

**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO**

**JOICE BRIÃO GÖEBEL PINTO**

**ASPECTOS ULTRAESTRUTURAIS DA ANETODERMIA PRIMÁRIA**

Pelotas  
2016

**JOICE BRIÃO GÖEBEL PINTO**

**ASPECTOS ULTRAESTRUTURAIS DA ANETODERMIA PRIMÁRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde e Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Hiram  
Larangeira de Almeida Júnior

Pelotas  
2016

**ASPECTOS ULTRAESTRUTURAIS DA ANETODERMIA PRIMÁRIA**

Conceito final: \_\_\_\_\_

Aprovado em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Heitor Alberto Janke

---

Prof. Dr. Ricardo Tavares Pinheiro

---

Orientador – Prof. Dr. Hiram Larangeira de Almeida Júnior

## RESUMO

Anetodermia é uma desordem cutânea rara caracterizada pela destruição focal das fibras elásticas dérmicas por mecanismos ainda desconhecidos. É classificada como primária e secundária. Na forma primária, as lesões originam-se sem a necessidade de uma dermatose pré-existente. Na forma secundária, as lesões surgem em áreas de pele já acometidas por dermatoses inflamatórias, infecciosas ou neoplásicas. Relatamos o caso de uma paciente de 37 anos, a qual apresentou as típicas lesões herniadas no tronco. De exames alterados, apresentava somente FAN de padrão homogêneo. A microscopia óptica com coloração Weigert observou diminuição e ausência do tecido elástico. Fragmentação das fibras foi um achado importante. A microscopia eletrônica de transmissão demonstrou degeneração granular das fibras elásticas e também fragmentação. O colágeno estava preservado. O exame tridimensional da derme com a microscopia eletrônica de varredura confirmou a fragmentação do tecido elástico.

**Palavras-chave:** anetodermia, fibra elástica, ultraestrutura, microscopia eletrônica.

## ABSTRACT

Anetoderma is a rare cutaneous disorder characterized by focal loss of dermal elastic tissue due to unclear mechanisms. It has two forms: primary and secondary. Primary anetoderma develops on clinically normal skin, without any preceding dermatosis and it can be associated to autoimmune abnormalities. Secondary anetoderma develops on exactly the same area of a previous specific pathology, such as infectious, neoplastic or inflammatory diseases. We report on a case of a 37 years old female with herniations on the trunk. Analytical findings showed FAN in a homogeneous pattern. Staining for elastic fibers (Weigert) on optical microscopy showed fragmentation and loss of elastic fibers, an important finding. Transmission electron microscopy showed small fragmentation, that was confirmed by scanning electron microscopy. Collagen was preserved.

**Keywords:** anetoderma, elastic skin fibers, elastic skin fibres, ultrastructural, electron microscopy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Múltiplas pápulas e placas normocrômicas em dorso.	<b>37</b>
<b>Figura 2</b> – Lesões com diferentes graus de atrofia. Lesão mais antiga em membro sup. direito ,flácida, correspondendo à herniação do tecido subcutâneo.	<b>38</b>
<b>Figura 3</b> – Detalhe de pápulas e placas normocrômicas com superfície enrugada, lembrando o aspecto de ‘casca de laranja’.	<b>38</b>
<b>Figura 4</b> – Microscopia óptica. HE. Epiderme sem alterações significativas (x150).	<b>40</b>
<b>Figura 5</b> – Microscopia óptica. HE. Derme com discreta desorganização dos feixes colágenos (x150).	<b>40</b>
<b>Figura 6</b> – Microscopia óptica. HE. Detalhe da derme com feixes sem a distribuição paralela típica (x400).	<b>41</b>
<b>Figura 7</b> – Microscopia óptica. Weigert. Pequeno aumento, demonstrando diminuição do tecido elástico no canto inferior direito (x400).	<b>41</b>
<b>Figura 8</b> – Microscopia óptica. Weigert. Pequeno aumento, demonstrando diminuição difusa do tecido elástico na derme média(x400).	<b>42</b>
<b>Figura 9</b> – Microscopia óptica. Weigert. Pequeno aumento, demonstrando diminuição do tecido na derme profunda (x400).	<b>42</b>
<b>Figura 10</b> – Microscopia óptica. Weigert. Médio aumento, demonstrando fragmentação das fibras elásticas na derme profunda (x400).	<b>43</b>
<b>Figura 11</b> – Microscopia óptica. Weigert. Médio aumento, demonstrando fragmentação das fibras elásticas na derme média (x400).	<b>43</b>
<b>Figura 12</b> – Microscopia óptica. Weigert. Médio aumento, demonstrando desaparecimento quase que completo das fibras elásticas na derme média (x400).	<b>44</b>
<b>Figura 13</b> – Microscopia óptica. Weigert. Médio aumento, demonstrando desaparecimento quase que completo das fibras elásticas na derme média (x400).	<b>44</b>
<b>Figura 14</b> – Microscopia óptica. Weigert. Médio aumento, demonstrando fragmentação das fibras elásticas na derme média (x400).	<b>45</b>
<b>Figura 15</b> – Microscopia óptica. Weigert. Médio aumento, demonstrando fragmentação das fibras elásticas na derme média (x400).	<b>45</b>

- Figura 16** – Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, demonstrando fragmentação das fibras elásticas na derme média (x400). 46
- Figura 17** – Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe da fragmentação das fibras elásticas na derme média (x400). 46
- Figura 18** – Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com fragmentação das fibras elásticas na derme média (x400). 47
- Figura 19** – Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe da fragmentação das fibras elásticas na derme média, demonstrando aspecto espiralado (x400). 47
- Figura 20** – Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe diminuição Das fibras elásticas na derme média (x400). 48
- Figura 21** – Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe diminuição importante das fibras elásticas na derme média (x400). 48
- Figura 22** – Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe da derme papilar, com leve diminuição das fibras oxitalânicas (x400). 49
- Figura 23** – Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe da derme papilar, com diminuição das fibras oxitalânicas (x400). 49
- Figura 24** – Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe da derme papilar, com diminuição das fibras oxitalânicas (x400). 50
- Figura 25** – Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe da derme papilar, com ausênciadadas fibras oxitalânicas (x400). 50
- Figura 26** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, demonstrando fibras elásticas no centro, circundadas por feixes de colágeno (x5.000). 51
- Figura 27** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, demonstrando uma fibras elástica no centro, circundadas por feixes colágenos (x8.000). 51
- Figura 28**– Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, demonstrando uma fibras elástica no centro, circundadas por feixes colágenos (x8.000). 52
- Figura 29** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, demonstrando uma fibras elástica no centro, com degeneração granular e presença de produtos dessa degradação (x8.000). 52
- Figura 30** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, demonstrando uma fibras elástica no centro, com detalhe da 53

degeneração granular (x8.000).

- Figura 31** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, demonