i> (1991); Holme <i>et al.</i> (2005); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kchouk <i>et al.</i> (1992); Kini <i>et al.</i> (2006); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mandal <i>et al.</i> (2007); Marone <i>et al.</i> (1991); Muda <i>et al.</i> (1995); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Navarro <i>et al.</i> (1999); Sanderson (1970); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Thappa & Gupta (2001); Tranchina & Scarpulla (1995); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Deposição de material hialino ao redor de vasos sanguíneos	43	Aroni <i>et al.</i> (1998); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Brocheriou <i>et al.</i> (1984); Calnan & Shuster (1962); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Disdier <i>et al.</i> (1994); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Hausser <i>et al.</i> (1991); Holme <i>et al.</i> (2005); Hu <i>et al.</i> (2005); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kchouk <i>et al.</i> (1992); Kini <i>et al.</i> (2006); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mandal <i>et al.</i> (2007); Marone <i>et al.</i> (1991); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Muda <i>et al.</i> (1995); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Sanderson (1970); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Deposição de material hialino ao redor dos anexos epiteliais	29	Aroni <i>et al.</i> (1998); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Disdier <i>et al.</i> (1994); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Hausser <i>et al.</i> (1991); Kchouk <i>et al.</i> (1992); Kini <i>et al.</i> (2006); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Muda <i>et al.</i> (1995); Navarro <i>et al.</i> (1999); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Vedamurthy (2003); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Aumento dos vacúolos citoplasmáticos nos fibroblastos	1	Brocheriou <i>et al.</i> (1984)
Deposição de material hialino nas pálpebras	11	Ehsani <i>et al.</i> (2006); Kini <i>et al.</i> (2006); Lupo <i>et al.</i> (2005); Ostrovsky <i>et al.</i> (2007); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Sanderson (1970); Sellami <i>et al.</i> (2006); Vedamurthy (2003)
Inflamação crônica nas pálpebras	1	Ostrovsky <i>et al.</i> (2007)

Quadro 15 – Alterações histológicas da HCM

2.5. Complexo HLA

O complexo HLA é uma região cromossômica localizada no braço curto do cromossomo 6, onde se localizam os genes HLA, responsáveis pela codificação das especificidades (ou antígenos) HLA. Nessa mesma região, além dos genes que codificam para moléculas HLA classe I e II, existem outros genes

entre os quais os genes responsáveis pela codificação de proteínas do sistema complemento (C2, C4 e fator B), enzimas, como a 21-hidroxilase e as enzimas glicolisadoras de moléculas HLA, fator de necrose tumoral alfa e beta, receptor para interferon gama, além de muitos outros genes, cujos produtos ainda não foram definidos (Spies *et al.*, 1989; Bodmer *et al.*, 1991; Campbel & Trowsdale, 1993; Hansen *et al.*, 1993; Naik, 2003; Abbas *et al.*, 2005).

Complexos gênicos homólogos ao complexo HLA foram descritos em todas as espécies de vertebrados em que foram pesquisados e recebem a denominação geral de Complexo Principal de Histocompatibilidade (“Major Histocompatibility Complex ou MHC”) (Hansen *et al.*, 1993).

As moléculas HLA classe I (HLA-A, B e C) são constituídas por uma cadeia α , polimórfica, com peso molecular ao redor de 44kD, codificada por genes classe I do complexo HLA. Esta cadeia associa-se, não covalentemente, à β 2 microglobulina, uma proteína não polimórfica de 12kD, codificada por um gene situado no cromossomo 15. As moléculas classe I estão presentes em praticamente todas as células nucleadas do organismo, assim como em plaquetas.

As moléculas HLA classe II (HLA-DR, DQ e DP) são constituídas por uma cadeia α (32 a 34kD) e uma cadeia β (29 a 32kD), associadas não covalentemente, codificadas por genes classe II do complexo HLA. Sua distribuição é mais restrita, sendo encontradas em fagócitos mononucleares, linfócitos B, linfócitos T ativados, células dendríticas do baço e linfonodos, células de Langerhans e células endoteliais de capilares e vênulas.

As moléculas HLA-DR possuem uma cadeia α , codificada por um gene não polimórfico do *locus* DRA, e uma cadeia β , polimórfica, codificada por genes dos *loci* DRB1 (especificidades DR1 a DR18), DRB3 (especificidade DR52), DRB4 (especificidade DR53) e DRB5 (especificidade DR51). Os genes DRB2, DRB6, DRB7, DRB8 e DRB9 são pseudogenes. Todos os haplótipos HLA possuem o *locus* DRA e o *locus* DRB1, porém os outros *loci* DRB ocorrem em apenas alguns haplótipos: *locus* DRB3, em haplótipos que possuem os genes DRB1 que

codificam para DR3, DR5 ou DR6; *locus* DRB4 em haplótipos que contêm genes DRB1 que codificam para DR4 ou DR7 e *locus* DRB5 em haplótipos que contêm o gene que codifica para DR2. Em outros haplótipos, como os que contêm genes que codificam para as especificidades DR1, DR10 ou DR8, não há genes DRB3, DRB4 ou DRB5 (Bodmer *et al.*, 1991).

As cadeias α das moléculas HLA-DQ são codificadas por genes do *locus* DQA1, cujo polimorfismo somente pode ser detectado a nível de DNA. As cadeias β destas moléculas são codificadas por genes do *locus* DQB1, cujo polimorfismo corresponde às especificidades sorológicas DQ1 a DQ9 (Bodmer *et al.*, 1991).

As moléculas HLA-DP também são codificadas por dois genes polimórficos, o DPA1 para as cadeias α e o DPB1 para as cadeias β (Bodmer *et al.*, 1991).

O conjunto dos genes HLA representa o maior polimorfismo genético encontrado no genoma humano. Cada *locus* HLA pode ser ocupado por uma série de genes alélicos, os quais dão origem às diversas especificidades HLA. Estas podem ser reconhecidas sorologicamente (especificidades HLA-A, B, C, DR e DQ) ou por métodos celulares (especificidades Dw e DP).

Avanços das técnicas de biologia molecular revelaram um polimorfismo ainda maior do que o reconhecimento através das técnicas clássicas. Foi observado que especificidades aparentemente idênticas podiam ser distinguidas ao nível de DNA codante. Por exemplo, existem nove diferentes alelos HLA A2 cujos produtos são sorologicamente idênticos. Atualmente reserva-se o termo alelo para designar os genes HLA cuja frequência de nucleotídeos é conhecida, empregando-se o termo especificidade para designar os produtos gênicos definidos por anticorpos ou técnicas celulares. Por convenção, a notação dos alelos HLA compreende a designação do *locus* a que pertencem, seguida de um asterisco (*) e um número de quatro dígitos em que os dois primeiros indicam a especificidade a qual os alelos correspondem, e os dois últimos representam a seqüência específica de nucleotídeos (ou de aminoácidos ao nível de proteína) de

cada alelo. Por exemplo, DRB1*0101, DRB1*0102 e DRB1*0103, são três diferentes alelos que correspondem à especificidade DR1 definida por sorologia (Bodmer *et al.*, 1991).

Além da diversidade e do polimorfismo dos genes, outra característica do complexo HLA é a ocorrência de associações preferenciais entre alelos de diferentes *loci*. Esse fenômeno é chamado de desequilíbrio de ligação. Um desequilíbrio de ligação fica caracterizado quando a frequência concomitante de dois ou mais genes em um mesmo haplótipo é significativamente maior do que o valor esperado, no caso da distribuição ser ao acaso (Baur *et al.*, 1984).

Os genes HLA são codominantes. As diferentes especificidades HLA presentes na superfície celular de um indivíduo constituem o fenótipo HLA. O conjunto de genes do complexo HLA herdado de um dos pais é denominado haplótipo e o conjunto de haplótipos materno e paterno constitui o genótipo HLA.

As moléculas classe I e classe II participam como elementos fundamentais na interação entre células no decorrer da resposta imune. Para o desencadeamento da resposta imune é necessário que o linfócito T, através de seu receptor específico (TCR), reconheça epítopos derivados do antígeno e apresentados por moléculas do MHC. As moléculas HLA classe I apresentam peptídeos aos linfócitos T CD8+, geralmente com função citotóxica, enquanto que as moléculas classe II apresentam antígenos aos linfócitos T CD4+, geralmente auxiliares. A interação entre TCR, epítipo antigênico e moléculas HLA, aliada à interação entre moléculas de adesão presentes na superfície de linfócitos e de células apresentadoras de antígeno, desencadeia o processo de ativação dos linfócitos, culminando com a produção de anticorpos, linfócitos T efetores e citocinas (Gerbase-Lima & Musatti, 1989; Germain, 1993; Hansen *et al.*, 1993).

A elucidação das seqüências de aminoácidos e da estrutura tridimensional das moléculas HLA contribuíram para a compreensão do papel destas moléculas como apresentadoras de antígenos. A região das moléculas HLA responsável pela ligação dos epítopos antigênicos corresponde a uma espécie de nicho cujas paredes e fundo abrigam regiões hipervariáveis das

moléculas HLA. Assim, diferentes moléculas HLA exibem diferentes padrões de ligação com epítomos e pelo menos parte do controle que as moléculas HLA exercem sobre a resposta imune é explicada na seleção de epítomos apresentados ao linfócito T (Bjorkman *et al.*, 1987; Askonas & Openshaw, 1989; Gerlier & Rabourdin-Combe, 1989; Neefjes & Ploegh, 1992; Browm *et al.*, 1993).

O papel central exercido por essas moléculas no controle da resposta imune, seu extraordinário polimorfismo, aliados ao caráter mendeliano simples de sua herança, tornam o complexo HLA muito atraente no que diz respeito à pesquisa de genes de suscetibilidade a doenças.

Foram descritas muitas associações importantes entre antígenos HLA e diversas doenças (Tiwari & Terasaki, 1985; Gerbase-Lima & Musatti, 1989). Um exemplo clássico de associação é o da espondilite anquilosante com o antígeno HLA-B27, o qual está presente em cerca de 80 a 90% dos pacientes e somente em cerca de 5 a 8% de amostras-controles (Brewerton *et al.*, 1973; Schlosstein *et al.*, 1973; Tiwari & Terasaki, 1985).

Na investigação da relação entre HLA e doenças duas abordagens podem ser utilizadas: análise de associação (estudo populacional) e análise de cossegregação (estudo familiar).

A análise de associação consiste na comparação das freqüências dos antígenos entre pacientes e controles, sendo ambos os grupos constituídos por indivíduos não aparentados e de mesma etnia (Tiwari & Terasaki, 1985). A análise de associação permite identificar genes HLA associados a doenças. Estes genes podem ser os próprios genes de suscetibilidade ou representar marcadores de genes de suscetibilidade em desequilíbrio de ligação com os genes associados. Em algumas doenças, têm sido observadas associações negativas com determinados genes HLA (a freqüência do gene é menor nos pacientes do que nos controles), indicando a existência de genes de resistência à doença no complexo HLA.

A análise de cossegregação, realizada em famílias em que há mais de um indivíduo portador da doença, consiste na comparação entre a ocorrência da

doença e a herança dos haplótipos HLA. Esse tipo de estudo tem a vantagem de poder indicar genes de suscetibilidade ligados ao complexo HLA, mesmo os não representados por genes HLA classe I ou classe II ou sem desequilíbrio de ligação com os mesmos.

No diagnóstico diferencial com HCM, deve-se considerar líquen escleroso, pseudoxantoma elástico, síndrome de Goltz, protoporfiria eritropoiética, mucinose papulosa, amiloidose cutânea e xantomatose cutânea (Lima *et al.*, 2003; Oyama, *et al.*, 2003; Desmet *et al.*, 2005; Holme *et al.*, 2005; Chan *et al.*, 2007; Sampaio & Rivitti, 2007).

Uma das doenças diferenciais da HCM, que também apresenta alterações na matriz do colágeno, é a protoporfiria eritropoiética (Timonen *et al.*, 2000). Esta doença apresenta associação com HLA-A3 (Köstler *et al.*, 1990).

As especificidades HLA foram investigadas em pacientes com líquen escleroso. Nesta doença, observou-se associação com HLA-B21 (Sideri *et al.*, 1988), B*15, B*57, Cw*03, Cw*07, Cw*18, DRB1*04, DRB1*07, DRB4* (Aslanian *et al.*, 2006), DRB1*12, DR11, DR12, DQ7 (Gao *et al.*, 2005), HLA-B*08, B*12 (Sertürk *et al.*, 2004) e foi descrita associação com os haplótipos DRB1*12/DQB1*0301/04/09/010 (Gao *et al.*, 2005) e B*15 -DRB1*04 -DRB4* (Aslanian *et al.*, 2006).

Nas demais doenças, a associação HLA não foi pesquisada.

A revisão da literatura sobre HLA e HCM não mostrou nenhum trabalho. Considerando que o sistema HLA é um importante marcador genético envolvido na suscetibilidade ou proteção para diversas enfermidades e que estas associações permitem avaliar se uma pessoa portadora de um antígeno, alelo ou haplótipo em particular, possa vir a desenvolver determinada doença, acreditamos que seria importante a pesquisa das especificidades HLA na HCM.

3. PROPOSIÇÃO

A partir de uma afetada portadora de HCM, objetivamos estudar os seguintes aspectos:

1. Características clínicas da doença, que possibilitassem um diagnóstico precoce.
2. Estabelecimento de uma correlação dos sinais clínicos da afetada com os descritos na literatura.
3. Prover informações para o aconselhamento genético, quando o diagnóstico for confirmado.
4. Investigar as especificidades HLA na família da paciente afetada pela HCM.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. MATERIAL

O material da presente tese, constituído por seis membros de uma família, foi triado pelo ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina e Enfermagem da Universidade de Marília, que encaminhou a propósita e os demais componentes para exame clínico geral, dermatológico, bucal, neurológico, psiquiátrico e oftalmológico. Os exames complementares foram realizados quando necessário. Confeccionou-se o heredograma e a pesquisa dos alelos HLA.

Três destes membros eram do sexo feminino, incluindo a afetada com 14 anos, sua meia-irmã de três anos, e sua mãe com 36 anos. E três do sexo masculino. Seu meio-irmão de 20 anos, seu pai de 46 anos e seu padrasto de 46 anos, pai de sua meia-irmã.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Estudo clínico

A família foi estudada pelo método propedêutico utilizado na Medicina e Odontologia e documentado no prontuário desenvolvido pela Clínica Médica e Odontológica da Faculdade de Medicina e Enfermagem e do curso de Odontologia da Universidade de Marília.

O fenótipo foi descrito do ponto de vista objetivo-antropométrico.

Os exames complementares não obedeceram a um planejamento e foram realizados dentro da rotina normal de atendimentos de pacientes do Serviço da Instituição.

4.2.1.2. Exame dermatológico:

O exame tegumentar realizado foi padronizado, seguindo-se os critérios de Sampaio & Rivitti (2007). A anamnese, numa segunda fase, foi orientada pelo exame objetivo. Assim, após a queixa e duração da doença, realizou-se o exame objetivo das lesões na afetada e nos demais membros da família, analisando-se a morfologia, localização e distribuição, facilitando a orientação da anamnese.

O exame objetivo abrangeu todo o tegumento, incluindo-se os cabelos, unhas e mucosas. Este exame geral foi realizado como rotina. Os indivíduos foram examinados em sala bem iluminada, com luz solar ou proveniente de lâmpada fluorescente. Quando necessário, a lupa foi utilizada para observação de pormenores. Durante a inspeção, a luz incidiu, sempre que possível, por trás do examinador. Foi anotado o tipo de lesão elementar, bem como a sua localização precisa.

A anamnese possibilitou a obtenção de informações sobre a localização inicial, característica original, modo de extensão, evolução, presença de prurido e ardor, ocorrência de lesão bucal, estresse e tratamentos pregressos.

Os resultados deste exame foram anotados em ficha elaborada para este fim.

4.2.1.3. Exame bucal:

4.2.1.3.1. Exame da mucosa bucal

No exame da mucosa bucal, seguiu-se a padronização realizada por Gonzaga *et al.* (1997). Para tanto, utilizou-se duas espátulas de madeira, descartáveis, e segurando-as com as duas mãos, realizou-se movimentos sucessivos, para melhor expor as várias estruturas da cavidade bucal.

Iniciou-se o exame pela parte cutânea dos lábios e em seguida, realizou-se o exame intrabucal propriamente dito, sempre no sentido anti-horário. Primeiramente, examinou-se a parte mucosa dos lábios, seguindo-se então, o exame intrabucal. Iniciou-se pelo fundo de sulco, formado pela mucosa labial e

jugal com a mucosa alveolar do lado superior esquerdo, vindo em direção à linha média superior até o lado direito.

Na seqüência, examinou-se a mucosa jugal direita, fundo de sulco direito, médio e esquerdo inferior até a mucosa jugal esquerda. Incluiu-se nesta fase, o exame de toda a gengiva inserida e livre. Seguiu-se o exame do palato duro e mole, pilares amigdalianos, amígdalas, úvula e dorso da língua. Pediu-se para os indivíduos fletirem a língua do lado esquerdo e direito para examinar as bordas laterais e da mesma forma, para o exame do ventre da língua. Com a língua fletida, examinou-se também o soalho da boca.

As lesões fundamentais dos tecidos moles bucais foram classificadas, segundo Grinspan (1970), em máculas, pápulas, tubérculos, infiltrações, placas, atrofia, retrações, áreas cicatriciais, erosões, ulcerações, despapilamento, bolhas, vesículas e fissuras.

4.2.1.3.2. Exame dentário e periodontal

No exame clínico dentário, utilizou-se espelho, sonda exploradora número 5, papel de articulação, rolo de algodão hidrófilo e sugador. O mesmo foi realizado com refletor. A profilaxia prévia foi realizada com a intenção de eliminar placas bacterianas e manchas pigmentadas. A boca foi dividida em quatro quadrantes para avaliação, iniciando-se sempre do incisivo central e, finalizando-se no segundo molar. Após a escolha do quadrante a ser examinado, promoveu-se a secagem dos dentes com jatos de ar, utilizando-se o isolamento relativo com rolos de algodão hidrófilo e sugador. Foram exploradas todas as faces dos dentes, dando ênfase na superfície oclusal, às cicatrículas e fissuras. Também foram checadas a oclusão e a lisura das superfícies inter-proximais com o fio dental, seguindo os critérios descritos por Genovese (1985).

Para o exame periodontal, o índice de avaliação periodontal simplificado foi utilizado. Dividiu-se a boca em seis sextantes compreendendo os dentes 17-14; 13-23; 24-27; 37-34; 33-43 e 44-47 e as medições foram realizadas, percorrendo-se o sulco gengival de todos os dentes com a sonda em uma posição

paralela ao longo eixo das unidades dentais, sendo o maior escore do sextante anotado (Charles & Charles, 1994).

4.2.2. Confeção do heredograma

O heredograma foi revisado e padronizado, seguindo-se os critérios de Beiguelman (1995).

Segundo Beiguelman (1995), o heredograma é o registro gráfico da história genealógica de uma família, permitindo a compreensão rápida das relações de parentesco, além de verificar se a doença se manifesta em um único indivíduo ou se ela se repete na genealogia. Para tanto, a correta confeção do heredograma, seguindo-se algumas padronizações, tornou-se imprescindível para a correta análise dos dados.

Em relação à padronização, tornou-se necessária à representação dos indivíduos do sexo masculino através de um quadrado, ao passo que o sexo feminino deve ser representado por um círculo. Tais símbolos se preenchidos representarão os indivíduos acometidos pela doença em questão; podendo ser no caso deste trabalho, portador de HCM. Caso contrário, os símbolos seriam claros. Indivíduos falecidos foram representados por uma cruz colocada no interior do símbolo que o representar.

Quando o sexo do indivíduo não é passível de determinação, utilizou-se um losango para representá-lo. A representação de um casamento foi realizada através da linha matrimonial, isto é, linha horizontal que une a representação do sexo masculino a do sexo feminino.

Os filhos de um casal foram dispostos horizontalmente abaixo e ligado à linha matrimonial e aos irmãos, sendo esta última linha chamada de linha de irmandade. Se o casal não tiver filhos, a linha de irmandade será substituída por traço duplo. O paciente considerado propósito foi representado por uma seta, com a ponta voltada para ele. As simbologias utilizadas nos heredogramas estão demonstradas na Figura 1.

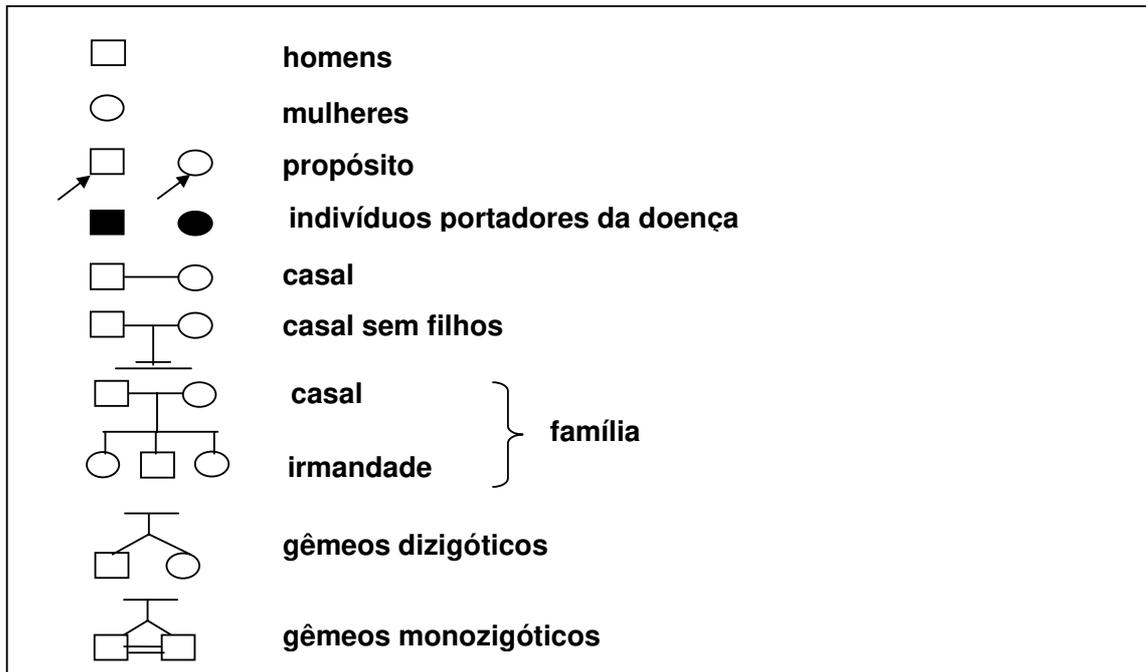


Figura 1 - Simbologias utilizadas nos heredogramas, segundo os critérios de Beiguelman (1995).

4.2.3. Exame dos alelos do HLA

A coleta do sangue foi realizada no Hospital Universitário da UNIMAR – Universidade de Marília, sendo coletados 5ml de sangue venoso periférico em tubo de coleta a vácuo, comercial, descartável, contendo anticoagulante EDTA (ácido etilenodiaminotetracético).

A tipificação dos alelos HLA de todos os membros da família foi realizada no Laboratório de Imunogenética do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru/SP, através da análise de DNA genômico pela técnica de PCR-SSP (seqüência específica de primers e reação da polimerase em cadeia), descrita de modo geral a seguir:

4.2.3.1. Extração de DNA

A extração do DNA foi realizada pela técnica de “Salting-out” (Miller *et al.*, 1988), como descrito a seguir:

Centrifugou-se o sangue por 25 minutos a 1500rpm. Após centrifugação, retirou-se e desprezou-se o plasma, recuperou-se o anel de leucócitos em 2 tubos tipo Eppendorff® (capacidade de 2ml) com 0,7ml de tampão para lise de células vermelhas (reagente 1), homogeneizou-se em vortex aproximadamente 10 segundos e centrifugou-se por 2 minutos a 12.000rpm. Retirou-se o tubo da centrífuga, desprezou-se o sobrenadante, ressuspendeu-se o botão em 1ml de tampão de lise de células vermelhas, homogeneizou-se em vortex por aproximadamente 10 segundos e novamente centrifugou-se por 2 minutos a 12.000rpm. Repetiu-se esse passo até obter lise de todas as hemácias. A última lavagem foi realizada com água pura (Milli Q). Depois de se obter o botão de leucócitos, retirou-se e desprezou-se a água, secando bem, acrescentou-se 0,04ml de tampão Proteinase K 5X (reagente 2), 0,03ml de proteinase K (reagente 3), 0,02ml de SDS 20% (reagente 4) e 0,24ml de água pura. Homogeneizou-se em vortex fortemente e incubou-se 30 minutos a 55°C em banho-maria (B.M.), agitando-se o tubo com intervalos de 15 minutos. Retirou-se do B.M., acrescentou-se 0,1ml de NaCl 6M (reagente 5) e homogeneizou-se em vortex. Centrifugou-se por 6 minutos a 13.000rpm. Após centrifugação, transferiu-se o sobrenadante para outro tubo pela inversão e dobrou-se o volume obtido com etanol absoluto (MERCK). Homogeneizou-se gentilmente pela inversão por 30 segundos e centrifugou-se por 1 minuto a 13.000rpm. Retirou-se da centrífuga, desprezou-se o sobrenadante e acrescentou-se 1ml de etanol a 70%, agitou-se manualmente e centrifugou-se por 1 minuto a 13.000rpm. Finalmente, desprezou-se todo o sobrenadante cuidadosamente e, depois de retirar todo o álcool, reconstituiu-se com 0,03 – 0,08ml de água pura.

Os reagentes numerados de 1 a 6 estão apresentados no anexo 1.

A verificação da concentração e da pureza foi realizada em espectrofotômetro (260nm e 280nm) e a concentração final acertada para 100ng/μl.

4.2.3.2. Tipificação HLA – PCR – SSP

Tipificação HLA: A técnica da PCR foi realizada como segue:

Retirou-se do kit o material necessário para o número de tipificações a serem realizadas e, após descongelamento, homogeneizou-se o mixer com os nucleotídeos em vortex. Dispensou-se no microtubo controle negativo 1μl de DNA extraído e 9μl de mixer. Depois, acrescentou-se ao mixer 10μl de DNA extraído e 2μl da enzima Taq Polimerase (Perkim-Elmer) – solução de mixer. Homogeneizou-se em vortex. Na placa com os microtubos, já contendo os primers específicos, dispensou-se 10μl da solução de mixer. Vedou-se bem toda a placa e colocou-se no termociclador (Perkin-Elmer 9600) seguindo o programa descrito no Quadro 16:

Número de ciclos	Passo	Temperatura (°C)	Tempo (Seg.)
01	01	94	130
	02	63	60
09	01	94	10
	02	63	60
20	01	94	10
	02	59	50
	03	72	30
Final	01	04	-

Quadro 16 - Programa de termociclagem utilizado

Retirou-se a placa de microtubos do termociclador, transferiu-se 10μl da reação PCR, na seqüência, para gel de agarose 2,5% (SIGMA) acrescido de 10μl Brometo de Etídeo 0,01% (SIGMA), utilizando-se o equipamento Micro SSP Gel

System (One-lambda – USA). Correu-se a eletroforese em tampão TBE (reagente 6) por 4-7 minutos a 150 volts. Fotografou-se o gel sobre o transiluminador UV. A leitura final foi anotada nos protocolos que acompanham o kit.

4.2.3.3. Eletroforese

A ausência ou presença do produto PCR foi visualizada através de eletroforese em gel de agarose preparado com brometo de etídio.

Removeu-se a placa do termociclador, e se transferiu cada reação de PCR (10 µl) em seqüência para orifícios de um gel de agarose a 2.5%, banhado em tampão TBE 1X. O uso de pipetador multicanal é altamente recomendado para segurança na transferência de todas as amostras na sucessão própria. A ordem de amostras emparelhava-se com a ordem da folha de leitura.

Ligou-se a cuba de eletroforese a fonte de voltagem entre 140 a 150 volts até que a tintura vermelha migrava aproximadamente 0.5cm no gel, por aproximadamente 3 a 5 minutos, dependendo da agarose.

Colocou-se o gel em um transiluminador UV e se capturou a imagem através de analisador de imagem. Transferir a imagem para um microcomputador contendo os programas (software de HLA) específicos de análise de bandas, para posterior interpretação.

4.2.3.4. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

O Projeto de Pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, sendo aprovado pelo mesmo. O parecer deste Comitê se encontra no Anexo 2 desta Tese. O Temo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todos os membros da família estudada ou pelos seus responsáveis.

5. RESULTADOS

5.1. Relato da família

5.1.1. História clínica

A paciente foi avaliada no Hospital Universitário da UNIMAR – Universidade de Marília – SP no dia 13 de abril de 2005.

A afetada era do sexo feminino, branca e com 14 anos de idade. Procurou o atendimento com queixa de choro rouco desde o nascimento. Referia eritema na região subescapular e cervical há 13 anos, que evoluiu para vesículas e posteriormente, micropápulas, com coloração amarelada, pruriginosa. Estas pápulas se rompiam, evoluindo para lesões ulceradas com odor fétido. Nos locais, onde ocorriam úlceras cicatriciais, surgiam lesões verrucosas, sendo estas, localizadas nos joelhos, cotovelos e regiões palmares. Concomitantemente, evoluíram para micropápulas hipocrômicas em região dorsal da mão e axilar com eritema e liquenificação. Procurou serviços médicos, foram realizadas biópsias cutâneas, mas sem diagnóstico conclusivo.

Relatou ardência bucal associada à ingestão de alimentos ácidos, salgados e desencadeada pela escovação. A escovação era comprometida pela dificuldade de abertura bucal. Era respiradora bucal. Referia disfagia. Não relatava dispnéia. Nos antecedentes pessoais, referia dermatite atópica.

Negava história familiar para a doença. O heredograma da família estudada, presente na Figura 16, demonstra o relatado.

5.1.2. Achados clínicos

No exame clínico geral, a afetada se apresentava corada, hidratada, com boa perfusão periférica. A estatura da paciente era 1,55m e pesava 45kg.

Ao exame dermatológico, apresentava pápulas amareladas nas pálpebras, dispendo-se de modo linear ao longo de sua borda livre (Figuras 2 e 3); cicatrizes atróficas varioliformes nas regiões anteriores dos cotovelos (Figura 4); placas verrucosas nas regiões posteriores dos cotovelos (Figura 5); pápulas

hipocrômicas, com discreto eritema no dorso das mãos (Figura 6) e região cervical posterior; lesões verrucosas em região palmar, joelhos e cotovelos. No exame do couro cabeludo, observou-se alopecia na região parieto-occipital direita e esquerda.



Figura 2 - Pápulas amareladas nas pálpebras



Figura 3 – Blefarose moniliforme



Figura 4 - Cicatrizes atróficas varioliformes na região anterior do antebraço



Figura 5 – Placas verrucosas na região posterior dos cotovelos



Figura 6 - Pápulas hipocrômicas, eritematosas no dorso das mãos

O exame otorrinolaringológico demonstrou à otoscopia, presença de cerúmen. Na rinoscopia, as mucosas eram coradas, hidratadas, com hipertrofia de corneto. Na orofaringe, observou-se a presença de muco.

O exame bucal demonstrou abertura limitada pela rigidez e grosseiro endurecimento labial que irradiava para as fissuras e comissuras, bem como lesões vegetantes no ângulo da boca (Figura 7), placas branco-amareladas em regiões de mucosa jugal, vestibular, orofaringe, dorso e ventre da língua (Figuras 8, 9 e 10).

Observou-se rigidez da língua e dificuldade de exteriorização da mesma. Foram observadas ulcerações linguais e no palato duro e mole (Figuras 8, 9 e 10). A infiltração envolvendo a porção posterior da língua resultou em leve comprometimento da função gustatória.

Xerostomia discreta era observada.



Figura 7 - Lesões vegetantes no ângulo da boca



Figura 8 - Placas branco-amareladas em regiões de mucosa jugal e ulceração na língua

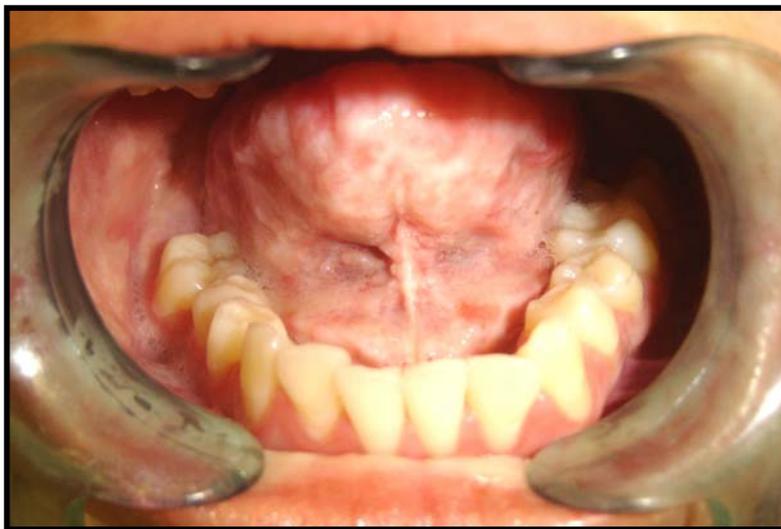


Figura 9 - Ulceração no soalho bucal e infiltração no freio lingual



Figura 10 - Ulceração na região retro-molar e infiltração na mucosa jugal

Ao exame dentário, observou-se a presença de placa bacteriana, cálculos e agenesia do incisivo lateral esquerdo (dente 22), além da perda precoce do primeiro molar inferior direito (dente 46; Figura 11).



Figura 11 – Agenesia do 22 e gengivite

Grande irregularidade tecidual nodular e edematosa, e áreas com uma gengiva friável, de contorno irregular, recoberta por uma membrana envolvendo

subjacente lesão ulcerativa foi detectada ao exame clínico. Os tecidos gengivais eram hipertróficos e com bolsas periodontais de 4 a 5mm de profundidade na região retro-molar, sangrando ao leve toque ou com o uso do fio dental.

O exame oftalmológico demonstrou boa visão, obstrução das vias lacrimais, mucosa espessada nos pontos lacrimais e em toda a pálpebra com prurido periocular.

O exame psiquiátrico revelou ideação suicida desde os 12 anos de idade, com início de agressividade a familiares, sendo a mesma verbal e física. Após o diagnóstico de HCM, a ideação suicida aumentou. Apresentava isolamento social esporádico e desânimo para realizar tarefas habituais. Concomitantemente, apresentou alucinações auditivas.

Apresentava déficits de memória, mudanças de comportamento social, sintomas paranóicos e agressividade moderada a leve. Recebeu o diagnóstico psiquiátrico de Distímia.

Na avaliação neurológica, relatava cefaléia na região frontal, região temporal direita e esquerda, de grande intensidade e caráter de pontada, sem irradiação. A dor era desencadeada por som em alto volume e ao assistir televisão. Negava desencadeamento da dor com a ingestão de alimentos. A dor era intermitente, melhorando com a administração de Dipirona ou Flunarizina e ou sono. Referia vertigem objetiva com vômitos e ânsia.

O exame neurológico revelou na vigília atenta, fala disfônica, reflexo fotomotor normal, movimentos extrínsecos dos olhos normais, pares crânicos normais e o fundo de olho sem alterações.

O exame clínico nos outros membros da família em estudo não mostrou nenhum traço da doença.

5.1.3. Exames complementares

Radiograficamente foi possível confirmar a agenesia do dente 22, ausência do dente 46 e identificar os quatro germes dentários dos terceiros molares (Figura 12).



Figura 12 – Ortopantomografia

Na fibronasofaringolaringoscopia, apresentou valéculas sem alterações, espessamento epidérmico em epiglote e hipertrofia de falsas cordas. Foi difícil a visualização das cordas vocais, devido à hipertrofia de falsas cordas vocais, pregueamento mucoso em prega interaritenóidea e seios piriformes sem alterações. A língua endurecida dificultava o exame.

O eletroencefalograma realizado sob condições satisfatórias, com a paciente em vigília e prova de hiperpnéia por três minutos, não mostrou anormalidades.

A tomografia computadorizada foi realizada em cortes tomográficos computadorizados da região crânio-encefálica, em série única, sem injeção endovenosa de contraste iodado. Identificou-se sistema ventricular de forma, volume e contornos normais. Os espaços liquóricos extra-cerebrais estavam dentro do esperado para a faixa etária. Calcificações parenquimatosas grosseiras hipocampais bilaterais e simétricas foram observadas. Verificou-se ausência de coleções extra-axiais ou efeito de massa. Cerebelo, tronco cerebral e demais estruturas da fossa posterior apresentavam-se com valor de atenuação habituais. A estrutura óssea era de aspecto normal.

O exame histopatológico da amostra de pele obtida na biópsia realizada, demonstrou dermatose com papilomatose e deposição de material hialino na derme papilar. Esses cortes mostraram epiderme com discreta

papilomatose. Na derme papilar, observou-se discreto material hialino, homogêneo, depositado de forma perpendicular à epiderme, que se corou positivamente ao PAS com diastase. O quadro morfológico foi compatível com a proposição clínica de HCM.

5.1.4. Resultados das especificidades HLA

A tipificação das especificidades HLA está demonstrada na Tabela 1. Determinou-se os seguintes haplótipos na paciente: A31-B39-Cw7-DR4-DQ8 e A74-B7-Cw7-DR8-DQ-. O meio-irmão apresentava haplótipo A74-B7-Cw7-DR8-DQ- e A2-B44-Cw5-DR11-DQ7. A meia-irmã apresentava haplótipo A24-B7-Cw7-DR4-DQ7 e A68-B44-Cw4-DR7-DQ2.

Tabela 1 - Resultados das especificidades HLA

<i>Membro da família</i>	<i>Haplótipo</i>
Afetada	A74 B7 Cw7 DR8 DQ- A31 B39 Cw7 DR4 DQ8
Mãe	A74 B7 Cw7 DR8 DQ- A24 B7 Cw7 DR4 DQ7
Primeiro filho - meio-irmão	A74 B7 Cw7 DR8 DQ- A2 B44 Cw5 DR11 DQ7
Primeiro marido	A2 B44 Cw5 DR11 DQ7
Pai da afetada	- A31 B39 Cw7 DR4 DQ8
Terceira filha - meio-irmã	A- B35 Cw4 DR8 DQ4 A24 B7 Cw7 DR4 DQ7 A68 B44 Cw4 DR7 DQ2
Terceiro marido - padrasto	A2 B35 Cw4 DR- DQ- A68 B44 Cw4 DR7 DQ2

6 – DISCUSSÃO

O diagnóstico de uma doença rara como a HCM foi o motivo determinante para se idealizar esta tese. A afetada em questão procurou vários atendimentos anteriores à avaliação da equipe executora deste trabalho. A raridade desta enfermidade explica a dificuldade do diagnóstico, já então mostrando a necessidade de uma investigação clínica e laboratorial mais detalhada. Para o diagnóstico, indicou-se uma busca na literatura de uma doença que contemplasse a exuberância das manifestações clínicas apresentadas. A paciente já havia se submetido, além de exames clínicos, biópsias cutâneas para estudo histopatológico. No entanto, a ausência de hipótese clínica impossibilitou um diagnóstico microscópico, sendo colocado apenas que se desconhecia o diagnóstico da doença ou mesmo que este não era possível de ser realizado. Feita a hipótese clínica de HCM, confirmou-se com o exame histopatológico, mostrando que o axioma “a clínica é sempre soberana” é um pilar da abordagem clínica.

O estudo necessário para a realização do diagnóstico da doença, mostrou a raridade da mesma e a conseqüente necessidade de mais estudos sobre esta, visto que além da escassez da literatura, a urgência de uma conduta adequada, tornou-se imperiosa. Estas perguntas emergentes levaram a necessidade investigativa com relação à afetada, bem com aos seus familiares. Partindo-se destas premissas, determinou-se a escolha do tema desta tese.

A partir da escolha do tema da tese, realizou-se a revisão da literatura sobre a doença. Observou-se que a literatura presente, tratava-se predominantemente de trabalhos sobre relatos de casos e revisões da literatura. Os trabalhos clínico-laboratoriais eram na sua maioria realizados nos afetados de casos clínicos, ou muito mais raros ainda, de agrupamentos de casos clínicos. Após a leitura dos trabalhos descritos na literatura, optou-se pela realização de uma revisão analítica da mesma, ao invés de uma revisão de literatura simplesmente descritiva, apresentando-se as informações colhidas e recortadas

através de Quadros que possibilitaram agrupar informações que foram, posteriormente, comparadas com o objeto de estudo desta Tese.

A HCM é uma doença extremamente rara, não sendo descrita a frequência desta na população. Encontrou-se apenas 106 trabalhos sobre relatos de casos, com uma distribuição geográfica que mostra serem os mesmos escassos ou não diagnosticados, ou simplesmente, não publicados em todos os países do mundo (Quadro 1).

Com relação aos trabalhos que versavam exclusivamente sobre revisão da literatura, apenas os mais relevantes foram selecionados.

6.1. Fatores genéticos

O fato de ser uma doença genética de padrão autossômico recessivo, levou-nos a realização da avaliação clínica nos outros membros da família da afetada. Nenhum destes, exceto a afetada, apresentava qualquer traço da doença, nem ao menos nos locais e lesões descritos como mais frequentes nos trabalhos publicados (Ehsani *et al.*, 2006; Han *et al.*, 2007; Holme *et al.*, 2005; Vago *et al.*, 2007), como mostrado no capítulo de Revisão da Literatura (Quadro 6).

A ausência de comprometimento na família da afetada, mostrou que esta doença autossômica recessiva, provavelmente, foi originária de uma mutação. Os fenótipos autossômicos recessivos são menos comuns do que os autossômicos dominantes, comprometendo um terço dos fenótipos mendelianos identificados. Diversamente, os distúrbios dominantes, nos quais as pessoas afetadas geralmente são heterozigotas, os distúrbios autossômicos recessivos expressam-se apenas em homozigotos, que portanto, devem ter herdado um alelo mutante de cada genitor. O propósito pode ser o único afetado, mas se houver outros membros da família na mesma condição, eles quase sempre fazem parte da mesma irmandade, e não de outro segmento familiar (Thompson *et al.*, 1993). Na genealogia estudada, um fator que influenciou na impossibilidade da não observação de outros afetados, foi a inexistência de outros filhos do mesmo pai e mesma mãe que da afetada. Os portadores de genes autossômicos recessivos em

geral não clinicamente reconhecíveis são bem mais comuns do que os indivíduos afetados homozigotos. A frequência de portadores é clinicamente importante para a informação genética. Como um distúrbio autossômico recessivo deve ser herdado de ambos os pais, o risco de qualquer portador ter um filho afetado depende em parte da frequência de portadores na população em geral (Thompson *et al*, 1993). Quando a frequência populacional do fenótipo é conhecida, o que não é o caso na HCM, e quando outras características idealizadas da população são atendidas, podem-se determinar a frequência do gene e a frequência de portadores correspondente a partir da frequência observada de indivíduos afetados. As frequências dos três genótipos possíveis (homozigoto normal, heterozigoto, homozigoto afetado) dependem das frequências relativas dos alelos naquele *locus* no *pool* gênico (Thompson *et al.*, 1993).

Uma mutação gênica é definida como qualquer alteração permanente do DNA, isto é, uma alteração da seqüência de nucleotídeos ou arranjo do DNA no genoma (Thompson *et al.*, 1993). No sistema de reparo do DNA algum defeito pode, eventualmente, escapar provocando mutação. A causa primária pode ser a presença de um nucleotídeo trocado no DNA que causa a alteração de um único aminoácido numa proteína fundamental para a célula. As mutações em um gene podem também causar a adição ou a deficiência de um par de bases (Farah, 1997). Na paciente do caso estudado, provavelmente, ocorreu uma mutação gênica, determinante do aparecimento da doença. No entanto, não foi investigada qual o tipo de mutação que ocorreu. Como descrito na literatura, esta mutação é freqüente nesta doença rara. Mapeada no *locus* do cromossomo 1q21, mutações patogênicas foram identificadas no gene ECM1, que codifica para a proteína 1 da matriz extracelular. No Quadro 5, presente no capítulo de Revisão da literatura, foram listadas as mutações descritas. Considerando ser a doença autossômica recessiva, seus pais podem ser portadores desta mutação. Seria importante a pesquisa na paciente, nos pais, além dos outros filhos de cada genitor. Isto possibilitaria um aconselhamento genético mais completo para a família.

Como observamos no estudo desta família, não havia consangüinidade. Na literatura, em 49,3% dos casos relatados, a consangüinidade também não era relatada (Quadro 4). A maioria dos genes dos distúrbios autossômicos recessivos está presente em portadores em vez de em homozigotos. Eles podem ser transmitidos por numerosas gerações sem jamais aparecer na forma homozigótica. A chance de isto acontecer é aumentada em pelo menos uma ordem de magnitude se os pais forem aparentados. A consangüinidade dos genitores de um paciente com distúrbio genético é uma forte evidência em favor da herança autossômica recessiva daquela afecção (Thompson *et al.*, 1993).

6.2. Estudo comparativo dos dados obtidos com a literatura

Comparamos os achados da literatura com as manifestações apresentadas pela afetada. Estas comparações serão apresentadas em forma de Tabelas para facilitar a compreensão das mesmas.

Quanto à idade de início das manifestações clínicas da doença, estas se iniciaram na afetada desde o nascimento, portanto, no intervalo compreendido entre 0 a 3 anos, como na maioria dos casos clínicos descritos na literatura, conforme informações apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Comparação da distribuição segundo idade de início das manifestações clínicas nos casos descritos na literatura com o caso estudado da portadora de HCM

Faixa etária	Afetada	Número de afetados	Referências
0 — 3	+	36	Acar <i>et al.</i> (2004); Akca <i>et al.</i> (2004); Bahadir <i>et al.</i> (2006); Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Brajac <i>et al.</i> (2004); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Calnan & Shuster (1962); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Dyer <i>et al.</i> (2006); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Farolan <i>et al.</i> (1992); Glover <i>et al.</i> (1992); Holme <i>et al.</i> (2005); Israel <i>et al.</i> (1992); Lima <i>et al.</i> (2003); Marone <i>et al.</i> (1991); Moynahan (1966); Sanderson (1970); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); von der Helm <i>et al.</i> (1989); Wang <i>et al.</i> (2006)
3 — 6 6 — 9		6 28	Desmet <i>et al.</i> (2005); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979) Appenzeller <i>et al.</i> (2006); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Disdier <i>et al.</i> (1994); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kelly <i>et al.</i> (1989); Kini <i>et al.</i> (2006); Ko & Barr (2003); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Savagge <i>et al.</i> (1988); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Simon <i>et al.</i> (1990)
9 — 12 12 — 15 15 — 18 18 — 21 21 — 24		2 1 1	Hu <i>et al.</i> (2005); Lupo <i>et al.</i> (2005) Wollina <i>et al.</i> (2004) Hashimoto <i>et al.</i> (2000)
Total		74	

Tabela 3 – Comparação das manifestações cutâneas nos casos descritos na literatura com o caso descrito da portadora de HCM

Manifestações cutâneas	Afetada	Número de casos	Referências bibliográficas
Prurido	Presente	16	Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Hu <i>et al.</i> (2005); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Lima <i>et al.</i> (2003); Marone <i>et al.</i> (1991)
Fotossensibilidade	Presente	30	Calnan & Shuster (1962); Dyer <i>et al.</i> (2006); Holme <i>et al.</i> (2005); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Lima <i>et al.</i> (2003); Sanderson (1970); Uthman <i>et al.</i> (1991)
Vesícula	Presente	52	Akca <i>et al.</i> (2004); Bahadir <i>et al.</i> (2006); Böhme & Wahlgren (1996); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Brajac <i>et al.</i> (2004); Calnan & Shuster (1962); Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Dyer <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Holme <i>et al.</i> (2005); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Hu <i>et al.</i> (2005); Kini <i>et al.</i> (2006); Ko & Barr (2003); Konstantinov <i>et al.</i> (1992); Lupo <i>et al.</i> (2005); Marone <i>et al.</i> (1991); Miguélez <i>et al.</i> (2005); Moynahan (1966); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Sellami <i>et al.</i> (2006); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Simon <i>et al.</i> (1990); Staut & Naidich (1998); Teive <i>et al.</i> (2004); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006)
Pústula	Presente	16	Akca <i>et al.</i> (2004); Cowan <i>et al.</i> (1961); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kini <i>et al.</i> (2006); Moynahan (1966)
Ulceração	Presente	18	Akca <i>et al.</i> (2004); Desmet <i>et al.</i> (2005); Dyer <i>et al.</i> (2006); Holme <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kini <i>et al.</i> (2006); Lima <i>et al.</i> (2003); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Uchida <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006)
Placa amarelada	Presente	61	Aroni <i>et al.</i> (1998); Baykal <i>et al.</i> (2007); Böhme & Wahlgren (1996); Brajac <i>et al.</i> (2004); Desmet <i>et al.</i> (2005); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Hu <i>et al.</i> (2005); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Simon <i>et al.</i> (1990); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006)

Continua

Tabela 3 – Comparação das manifestações cutâneas nos casos descritos na literatura com o caso descrito da portadora de HCM

Manifestações cutâneas	Afetada	Número de casos	Referências bibliográficas
Placa branca	Presente	55	Aroni <i>et al.</i> (1998); Baykal <i>et al.</i> (2007); Böhme & Wahlgren (1996); Brajac <i>et al.</i> (2004); Desmet <i>et al.</i> (2005); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Hu <i>et al.</i> (2005); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Simon <i>et al.</i> (1990); Vago <i>et al.</i> (2007)
Pápula	Presente	81	Akca <i>et al.</i> (2004); Aroni <i>et al.</i> (1998); Baykal <i>et al.</i> (2007); Böhme & Wahlgren (1996); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Brajac <i>et al.</i> (2004); Costa <i>et al.</i> (1996); Glover <i>et al.</i> (1992); Holme <i>et al.</i> (2005); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Hu <i>et al.</i> (2005); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mandal <i>et al.</i> (2007); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Parlak <i>et al.</i> (2005); Rizzo <i>et al.</i> (1997); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Simon <i>et al.</i> (1990); Staut & Naidich (1998); Teive <i>et al.</i> (2004); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Nódulo branco-amarelado	Ausente	32	Akca <i>et al.</i> (2004); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Calnan & Shuster (1962); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Hardcastle & Rosenstrauch (1984); Israel <i>et al.</i> (1992); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Mandal <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Rizzo <i>et al.</i> (1997); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Siebert <i>et al.</i> (2003); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Verrucosidade	Presente	45	Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Brajac <i>et al.</i> (2004); Cowan <i>et al.</i> (1961); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Parlak <i>et al.</i> (2005); Rizzo <i>et al.</i> (1997); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Siebert <i>et al.</i> (2003); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003)
Cicatriz	Presente	80	Akca <i>et al.</i> (2004); Bahadir <i>et al.</i> (2006); Bannerot <i>et al.</i> (1998); Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Böhme & Wahlgren (1996); Brajac <i>et al.</i> (2004); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Calnan & Shuster (1962); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Dyer <i>et al.</i> (2006); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Holme <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kelly <i>et al.</i> (1989); Konstantinov <i>et al.</i> (1992); Mandal <i>et al.</i> (2007); Miguélez <i>et al.</i> (2005); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Muda <i>et al.</i> (1995); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Nanda <i>et al.</i> (2001); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Thappa & Gupta (2001); Uchida <i>et al.</i> (2007); Uthman <i>et al.</i> (1991); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Cicatriz varioliforme	Presente	26	Baykal <i>et al.</i> (2007); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Sanderson (1970); Sellami <i>et al.</i> (2006)
Cicatriz acneiforme	Ausente	32	Baykal <i>et al.</i> (2007); Cohen <i>et al.</i> (1999); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Han <i>et al.</i> (2007); Horev <i>et al.</i> (2005); Kelly <i>et al.</i> (1989); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Thappa & Gupta (2001)
Hiperchromia	Presente	17	Akca <i>et al.</i> (2004); Costa <i>et al.</i> (1996); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Holme <i>et al.</i> (2005); Hu <i>et al.</i> (2005); Kini <i>et al.</i> (2006); Mandal <i>et al.</i> (2007); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Muda <i>et al.</i> (1995); Vedamurthy (2003)
Quelóide	Ausente	9	Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004)
Alopecia	Presente	23	Calnan & Shuster (1962); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Holme <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kini <i>et al.</i> (2006); Moynahan (1966); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006)
Sudorese excessiva	Ausente	10	Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004)

As manifestações clínicas cutâneas apresentadas pela paciente possibilitavam a realização da hipótese clínica diagnóstica de HCM, pois ela apresentava todas as características descritas na doença, exceto nodosidade, cicatriz acneiforme, quelóide e sudorese excessiva.

Tabela 4 – Comparação das manifestações oftalmológicas descritas na literatura com o caso estudado da portadora de HCM

Manifestações oftalmológicas	Afetada	Número de casos	Referências
Pápula amarelada na pálpebra	Presente	81	Akca <i>et al.</i> (2004); Bannerot <i>et al.</i> (1998); Böhme & Wahlgren (1996); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Brajac <i>et al.</i> (2004); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Dyer <i>et al.</i> (2006); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Hardcastle & Rosenstrauch, (1984); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenuck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Israel <i>et al.</i> (1992); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kelly <i>et al.</i> (1989); Kini <i>et al.</i> (2006); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mandal <i>et al.</i> (2007); Míguez <i>et al.</i> (2005); Muda <i>et al.</i> (1995); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Sanderson (1970); Sellami <i>et al.</i> (2006); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Thappa & Gupta (2001); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Blefarose moniliforme	Presente	19	Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Kini <i>et al.</i> (2006); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mandal <i>et al.</i> (2007); Míguez <i>et al.</i> (2005); Sellami <i>et al.</i> (2006); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Thappa & Gupta (2001); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Xeroftalmia	Presente	2	Disdier <i>et al.</i> (1994); Ostrovsky <i>et al.</i> (2007)
Obstrução do canal lacrimal	Presente	1	Ostrovsky <i>et al.</i> (2007)
Redução da acuidade visual	Ausente	2	Johnson <i>et al.</i> (1989); Mandal <i>et al.</i> (2007); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Sellami <i>et al.</i> (2006)
Opacificação bilateral	Ausente	1	Johnson <i>et al.</i> (1989)
Deslocamento do cristalino para anterior	Ausente	1	Mandal <i>et al.</i> (2007)
Catarata bilateral	Ausente	1	Sellami <i>et al.</i> (2006)
Conjuntivite pseudo-membranosa	Ausente	3	Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Disdier <i>et al.</i> (1994); Israel <i>et al.</i> (1992)
Edema da córnea	Ausente	1	Mandal <i>et al.</i> (2007)
Uveíte	Ausente	1	Sellami <i>et al.</i> (2006)
Glaucoma	Ausente	1	Sellami <i>et al.</i> (2006)
Diplopia	Ausente	1	Johnson <i>et al.</i> (1989)

As manifestações oftalmológicas mais freqüentes descritas na literatura são as pápulas amareladas nas pálpebras e a blefarose moniliforme. Estas manifestações estavam presentes na afetada. Estes dados facilitaram a realização do diagnóstico clínico da doença. Além destas duas alterações freqüentes, a paciente apresentava xeroftalmia, também descrita na literatura. As demais alterações descritas não foram observadas na afetada.

Tabela 5 – Comparação das manifestações clínicas bucais descritas na literatura com o caso estudado da portadora de HCM

Alterações bucais	Afetada	Número de afetados	Referências
Infiltração na cavidade oral	Presente	49	Akca <i>et al.</i> (2004); Aroni <i>et al.</i> (1998); Bahadir <i>et al.</i> (2006); Baykal <i>et al.</i> (2007); Brajac <i>et al.</i> (2004); Cowan <i>et al.</i> (1961); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Güvener <i>et al.</i> (2007); Han <i>et al.</i> (2007); Horev <i>et al.</i> (2005); Kelly <i>et al.</i> (1989); Konstantinov <i>et al.</i> (1992); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Lupo <i>et al.</i> (2005); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Muda <i>et al.</i> (1995); Simon <i>et al.</i> (1990); Vago <i>et al.</i> (2007); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Infiltração branco amarelada no lábio	Presente	27	Akca <i>et al.</i> (2004); Böhme & Wahlgren (1996); Brajac <i>et al.</i> (2004); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Brocheriou <i>et al.</i> (1984); Desmet <i>et al.</i> (2005); Holme <i>et al.</i> (2005); Horev <i>et al.</i> (2005); Israel <i>et al.</i> (1992); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Sanderson (1970); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006)
Pápula labial	Presente	8	Akca <i>et al.</i> (2004); Brajac <i>et al.</i> (2004); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Horev <i>et al.</i> (2005); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Lupo <i>et al.</i> (2005)
Ulceração oral	Presente	9	Horev <i>et al.</i> (2005); Israel <i>et al.</i> (1992); Lima <i>et al.</i> (2003); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006)
Infiltração na mucosa jugal	Presente	5	Akca <i>et al.</i> (2004); Kini <i>et al.</i> (2006); Teive <i>et al.</i> (2004); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Placa infiltrada no palato	Presente	9	Akca <i>et al.</i> (2004); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Cowan <i>et al.</i> (1961); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Güvener <i>et al.</i> (2007); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Vago <i>et al.</i> (2007); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Infiltração na úvula	Presente	4	Akca <i>et al.</i> (2004); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Kini <i>et al.</i> (2006); Vago <i>et al.</i> (2007)
Placa infiltrada amarelada nas Amígdalas	Presente	6	Brajac <i>et al.</i> (2004); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Moynahan (1966); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003)
Placa amarelada na faringe	Presente	12	Acar <i>et al.</i> (2004); Akca <i>et al.</i> (2004); Brajac <i>et al.</i> (2004); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Kelly <i>et al.</i> (1989); Moynahan (1966); Sanguenza <i>et al.</i> (1981); Vago <i>et al.</i> (2007)
Xerostomia	Presente	7	Aroni <i>et al.</i> (1998); Disdier <i>et al.</i> (1994); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Israel <i>et al.</i> (1992)
Obstrução do fluxo salivar	Ausente	15	Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004)
Edema da glândula submandibular e parótida	Ausente	23	Cowan <i>et al.</i> (1961); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006)
Infiltração no freio lingual	Presente	46	Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Brajac <i>et al.</i> (2004); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Muda <i>et al.</i> (1995); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006)
Infiltração na língua gerando rigidez	Presente	60	Aroni <i>et al.</i> (1998); Böhme & Wahlgren (1996); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Brajac <i>et al.</i> (2004); Brocheriou <i>et al.</i> (1984); Costa <i>et al.</i> (1996); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Han <i>et al.</i> (2007); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kini <i>et al.</i> (2006); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Mandal <i>et al.</i> (2007); Marone <i>et al.</i> (1991); Moynahan (1966); Muda <i>et al.</i> (1995); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Teive <i>et al.</i> (2004); Thappa & Gupta (2001); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006)

continua

Tabela 5 – Comparação das manifestações clínicas bucais descritas na literatura com o caso estudado da portadora de HCM

Alterações bucais	Afetada	Número de afetados	Referências
Placa branca infiltrada na língua	Presente	12	Aroni <i>et al.</i> (1998); Böhme & Wahlgren (1996); Brajac <i>et al.</i> (2004); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Kini <i>et al.</i> (2006); Mandal <i>et al.</i> (2007); Muda <i>et al.</i> (1995); Simon <i>et al.</i> (1990); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Placa infiltrada na língua	Presente	12	Aroni <i>et al.</i> (1998); Brajac <i>et al.</i> (2004); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Kini <i>et al.</i> (2006); Mandal <i>et al.</i> (2007); Muda <i>et al.</i> (1995); Simon <i>et al.</i> (1990); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Macroglossia	Ausente	8	Brajac <i>et al.</i> (2004); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Kini <i>et al.</i> (2006); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007); Wang <i>et al.</i> (2006); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Língua com impressões dos dentes	Presente	6	Han <i>et al.</i> (2007); Kini <i>et al.</i> (2006); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Lupo <i>et al.</i> (2005); Wollina <i>et al.</i> (2004);

Quanto às manifestações clínicas bucais, a afetada apresentava a grande maioria das manifestações descritas, o que mostra a importância da Estomatologia no diagnóstico precoce da condição. Considerando a possibilidade destas manifestações serem predominantemente na boca, a exuberância das mesmas, torna necessária a hipótese diagnóstica clínica pelos profissionais que atuam na área.

Tabela 6 – Comparação das manifestações clínicas dentárias e periodontais descritas na literatura com o caso estudado da portadora de HCM

Alterações dentárias e periodontais	Afetada	Número de afetados	Referências
Atraso na erupção de dentes permanentes	Presente	11	Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Horev <i>et al.</i> (2005); Lupo <i>et al.</i> (2005); Oezarmağan <i>et al.</i> (1993); Vago <i>et al.</i> (2007)
Agenesia dentária	Presente	7	Horev <i>et al.</i> (2005); Moynahan (1966); Oezarmağan <i>et al.</i> (1993); Vago <i>et al.</i> (2007)
Hipoplasia do esmalte	Ausente	3	Lupo <i>et al.</i> (2005); Moynahan (1966); Vago <i>et al.</i> (2007)
Cárie dentária	Presente	2	Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007)
Perda dentária precoce	Presente	1	Kurtulus <i>et al.</i> (2007)
Placa bacteriana	Presente	3	Israel <i>et al.</i> (1992); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007)
Doença periodontal	Presente	3	Israel <i>et al.</i> (1992); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007)
Hiperplasia gengival	Presente	7	Bazopoulou-Kyrkanidou <i>et al.</i> (1998); Glover <i>et al.</i> (1992); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Mirancea <i>et al.</i> (2007);
Hipertrófica gengival	Presente	2	Israel <i>et al.</i> (1992); Uchida <i>et al.</i> (2007);
Ulceração gengival	Presente	1	Israel <i>et al.</i> (1992)

Poucos trabalhos se atentaram para o comprometimento dentário e periodontal da doença. A avaliação destes aspectos na afetada mostrou que a mesma apresentava praticamente todas alterações descritas na literatura, exceto hipoplasia de esmalte. Deve-se considerar que alterações, como cárie dentária, placa bacteriana, doença periodontal não são necessariamente associadas à HCM. Na paciente, a escovação dentária era comprometida pela dificuldade de abertura bucal. Por outro lado, os achados clínicos na afetada, leva-nos a questionar se a prevalência destas alterações na literatura não poderia ser expressiva, caso fossem investigadas.

Acreditamos que a não referência das alterações dentárias e periodontais, na maioria dos trabalhos publicados, deve-se mais a ausência da avaliação, ao invés da ausência de comprometimento.

Tabela 7 – Comparação das manifestações clínicas respiratórias descritas na literatura com o caso estudado da portadora de HCM

<i>Manifestações respiratórias</i>	<i>Afetada</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Referências</i>
Dispneia	Ausente	20	Han <i>et al.</i> (2007); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Tranchita & Scarpulla (1995); Vago <i>et al.</i> (2007)
Infecção respiratória	Ausente	19	Calnan & Shuster (1962); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Marone <i>et al.</i> (1991); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007)
Infiltração na traquéia	Ausente	5	Desmet <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Vago <i>et al.</i> (2007)

As alterações respiratórias descritas nos trabalhos publicados foram dispneia, infecções respiratórias e infiltração na traquéia. A afetada não apresentava na sua avaliação, nenhuma destas informações obtidas na literatura, o que não impede que a mesma venha a apresentar na sua evolução. Estas referências são importantes para o acompanhamento da paciente.

Tabela 8 – Comparação das manifestações clínicas otorrinolaringológicas descritas na literatura com o caso estudado da portadora de HCM

Alteração otorrinolaringológica	Afetada	Número de casos	Referências
Rouquidão	Presente	134	Akca <i>et al.</i> (2004); Bahadir <i>et al.</i> (2006); Bannerot <i>et al.</i> (1998); Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Baykal <i>et al.</i> (2007); Bozdağ <i>et al.</i> (2000); Bravo-Piris <i>et al.</i> (1985); Brocheriou <i>et al.</i> (1984); Calnan & Shuster (1962); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Disdier <i>et al.</i> (1994); Ehsani <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Güvener <i>et al.</i> (2007); Han <i>et al.</i> (2007); Haneke <i>et al.</i> (1984); Hardcastle & Rosenstrauch, (1984); Holme <i>et al.</i> (2005); Horev <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kelly <i>et al.</i> (1989); Kini <i>et al.</i> (2006); Konstantinov <i>et al.</i> (1992); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Lima <i>et al.</i> (2003); Lupo <i>et al.</i> (2005); Marone <i>et al.</i> (1991); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Moynahan (1966); Muda <i>et al.</i> (1995); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Nanda <i>et al.</i> (2001); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Rizzo <i>et al.</i> (1997); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Sanderson (1970); Sellami <i>et al.</i> (2006); Sethuraman <i>et al.</i> (2003); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003); Siebert <i>et al.</i> (2003); Simon <i>et al.</i> (1990); Teive <i>et al.</i> (2004); Thappa & Gupta (2001); Uthman <i>et al.</i> (1991); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wang <i>et al.</i> (2006); Wollina <i>et al.</i> (2004); Wong & Lin (1988)
Afonia	Ausente	1	Sanderson (1970)
Disfonia	Presente	7	Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Disdier <i>et al.</i> (1994); Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Staut & Naidich (1998); Teive <i>et al.</i> (2004)
Deposição de substância hialina na epiglote	Presente	2	Moynahan (1966); Uchida <i>et al.</i> (2007)
Deposição de substância hialina na laringe	Presente	25	Acar <i>et al.</i> (2004); Baykal <i>et al.</i> (2007); Cowan <i>et al.</i> (1961); Dyer <i>et al.</i> (2006); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Güvener <i>et al.</i> (2007); Mirancea <i>et al.</i> (2007); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Sanguenza <i>et al.</i> (1981); Thappa & Gupta (2001); Tranchina & Scarpulla (1995); Vago <i>et al.</i> (2007)
Infiltração hialina nas falsas cordas vocais	Presente	1	Cowan <i>et al.</i> (1961)
Infiltração hialina nas cordas vocais	Presente	20	Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Feiler-Ofry <i>et al.</i> (1979); Güvener <i>et al.</i> (2007); Han <i>et al.</i> (2007); Kelly <i>et al.</i> (1989); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Moynahan (1966); Rosenthal <i>et al.</i> (2002); Sanderson (1970); Vago <i>et al.</i> (2007); Vedamurthy (2003); Wollina <i>et al.</i> (2004)
Otite	Ausente	3	Finkelstein <i>et al.</i> (1982); Marone <i>et al.</i> (1991); Vago <i>et al.</i> (2007)
Sufocamento	Ausente	1	Vago <i>et al.</i> (2007)

Optamos por apresentar as alterações otorrinolaringológicas de forma separada das alterações bucais e respiratórias, pois nas primeiras se incluíam alterações como as auriculares e auditivas. Esta separação teve apenas uma finalidade didática, mas muitas das alterações são comuns às três áreas, haja vista a contigüidade e continuidade destes aparelhos e sistemas.

Entre as manifestações clínicas da doença, destaca-se a importância das otorrinolaringológicas, visto que a rouquidão pode ser a primeira manifestação da doença, como no caso estudado. O comprometimento do aparelho vocal é

responsável pelas manifestações clínicas, tais como disfonia, que era observada na paciente. A afonia como um possível agravamento da disfonia não foi observado nas avaliações realizadas. Exceto afonia, otite e sufocamento, todas as outras alterações descritas estavam presentes.

Tabela 9 – Comparação das manifestações clínicas do digestório descritas na literatura com o caso estudado da portadora de HCM

<i>Manifestações do digestório</i>	<i>Afetada</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Referências</i>
Disfagia	Presente	6	Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Rizzo <i>et al.</i> (1997); Vago <i>et al.</i> (2007)
Envolvimento do esôfago	Ausente	7	Calnan & Shuster (1962); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Vago <i>et al.</i> (2007)
Envolvimento do estômago	Ausente	7	Calnan & Shuster (1962); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Vago <i>et al.</i> (2007)
Envolvimento do intestino	Ausente	10	Caccamo <i>et al.</i> (1994); Calnan & Shuster (1962); Di Giandomenico <i>et al.</i> (2006); Glover <i>et al.</i> (1992); Kurtulus <i>et al.</i> (2007); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Vago <i>et al.</i> (2007)
Hemorragia do TGI	Ausente	4	Caccamo <i>et al.</i> (1994); Glover <i>et al.</i> (1992); Kowalewski <i>et al.</i> (2005)
Nódulo perianal	Ausente	2	Glover <i>et al.</i> (1992)

O comprometimento do sistema digestório não foi referido na literatura de forma expressiva como de outros aparelhos e sistemas. Das alterações referidas, apenas a disfagia foi observada. Acreditamos que a mesma esteja relacionada ao comprometimento específico bucal que, conseqüentemente, leva a dificuldade de deglutição dos alimentos.

Tabela 10 – Comparação das manifestações neurológicas e psiquiátricas descritas na literatura com o caso estudado da portadora de HCM

Alterações neurológica e neuropsiquiátrica	Afetada	Número de casos	Referências
Mutismo	Ausente	3	Cowan <i>et al.</i> (1961); Teive <i>et al.</i> (2004)
Déficits de memória	Presente	16	Brand <i>et al.</i> (2006); Emsley & Paster, (1985); Hardcastle & Rosenstrauch, (1984); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Hulermann <i>et al.</i> (2007); Lupo <i>et al.</i> (2005); Markowitsch <i>et al.</i> (1994); Maruani <i>et al.</i> (2007); Tranel & Hyman (1990); Wiest <i>et al.</i> (2006)
Anormalidades cognitivas	Ausente	12	Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Lupo <i>et al.</i> (2005); Teive <i>et al.</i> (2004); Tranel & Hyman (1990)
Paralisia facial	Ausente	2	Marone <i>et al.</i> (1991); Maruani <i>et al.</i> (2007)
Instabilidade emocional	Presente	5	Emsley & Paster, (1985); Johnson <i>et al.</i> (1989); Markowitsch <i>et al.</i> (1994);
Síndrome do pânico	Ausente	3	Emsley & Paster, (1985); Wiest <i>et al.</i> (2006)
Isolamento	Presente	1	Brajac <i>et al.</i> (2004)
Enxaqueca	Presente	1	Claeys <i>et al.</i> (2007)
Vertigens	Presente	2	Hardcastle & Rosenstrauch, (1984); Maruani <i>et al.</i> (2007)
Ataxia	Ausente	1	Maruani <i>et al.</i> (2007)
Epilepsia	Ausente	23	Appenzeller <i>et al.</i> (2006); Baykal <i>et al.</i> (2007); Claeys <i>et al.</i> (2007); Cowan <i>et al.</i> (1961); Desmet <i>et al.</i> (2005); Hougenhouck-Tulleken <i>et al.</i> (2004); Kini <i>et al.</i> (2006); Lima <i>et al.</i> (2003); Mandal <i>et al.</i> (2007); Marone <i>et al.</i> (1991); Nagasaka <i>et al.</i> (2000); Oezarmağan <i>et al.</i> (1993); Teive <i>et al.</i> (2004); Vago <i>et al.</i> (2007); Wiest <i>et al.</i> (2006)
Depressão	Presente	2	Brajac <i>et al.</i> (2004); Wiest <i>et al.</i> (2007)
Retardamento mental	Ausente	3	Teive <i>et al.</i> (2004); Vago <i>et al.</i> (2007)
Retardamento psicomotor	Ausente	4	Lupo <i>et al.</i> (2005); Maruani <i>et al.</i> (2007); Teive <i>et al.</i> (2004)
Eletroencefalograma: atividade epileptiforme	Ausente	3	Appenzeller <i>et al.</i> (2006); Cowan <i>et al.</i> (1961); Johnson <i>et al.</i> (1989); Kini <i>et al.</i> (2006); Lupo <i>et al.</i> (2005)
Calcificação intra-craniana	Presente	17	Akca <i>et al.</i> (2004); Appenzeller <i>et al.</i> (2006); Asseis & Mattos, (1984); Baykal <i>et al.</i> (2007); Maia <i>et al.</i> (1998); Miguélez <i>et al.</i> (2005); Ozbek <i>et al.</i> (1994); Uchida <i>et al.</i> (2007); Vago <i>et al.</i> (2007)
Calcificação hipocampal	Presente	6	Friedman <i>et al.</i> (1984); Kchouk <i>et al.</i> (1992); Teive <i>et al.</i> (2004)
Calcificação da amígdala cerebelar	Ausente	7	Appenzeller <i>et al.</i> (2006); Brand <i>et al.</i> (2006); Wiest <i>et al.</i> (2006)
Calcificação da glândula pituitária	Ausente	8	Brajac <i>et al.</i> (2004); Costa <i>et al.</i> (1996); Cowan <i>et al.</i> (1961); Kaya <i>et al.</i> (2002b); Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Shivaswamy <i>et al.</i> (2003)
Calcificação do lobo temporal	Ausente	6	Baykal <i>et al.</i> (2007); Emsley & Paster, (1985); Hardcastle & Rosenstrauch, (1984); Lupo <i>et al.</i> (2005); Nagasaka <i>et al.</i> (2000)
Hipoperfusão do lobo temporal	Ausente	14	Kowalewski <i>et al.</i> (2005); Markowitsch <i>et al.</i> (1994); Maruani <i>et al.</i> (2007); Siebert <i>et al.</i> (2003)

As alterações neurológicas e psiquiátricas foram apresentadas em conjunto, considerando serem áreas de conexão. Estas alterações obtidas pelas avaliações clínicas e exames complementares mostraram que a afetada apresentava o comprometimento, como descrito na literatura. A alteração mais freqüente na literatura era a epilepsia, estando ausente na paciente. Na

seqüência, era referido calcificações intra-cranianas e déficits de memória, presentes na afetada do estudo. Estas manifestações interferem na qualidade de vida da paciente, tornando-se importante a abordagem das mesmas para aliviar seu sofrimento.

Tabela 11 – Comparação das manifestações sistêmicas descritas na literatura com o caso estudado da portadora de HCM

Alterações sistêmicas	Afetada	Número de casos	Referências
Baixa Estatura	Presente	6	Barthelemy <i>et al.</i> (1986); Baykal <i>et al.</i> (2007); Horev <i>et al.</i> (2005)
Diabetes melito	Ausente	3	Baykal <i>et al.</i> (2007); Cowan <i>et al.</i> (1961)
Hipertensão	Ausente	27	Cicco <i>et al.</i> (1999)
Doença Celíaca	Ausente	1	Baykal <i>et al.</i> (2007)
Bócio Multinodular Tóxico	Ausente	1	Baykal <i>et al.</i> (2007)
Fragilidade da estrutura óssea	Ausente	3	Horev <i>et al.</i> (2005)
Muscular	Ausente	2	Ozbek <i>et al.</i> (1994)

A avaliação sistêmica da paciente mostrou que a mesma apresentava baixa estatura, como descrito em 6 casos da literatura. As demais alterações descritas não foram observadas.

O Anexo 3 sintetiza as informações obtidas no estudo da paciente, comparando com as referências colhidas na literatura, permitindo-se constatar que a afetada apresentava a maioria das características descritas na doença e todas as suficientes para se realizar o diagnóstico.

6.3. Especificidades HLA

Em todos os 6 membros da família foi realizada a tipificação do HLA, apresentada na Tabela 1. Demonstramos a genealogia com os resultados da tipificação do HLA para facilitar o entendimento das ocorrências.

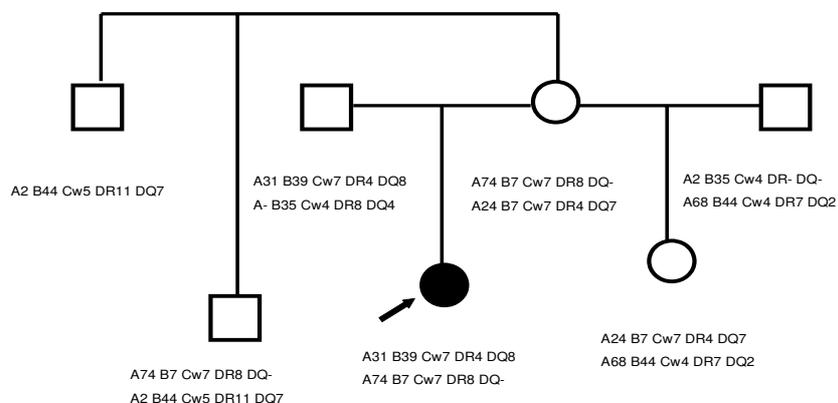


Figura 13 – Heredograma e resultados da tipificação do HLA nos membros da família

Determinaram-se os seguintes haplótipos na paciente: A31-B39-Cw7-DR4-DQ8 e A74-B7-Cw7-DR8-DQ-. A observação da genealogia com resultados HLA possibilitou a observação que a afetada era haploidêntica (50%) ao seu irmão, e distinta da sua irmã, como esperado na herança mendeliana. No entanto, o seu irmão haploidêntico não apresentava nenhum traço clínico da doença, como mostra a revisão da literatura com relação à idade de início, locais e lesões iniciais (Quadros 2 e 3). Deve-se considerar que a paciente não apresentava nenhuma irmandade do mesmo pai e mesma mãe. Apresentava apenas meio-irmãos. Este fato poderia ser uma ocorrência de dificuldade do estudo do ponto de vista acadêmico, mas vantajosa do ponto de vista prático, pois considerando ser uma doença recessiva, outro irmão teria a chance de 25% de se apresentar afetado.

O meio-irmão da afetada apresentava haplótipo A74-B7-Cw7-DR8-DQ- e A2-B44-Cw5-DR11-DQ7 e a meia-irmã, A24-B7-Cw7-DR4-DQ7 e A68-B44-Cw4-DR7-DQ2. Uma vez que apenas um dos seus meio-irmãos compartilhava haplótipo HLA com a afetada, não podemos avaliar a participação dos genes HLA no aparecimento da HCM nesta amostra estudada.

Atentamos para a pesquisa bibliográfica da associação de outras doenças da matriz do colágeno, bem como as doenças diferenciais clínicas, com especificidades HLA. Entre estas, pesquisou-se as especificidades HLA na protoporfiria eritropoiética, estando a mesma associada à especificidade HLA-A3 (Köstler *et al.*, 1990). Esta associação não foi encontrada em nenhum membro da família estudada.

A afetada apresentava o Cw7 nos dois haplótipos. Esta especificidade estava presente nos dois haplótipos da mãe e no pai, apenas em um. Os dois meio-irmãos apresentavam o Cw7 somente em um dos haplótipos. O Cw7 é descrito como associado ao líquen escleroso (Aslanian *et al.*, 2006), doença esta, que apresenta alteração do colágeno como a HCM. Estudos posteriores poderão elucidar se a especificidade Cw7 tem ou não um papel na suscetibilidade à HCM.

Nas demais doenças diferenciais clínicas não foram observados trabalhos versando sobre pesquisa de especificidades HLA.

Considerando a escassez de casos na literatura, pode-se inferir que a frequência populacional da doença, não descrita até então, deva ser baixa. Isto dificultaria um estudo de associação numa população de portadores de HCM. Talvez fosse mais fácil a realização de um estudo de cossegregação, ou seja, em famílias com mais de um afetado pela doença, que um estudo populacional com vários afetados não aparentados. Uma possibilidade seria a realização da tipificação HLA, em forma de estudo multicêntrico, realizada pelos vários autores que descreveram casos com a doença. Deveria se ponderar que mesmo considerando os relatos publicados a partir de 1928 até 2007, em muitos dos casos, os autores não mais teriam acesso aos pacientes. Caso se encontrasse alguma associação, poderia se mostrar uma predisposição à doença.

Este foi o primeiro trabalho em que se investigou especificidades HLA em portador de HCM. Acreditamos que seria interessante a realização da tipificação HLA em outros casos de portadores de HCM para determinar se e quais as especificidades HLA estariam envolvidas na suscetibilidade à doença.

7 – CONCLUSÕES

Constatou-se no estudo da literatura e clínico-laboratorial da família com afetada por hialinose cutâneo-mucosa que:

1. Sendo a doença autossômica recessiva, a ausência de manifestações clínicas nos pais da afetada, mostrou serem os mesmos heterozigotos.

2. As manifestações clínicas são importantes para se estabelecer o diagnóstico da doença.

3. A primeira manifestação clínica mais freqüente na literatura, apresentada pela afetada do estudo, é a rouquidão.

4. As manifestações clínicas mais exuberantes na doença são as cutâneas e mucosas, como já indica o nome da doença.

5. O estudo das especificidades HLA determinou seguintes haplótipos na afetada: A31-B39-Cw7-DR4-DQ8 e A74-B7-Cw7-DR8-DQ-.

6. A afetada era haploidêntica a um dos seus meio-irmãos, como era o esperado. No entanto, uma vez que apenas um dos seus meio-irmãos compartilhava haplótipo HLA com a afetada, não podemos avaliar a participação dos genes HLA no aparecimento da HCM nesta amostra estudada.

7. A afetada apresentava a especificidade Cw7 nos dois haplótipos. Esta especificidade foi associada ao líquen escleroso, enfermidade esta, que apresenta também alteração no colágeno como a HCM.

Este foi o primeiro trabalho em que se investigou especificidades HLA em portador de HCM. A realização da tipificação HLA em outros casos de portadores poderia determinar se e quais as especificidades HLA estariam envolvidas na suscetibilidade à doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 4. ed. Philadelphia: Saunders; 2005; p. 553.
2. Acar A, Eryilmaz A, Gocer C, Akmansu H, Korkmaz H. Lipoid proteinosis of larynx: review of four cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004; 68(12): 1557-61.
3. Akca AE, Uçok O, Akar A, Can C, Karakurumer K. The role of lipoid proteinosis in gingival hypertrophy. *Quintessence Int.* 2004; 35(7): 584-6.
4. Aslanian FM, Marques MT, Matos HJ, Pontes LF, Porto LC, Azevedo LM, Filgueira AL. HLA markers in familial Lichen sclerosus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4(10): 842-7.
5. Anil S, Philip T, Jacob O, Beena VT. Hyalinosis cutis et mucosae a case report. *J Pierre Fauchard Acad.* 1993; 7(3): 89-92.
6. Appenzeller S, Chaloult E, Velho P, de Souza EM, Araújo VZ, Cendes F *et al.* Amygdalae calcifications associated with disease duration in lipoid proteinosis. *J Neuroimaging.* 2006; 16(2): 154-6.
7. Aroni K, Lazaris AC, Papadimitriou K, Paraskevaki H, Davaris PS. Lipoid proteinosis of the oral mucosa: case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 1998; 194(12): 855-9.
8. Askonas BA, Openshaw PJM. MHC and antigen presentation. *Immunol Today.* 1989; 10(12): 396-7.
9. Asseis EA, Mattos RA. Hyalinosis cutis et mucosae: report of a case. *Arq Neuropsiquiatr.* 1984; 42(4): 384-7.
10. Aubin F, Blanc D, Badet JM, Chobaut JC. Lipoid proteinosis: case report. *Pediatr Dermatol.* 1989; 6(2): 109-13.
11. Bahadır S, Cobanoğlu U, Kapicioğlu Z, Kandil ST, Cımşit G, Sönmez M *et al.* Lipoid proteinosis: A case with ophthalmological and psychiatric findings. *J Dermatol.* 2006; 33(3): 215-8.
12. Bannerot H, Aubin F, Tropet Y, Najean D, Blanc D. Lipoid proteinosis: importance of dermabrasion. Apropos of a case. *Ann Chir Plast Esthet.* 1998; 43(1): 78-81.
13. Barthelemy H, Mauduit G, Kanitakis J, Cambazard F, Thivolet J. Lipoid proteinosis with pseudomembranous conjunctivitis. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 14(2): 367-71.
14. Baur MP, Neugebauer M, Albert ED. Reference tables of two-locus haplotype frequencies for all MHC marker loci. In: Albert ED, Baur MP, Mayr WP, editor. *Histocompatibility testing.* Berlin: Springer-Verlag; 1984. p. 677-755.
15. Baykal C, Topkarcı Z, Yazganoglu KD, Azizlergi G, Bayakan B. Lipoid proteinosis: a case series from Istanbul. *Int J Dermatol.* 2007; 46(10): 1011-6.

* De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada na norma do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline

16. Bazopoulou-Kyrkanidou E, Tosios KI, Zabelis G, Charalampopoulou S, Papanicolaou SI. Hyalinosis cutis et mucosae: gingival involvement. *J Oral Pathol Med*. 1998; 27(5): 233-7.
17. Beiguelman B, Franchi-Pinto C, Dal Colletto GM, Krieger H. Annual variation of sex ratio in twin births and in singletons in Brazil. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1995; 44(3/4): 163-8.
18. Bergenholtz A, Hofer PA, Olman J. Oral, pharyngeal and laryngeal manifestations in Urbach-Wiethe disease. *Ann Clin Res*. 1977; 9(1): 1-7.
19. Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennet WS, Strominger JL, Wiley DC. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*. 1987; 329(6139): 506-12.
20. Bodmer JG, Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Dupont B, Erlich HA *et al*. Nomenclature for factors of the HLA system, 1990. *Hum Immunol*. 1991; 31(3): 186-94.
21. Böhme M, Wahlgren CF. Lipoid proteinosis in three children. *Acta Paediatr*. 1996; 85(8): 1003-5.
22. Bozdağ KE, Gül Y, Karaman A. Lipoid proteinosis. *Int J Dermatol*. 2000; 39(3): 203-4.
23. Brajac I, Kastelan M, Gruber F, Peris Z. Hyalinosis cutis et mucosae: a 30 year follow up of a female patient. *Eur J Dermatol*. 2004; 14(5): 310-3.
24. Brand M, Grabenhorst F, Starcke K, Vandekerckhove MM, Markowitsch HJ. Role of the amygdala in decisions under ambiguity and decisions under risk: evidence from patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia*. 2007; 45(6): 1305-17.
25. Bravo-Piris J, Unamuno Perez P, Amigo M. Cutaneomucous hyalinosis in monozygotic twins. *Ann Dermatol Venereol*. 1985; 112(3): 235-41.
26. Brewerton DA, Caffrey M, Hart FD, James DCO, Nicholls A, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet*. 1973; 1: 904-7.
27. Brocheriou C, Kuffer R, Laufer J, Verola O. Cutaneous-mucous hyalinosis (Urbach-Wiethe disease). Histologic and ultrastructural study of a case. *Ann Pathol*. 1984; 4(4): 297-303.
28. Brown JH, Jardetzky TS, Gorga JC, Stern LJ, Urban RG, Strominger JL *et al*. Three-dimensional structure of human class II histocompatibility antigens HLA DR1. *Nature*. 1993; 364(6432): 33-9.
29. Caccamo D, Jaen A, Telenta M, Varela E, Tiscornia O. Lipoid proteinosis of the small bowel. *Arch Pathol Lab Med*. 1994; 118(5): 572-4.
30. Calnan CD, Shuster S. Lipoid proteinosis. *Proc R Soc Med*. 1962; 55: 957-8.
31. Campbell RD, Trowsdale J. Map of the human MHC. *Immunol Today*. 1993; 14(7): 349-52.
32. Chan I, El-Zurghany A, Zendah B, Benghazil M, Oyama N, Hamada T *et al*. Molecular basis of lipoid proteinosis in a Libyan family. *Clin Exp Dermatol*. 2003; 28(5): 545-8.
33. Chan I, Liu T, Hamada T, Sethurmn G, Mcggrath JA. The molecular basis of lipoid proteinosis: mutations in extracellular matrix protein 1. *Exp Dermatol*. 2007; 16(11): 881-90.

34. Charles CJ, Charles AH. Periodontal screening and recording. *J Calif Dent.* 1994; 22(18): 43-6.
35. Cicco G, Stingi GD, Vicenti P, Tarallo MS, Pirrelli A. Hemorheology and tissue oxygenation in hypertensives with lipoidproteinosis and peripheral occlusive arterial disease (POAD) treated with sulodexide and pravastatine and evaluated with laser assisted optical rotational red cell analyzer (LORCA) and transcutaneous oxymetry. *Minerva Cardioangiol.* 1999; 47(10): 351-9.
36. Claeys KG, Claes LR, Van Goethem JW, Sercu S, Merregaert J, Lambert J *et al.* Epilepsy and migraine in a patient with Urbach-Wiethe disease. *Seizure.* 2007; 16(5): 465-8.
37. Cohen AD, Vardy DA, Cagnano E, Zvulunov A, Naimer SA. A 17-year-old adolescent with acneiform skin changes. Diagnosis: lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease, Hyalinosis Cutis et Mucosae). *Eur J Pediatr.* 1999; 158(10): 863-4.
38. Costa IMC. Lipoidproteinose: tratamento cirúrgico das lesões faciais. *An Bras Dermatol.* 1996; 71(2): 127-9.
39. Costagliola C, Verolino M, Landolfo P, Winkler NR, Mastropasqua L, Landolfo V. Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease). *Ophthalmologica.* 1999; 213(6): 392-6.
40. Cowan MA, Alexander S, Vickers HR, Cowdell RH. Case of lipoid proteinosis. *Br Med J.* 1961; 2(5251): 557-60.
41. Desmet S, Devos SA, Chan I, Hamada T, Dhooge I, Mcgrath JA *et al.* Clinical and molecular abnormalities in lipoid proteinosis. *Eur J Dermatol.* 2005; 15(15): 344-6.
42. Di Giandomenico S, Masi R, Cassandrini D, El-Hachem M, De Vito R, Bruno C *et al.* Lipoid proteinosis: case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006; 26(3): 162-7.
43. Disdier P, Harlé JR, Andrac L, Swiader L, Weiller PJ. Specific xerostomia during Urbach-Wiethe disease. *Dermatology.* 1994; 88(1): 50-1.
44. Dyer AJ, Yu QC, Paller AS. "Free-floating" desmosomes in lipoid proteinosis: an inherent defect in keratinocyte adhesion? *Pediatric Dermatol.* 2006; 23(1): 1-6.
45. Ehsani EH, Ghiasi M, Robati RM. Lipoid proteinosis: report of three familial cases. *Dermatol Online J.* 2006; 12(1): 16 [acesso 2007 Out 14]. Disponível em: http://dermatology.cdlib.org/121/case_presentations/lipoid2/robati.html
46. Emsley RA, Paster L. Lipoid proteinosis presenting with neuropsychiatric manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985; 48(12): 1290-2.
47. Farah S. B. DNA: Segredos & Mistérios. 1.ed. São Paulo: Sarvier; 1997. p 31-3.
48. Farolan MJ, Ronan SG, Solomon LM, Loeff DS. Lipoid proteinosis: case report. *Pediatr Dermatol.* 1992; 9(3): 264-7.
49. Feiler-Ofry V, Lewy A, Regenbogen L, Hanau D, Katznelson MB, Godel V. Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe syndrome). *Br J Ophthalmol.* 1979; 63(10): 694-8.

50. Finkelstein MW, Hammond HL, Jones RB. Hyalinosis cutis et mucosae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982; 54(1): 49-58.
51. Friedman L, Mathews RD, Swanepoel PD. Radiographic and computed tomographic findings in lipid proteinosis. A case report. *S Afr Med J.* 1984; 65(18): 734-5.
52. Fugimoto N, Terlizzi J, Aho S, Brittingham R, Fertala A, Oyama N *et al.* Extracellular matrix protein 1 inhibits the activity of matrix metalloproteinase 9 through high-affinity protein/protein interactions. *Exp Dermatol.* 2006; 15(4): 300-7.
53. Gao XH, Barnardo MC, Winsey S, Ahmad T, Cook J, Agudelo JD, Zhai N, Powell JJ, Fuggle SV, Wojnarowska F. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosus. *J Invest Dermatol.* 2005; 125(5): 895-9.
54. Genovese WJ. Exame físico. In: Genovese WJ. Exame clínico em odontologia: princípios básicos. São Paulo: Panamed; 1985. p.86-7.
55. Gerbase-Lima M, Musatti CC. Complexo HLA e doenças. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 1989; 14: 185-90.
56. Gerlier D, Rabourdin-Combe C. Antigens processing from cell biology to molecular interactions. *Immunol Today.* 1989; 10: 3-5.
57. Germain RN. Antigens processing and presentation. In: Paul WE, editor. *Fundamental immunology.* 3. ed. New York: Raven Press; 1993. p.629-75.
58. Glover MT, Lake BD, Atherton DJ. Clinical, histologic, and ultrastructural findings in two cases of infantile systemic hyalinosis. *Pediatr Dermatol.* 1992; 9(3): 255-8.
59. Gonzaga HFS, Gonzaga LHS, Costa CAS. Importancia do diagnóstico bucal na clínica médica. *J Bras Med.* 1997; 73(1): 105-14.
60. Grinspan D. Enfermedades de la boca. Buenos Aires: Mundi; 1970. p.31-171.
61. Güvener G, Kocabay C, Huq GE, Karagülle S, Bora F. Lipoid proteinosis in the mouth and laryngeal structures: a case report. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2007; 17(2): 105-7.
62. Hamada T, McLean WHI, Ransay M, Ashton GHS, Nanda A, Jenkins T *et al.* Lipoid proteinosis maps to 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1). *Human Molecular Genetics.* 2002; 11(7): 833-40.
63. Hamada T, Wessagowit V, South AP, Ashton GHS, Chan I, Oyama N *et al.* Extracellular matrix protein 1 gene (ECM1) mutations in lipoid proteinosis and genotype-phenotype correlation. *J. invest. Dermatol.* 2003; 120: 345-50.
64. Han B, Zhang X, Liu Q, Chen X, Zhu X. Homozygous missense mutation in the ECM1 gene in Chinese siblings with lipoid proteinosis. *Acta Derm. Venereol.* 2007; 87: 387-98.
65. Haneke E, Hornstein OP, Meisel-Stosiek M, Steiner W. Hyalinosis cutis et mucosae in siblings. *Hum Genet.* 1984; 68(4): 342-5.

66. Hansen TH, Carreno BM, Sachs DH. In: Paul WE, editor. *Fundamental immunology*. 3. ed. New York: Raven Press; 1993. p. 577-628.
67. Hardcastle SW, Rosenstrauch WJ. Lipoid proteinosis. A case report. *S Afr Med J*. 1984; 66(7): 273-4.
68. Hashimoto K, Su WP, Wang PW, Eto H. Late onset hyalinosis cutis et mucosae. *J Dermatol*. 2000; 27(7): 425-33.
69. Hausser I, Biltz S, Rauterberg E, Frosch PJ, Anton-Lamprecht I. Hyalinosis cutis et mucosae (Urbach-Wiethe disease)-ultrastructural and immunological characteristics. *Hautarzt*. 1991; 42(1): 28-33.
70. Holme SA, Lenane P, Krafchik BR. What syndrome is this? *Ped Dermatol*. 2005; 22(3): 266-7.
71. Horev L, Potikha T, Ayalon S, Molho-Pessach V, Ingber A, Abdel Gany M *et al*. A novel splice-site mutation in ECM-1 gene in a consanguineous family with lipoid proteinosis. *Exp Dermatol*. 2005; 14(12): 891-7.
72. Hougenhouck-Tulleken WV, Chan I, Hamada T, Thornton H, Jenkins T, McLean WHI *et al*. Clinical and molecular characterization of lipoid proteinosis in Namaqualand, South Africa. *Br J Dermatol*. 2004; 151(2): 413-23.
73. Hu S, Kuo TT, Hong HS. Lipoid proteinosis: report of a possible localized form on both hands and wrists. *Int J Dermatol*. 2005; 44(5): 408-10.
74. Hurlermann R, Wagner M, Hawellek B, Reich H, Pieperhoff P, Amunts K *et al*. Amygdala control of emotion-induced forgetting and remembering: evidence from Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia*. 2007; 45(5): 877-84.
75. Israel H. Gingival lesions in lipoid proteinosis. *J.Periodontol*. 1992; 63(6): 561-4.
76. Johnson LN, Hepler RS. Corectopia and lipoid proteinosis. *Br J Ophthalmol*. 1989; 73(5): 394-6.
77. Kaya TI, Gunduz O, Kokturk A, Tursen U, Ikizoglu G. A life-threatening exacerbation of lipoid proteinosis. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002a; 16(3): 284-301.
78. Kaya TI, Kokturk A, Ikizoglu G, Polat A. D-Penicillamine treatment for lipoid proteinosis. *Pediatr Dermatol*. 2002b; 19(4): 359-62.
79. Kchouk M, Ben Romdhane MH, Touibi S. Cutaneous-mucosal hyalinosis with cerebral sites. 3 new cases. *J Radiol*. 1992; 73(6/7): 377-81.
80. Kelly JE, Simpson MT, Jonathan D, Hollway TE. Lipoid proteinosis: Urbach-Wiethe disease. *Br J Anaesth*. 1989; 63(5): 609-11.
81. Kini S, Jain A, Shet TM, Bansode S, Vora IM, Ghorpade K. Lipoid proteinosis in a 12-yea-old child: a report from west India. *Dermatol Online J*. 2006; 12(1): 10.
82. Köstler E, Gebhardt B, Knapp A, Grimm U, Töppich D. The HLA and protease inhibitor (Pi) system in erythropoietic (hepatic) protoporphyria. Family studies. *Gastroenterol J*. 1990; 49(4): 165-7.
83. Ko C, Barr RJ. Vesicular lesions in a patient with lipoid proteinosis: a probable acantholytic dermatosis. *Am J Dermatopathol*. 2003; 25(4): 335-7.
84. Konstantinov K, Kabakchiev P, Karchev T, Kobayasi T, Ullman S. Lipoid proteinosis. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 27(2): 293-7.

85. Kowalewski C, Kozłowska A, Chan I, Górska M, Wozniak K, Jabłonska S *et al.* Three-dimensional imaging reveals major changes in skin microvasculature in lipoid proteinosis and lichen sclerosus. *J Dermatol Sci.* 2005; 38(3): 215-24.
86. Kurtulus B, Onur OD, Olgac V, Balik A, Batur B. OC12 Lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease). *Oral Dis.* 2006; 12(s1):12.
87. Lima LR, Mulinari-Brenner FA, Manfrinato LC, Dal Pizol AS, Serafini SZ, Neto JF. Lipoid proteinosis – a report of two cases. *An Bras Dermatol.* 2003; 78(6): 723-7.
88. Lupo I, Cefalu AB, Bongiorno MR, Daniele O, Valenti V, Noto D *et al.* A novel mutation of the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1) in a patient with lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease) from Sicily. *Br J Dermatol.* 2005; 153(5): 1019-22.
89. Maia R, Teixeira L, Drago J. Urbach-Wiethe disease/lipoid proteinosis. *Acta Med Port.* 1998; 11(12): 1113-5.
90. Maize D, Metcalf J. Metabolic disease of the skin. In *levers' histopathology of the skin.* 8.ed. Philadelphia: Raven; 1997. p. 375-6.
91. Mandal S, Dutta P, Venkatesh P, Sinha R, Kukreja M, Garg S. Bilateral lens subluxation in a case of lipoid proteinosis. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33(8): 1469-70.
92. Markowitsch HJ, Calabrese P, Würker M, Durwen HF, Kessler J, Babinsky R *et al.* The amygdala's contribution to memory--a study on two patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuroreport.* 1994; 5(11): 1349-52.
93. Marone SAM, Fuess V, Porta G, Minili A. Lipoidoproteinose-hialinose cutânea mucosa. Doença de Urbach-Wiethe (apresentação de um caso e revisão da literatura). *Rev Bras Otorrinolaringol.* 1991; 57(4): 218-23.
94. Maruani A, Djilali-Bouzina F, Abdallah-Lotf A, Baulieu F, Mchet L, Lorette G. Urbach-Wiethe disease (lipoid proteinosis) with neurological involvement. 2007; 134(1): 62-4.
95. Miguélez A, Gómez C, Escalas J, Martín A, Mestre F. Lipoid proteinosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2005; 96(3): 164-6.
96. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988; 16(3):1215.
97. Mirancea N, Hausser I, Metze D, Stark HJ, Boukamp P, Breitkreutz D. Junctional basement membrane anomalies of skin and mucosa in lipoid proteinosis (hyalinosis cutis et mucosae). *J Dermatol Sci.* 2007; 45(3): 175-85.
98. Moynahan EJ. Hyalinosis cutis et mucosae (lipoid proteinosis). Demonstration of a new disorder of mucopolysaccharide metabolism. *Proc R Soc Med.* 1966; 59(11 Pt 1): 1125-6.
99. Muda Ao, Paradisi M, Angelo C, Mostaccioli S, Atzori F, Puddu P *et al.* Lipoid Proteinosis: Clinical, Histologic and Ultrastructural Investigations. *Cutis.* 1995; 56(4): 220-4.

100. Nagasaka T, Tanaka M, Ito D, Tanaka K, Shimizu H. Protean manifestations of lipoid proteinosis in a 16-year-old boy. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25(1): 30-2.
101. Naik S. The Human HLA System. *J Indian Rheumatol Assoc* 2003; 11: 79-83.
102. Nanda A, Alsaleh QA, Al-Sabah H, Ali AM, Anim JT. Lipoid proteinosis: report of four siblings and brief review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2001; 18(1): 21-6.
103. Navarro C, Fachal C, Rodríguez C, Padró L, Domínguez C. Lipoid proteinosis. A biochemical and ultrastructural investigation of two new cases. *Br J Dermatol*. 1999; 141(2): 326-31.
104. Neefjes JJ, Ploegh HL. Intracellular transport of MHC class II molecules. *Immunol Today*. 1992; 13(5): 179-84.
105. Newton JA, Rasbridge S, Temple A, Pope FM, Black MM, McKee P. Lipoid proteinosis--new immunopathological observations. *Clin Exp Dermatol*. 1991; 16(5): 350-4.
106. Oezarmağan G, Baykal C, Gürsoy EO, Yilmazer S, Büyükbabani N, Coban O. Lipoid proteinosis in 2 sisters. *Hautarzt*. 1993; 44(5): 315-8.
107. Ostrovsky A, Mills DM, Farber M, Meyer DR. Nasolacrimal Duct Obstruction With Urbach-Wiethe Syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2007; 23(3): 240-1.
108. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V *et al*. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet*. 2003; 362(9378): 118-23.
109. Ozbek SS, Akyar S, Turgay M. Case report tomography findings in lipoid proteinosis: report of two cases. *Br J Radiol*. 1994; 67(794): 207-9.
110. Pacheco AP, Ramos AMO, Guedes ACM. Doença de Urbach-Wiethe – lipoidoproteinose. *An Bras Dermatol*. 1996; 71(2): 133-8.
111. Parlak AH, Koybasi S, Boran C, Ibrahimbas Y. Lipoid proteinosis: an unusual presentation with verruca vulgaris. *J Dermatol*. 2005; 32(9): 751-5.
112. Payan MJ, Andrac L, Patenaude JV, Choux R, Lam My S, Lebreuil G *et al*. A new case of Urbach-Wiethe disease. Electron-microscopy study. *Ann Pathol*. 1984; 4(4): 313-5.
113. Ramos e Silva, J. *apud* Pacheco et al.¹¹⁰ p. 133.
114. Rizzo R, Ruggieri M, Micali G, Tinè A, Sanfilippo S, Pavone L. Lipoid proteinosis: a case report. *Pediatr Dermatol*. 1997; 14(1): 22-5.
115. Rosenthal G, Lifshitz T, Monos T, Kachco L, Argov S. Carbon dioxide laser treatment for lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe syndrome) involving the eyelids. *Br J Ophthalmol*. 1997; 81(3): 253.
116. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3.ed. São Paulo: Artes Médicas; 2007. 1585p.
117. Sanderson KV. Lipoid proteinosis. *Proc R Soc Med*. 1970; 63(9): 888.
118. Sanguenza P, Bellido H, Pinto A. Lipoidproteinosis. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1981; 9(3): 211-6.

119. Savage MM, Crockett DM, McCabe BF. Lipoid proteinosis of the larynx: a case of voice change in the infant and young child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1988; 15(1): 33-8.
120. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson GM. High association of an HL-A antigens, W27, with ankylosing spondylitis. *New Engl. J. Med.* 1973; 288: 704-6.
121. Sellami D, Masmoudi A, Turki H, Mseddi M, Kammoun B, Elleuch N *et al.* Ophthalmic manifestations of lipoid proteinosis. *Presse Med.* 2006; 35(5): 796-8.
122. Sentürk N, Aydin F, Birinci A, Yildiz L, Cantürk T, Durupinar B, Turanlı AY. Coexistence of HLA-B*08 and HLA-B*18 in four siblings with Lichen sclerosus. *Dermatology.* 2004; 208(1): 64-6.
123. Sercu S, Poumay Y, Herphelin F, Liekens J, Beek L, Zwijsen A *et al.* Functional redundancy of extracellular matrix protein 1 in epidermal differentiation. *Br J Dermatol.* 2007; 157(4): 771-5.
124. Sethuraman G, Tejasvi T, Khaitan BK, Handa KK, Rao S, Singh MK *et al.* Lipoid proteinosis in two siblings: a report from India. *J Dermatol.* 2003; 30(7): 562-5.
125. Shivaswamy KN, Thappa DM, Laxmisha C, Jayanthi S. Lipoid proteinosis in two siblings: a report from south India. *Dermatol Online J.* 2003; 9(5): 12.
126. Sideri M, Rognoni M, Rizzolo L, Micheletti L, Barbero M, Origoni M, Garsia S. Antigens of the HLA system in women with vulvar lichen sclerosus. Association with HLA-B21. *J Reprod Med.* 1988; 33(6): 551-4.
127. Siebert M, Markowitsch HJ, Bartel P. Amygdala, affect and cognition: evidence from 10 patients with Urbach-Wiethe disease. *Brain.* 2003; 126(12): 2627-37.
128. Simon M Jr, Zöbe A, Fartasch M. Hyalinosis cutis et mucosae (Urbach-Wiethe) in 2 sisters. *Hautarzt.* 1990; 41(8): 458-60.
129. Spies T, Bresnahan M, Strominger JL. Human major histocompatibility complex contains a minimum of 19 genes between the complement cluster and HLA-B. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86(22): 8955-8.
130. Staut CC, Naidich TP. Urbach-Wiethe disease (Lipoid proteinosis). *Pediatr Neurosurg.* 1998; 28(4): 212-4.
131. Teive HAG, Pereira ER, Zavala JAA, Lange MC, Paola L, Raskin S *et al.* Generalized dystonia and striatal calcifications with lipoid proteinosis. *Neurology.* 2004; 63(11): 2168-9.
132. Thappa DM, Gupta S. Eyelid beading - a useful diagnostic clue for lipoid proteinosis. *Indian Pediatr.* 2001; 38(1): 97.
133. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson. *Genética Médica.* 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p. 38-68, 82-99.
134. Timonem K, Kariniemi AL, Niemi KM, Teppo AM, Tenhunen R, Kauppinen R. Vascular changes in erythropoietic protoporphyria: histopathologic and immunohistochemical study. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43(3): 489-97.

135. Tiwari JL, Terasaki PI. Mechanisms of HLA and diseases associations. In: Tiwari JL, Terasaki PI, editors. HLA and disease association. New York: Spriger-Verlag; 1985a. p. 28-31.
136. Tranchina MG, Scarpulla G. Lipoid proteinosis. *Pathologica*. 1995; 87(6): 709-11.
137. Tranel D, Hyman BT. Neuropsychological correlates of bilateral amygdala damage. *Arch Neurol*. 1990; 47(3): 349-55.
138. Uchida T, Hayashi H, Inaoki M, Miyamoto T, Fujimoto W. A failure of mucocutaneous lymphangiogenesis may underlie the clinical features of lipoid proteinosis. *Br J Dermatol*. 2007; 156(1): 152-7.
139. Uthman MA, Satti MB, Baraka ME. Lipoid proteinosis: Clinical genetic, and pathological study of a Saudi Arabian family. *Ann Saudi Med*. 1991; 11(4): 418-23.
140. Vago B, Hauber I, Hennies HC, Enk A, Jappe U. Hyalinosis cutis et mucosae. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007; 5 (5): 401-5.
141. van Rooy CH, Swart JG, Pietrzak JT. Lipoidproteinosis. A report of four cases. *S Afr Med J*. 1991; 79(3): 160-2.
142. Vedamurthy M. Lipoid proteinosis in siblings. *Dermatol Online J*. 2003; 9(5): 13.
143. von der Helm D, Ring J, Schmoeckel C, Braun-Falco O. Acquired hyalinosis cutis et mucosae in plasmacytoma with monoclonal IgG-lambda gammopathy. *Hautarzt*. 1989; 40(3): 153-7.
144. Wang CY, Zhang PZ, Zhang FR, Liu J, Tian HQ, Yu L. New compound heterozygous mutations in a Chinese family with lipoid proteinosis. *Br J Dermatol*. 2006; 155(2): 470-2.
145. Wayoff M, Weber M, Pinelli C, Maxant P, Moret C. Urbach-Wiethe disease. Apropos of 2 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1985; 102(8): 581-5.
146. Wiest G, Lehner-Baumgartner E, Baumgartner C. Panic Attacks in an Individual With Bilateral Selective Lesions of the Amygdala. *Arch Neurol*. 2006; 63(12): 1798-801.
147. Wollina U, Konrad H, Schönlebe J. Lipoid proteinosis. *Acta Dermatoven APA*. 2004; 13(4): 131-4.
148. Wong CK, Lin CS. Remarkable response of lipoid proteinosis to oral dimethyl sulphoxide. *Br J Dermatol*. 1988; 119(4): 541-4.

Anexo 1 – Reagentes utilizados na extração do DNA

Reagente 1 - Tampão para lise de células vermelhas 5X:

548g sucrose (concentração final 1,6M)
50 ml Triton-X (concentração final 5% v/v)
25 ml $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 1M (concentração final 25 mM)
60 ml Tris-HCl pH 7,5 (concentração final 60 mM)
Dissolver a sucrose em 500 ml de água pura. Adicionar o Triton-X, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ e o Tris-HCl. Ajustar o volume para 1000 ml com água pura. Estocar a 4°C. Para uso diluir para 1X.

Reagente 2 - Tampão Proteinase K:

750 μ l NaCl 5M (concentração final 0,12M)
2,4 ml EDTA 0,5M pH 8,0 (concentração final 0,12M)
Ajustar o volume para 10 ml com água pura. Filtrar com Millipore 0,45 μ m. Estocar a 4°C.

Reagente 3 - Solução da enzima Proteinase K:

10 mg proteinase K
1 ml de água pura
Dissolver a proteinase em água pura. Estocar a – 20°C. Preparar alíquotas com pequenos volumes para o congelamento.

Reagente 4 - Solução de SDS 20%:

2 g de SDS
Dissolver em 8 ml de água pura. Ajustar o volume para 10 ml. Estocar em temperatura ambiente.

Reagente 5 - Solução de NaCl 6M:

350,6g NaCl
Dissolver em 800ml de água pura. Ajustar o volume para 1000ml. Preparar, deixar descansar 24 horas, retirar o sobrenadante para utilizá-lo. Autoclavar e estocar em temperatura ambiente.

Reagente 6 - Tampão TBE 10X:

108g de tris base
55g de ácido bórico
40 ml de EDTA 0,5M pH 8,0
Dissolver o tris e o ácido bórico em 700 ml de água pura. Adicionar o EDTA. Ajustar o volume para 1000 ml. Estocar em temperatura ambiente. Para uso diluir para 1X.

Anexo 2 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da
FOP – UNICAMP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS	
CERTIFICADO	
<p>O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "Estudo clínico e dos antígenos de histocompatibilidade na hialinose cutâneo-mucosa", protocolo nº 148/2006, dos pesquisadores MARCELO RODRIGUES, ELAINE VALIM CAMARINHA MARCOS, HERON FERNANDO DE SOUSA GONZAGA e MARIA AUGUSTA JORGE, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 09/11/2006.</p>	
<p>The Research Ethics Committee of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that project "Clinical study and of the antigens of histocompatibilidade in mucous-cutaneous hialinose", register number 148/2006, of MARCELO RODRIGUES, ELAINE VALIM CAMARINHA MARCOS, HERON FERNANDO DE SOUSA GONZAGA and MARIA AUGUSTA JORGE, comply with the recommendations of the National Health Council – Ministry of Health of Brazil for researching in human subjects and was approved by this committee at 09/11/2006.</p>	
Profa. Cecília Gatti Guirado Secretária CEP/FOP/UNICAMP	Prof. Jacks Jorge Júnior Coordenador CEP/FOP/UNICAMP
<p>Noia: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição. Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.</p>	

Anexo 3 – Comparação das manifestações da HCM presentes na afetada com as descritas na literatura

<i>Manifestações cutâneas</i>	<i>Afetada</i>	<i>Número de casos descritos na literatura</i>	<i>Alterações dentárias e periodontais</i>	<i>Afetada</i>	<i>Número de casos descritos na literatura</i>
Prurido	Presente	16	Agnesia dentária	Presente	7
Fotossensibilidade	Presente	30	Cárie dentária	Presente	2
Vesícula	Presente	52	Perda dentária precoce	Presente	1
Pústula	Presente	16	Placa bacteriana	Presente	3
Ulceração	Presente	18	Doença periodontal	Presente	3
Placa amarelada	Presente	61	Hiperplasia gengival	Presente	7
Placa branca	Presente	55	Hipertrófica gengival	Presente	2
Pápula	Presente	81	Ulceração gengival	Presente	1
Verrucosidade	Presente	45			
			Manifestações respiratórias		
Cicatriz	Presente	80	Dispnéia	Presente	20
Cicatriz varioliforme	Presente	26	Deposição hialina na epiglote	Presente	2
			Deposição hialina na laringe	Presente	25
Hiperchromia	Presente	17	Infiltração nas falsas cordas vocais	Presente	1
Alopecia	Presente	23	Infiltração nas cordas vocais	Presente	20
Manifestações oftalmológicas			Alteração otorrinolaringológica		
Pápula amarelada na pálpebra	Presente	81	Rouquidão	Presente	134
Blefarose moniliforme	Presente	19			
Xeroftalmia	Presente	2	Disfonia	Presente	7
Obstrução do canal lacrimal	Presente	1	Manifestações do digestório		
			Disfagia	Presente	6
Alterações bucais			Alterações neurológica e neuropsiquiátrica		
Infiltração na cavidade oral	Presente	49	Déficits de memória	Presente	16
Infiltração no lábio	Presente	27			
Pápula labial	Presente	8	Instabilidade emocional	Presente	5
Ulceração oral	Presente	9	Isolamento	Presente	1
Infiltração na mucosa jugal	Presente	5	Enxaqueca	Presente	1
Placa no palato	Presente	9	Vertigens	Presente	2
Infiltração na úvula	Presente	4			
Placa infiltrada nas Amígdalas	Presente	6	Depressão	Presente	2
Placa amarelada na faringe	Presente	12	Calcificação intra-craniana	Presente	17
Xerostomia	Presente	7	Calcificação hipocampal	Presente	6
Infiltração no freio lingual	Presente	46			
Infiltração na língua	Presente	60	Alterações sistêmicas		
Placa branca infiltrada na língua	Presente	12	Estatatura Baixa	Presente	6
Placa infiltrada na língua	Presente	12	Alterações Histopatológicas		
Língua com impressões dos dentes	Presente	6	Hiperqueratose	Presente	26
			Papilomatose	Presente	2
			Deposição hialina na derme	Presente	42
			Deposição hialina ao redor de vasos sanguíneos	Presente	43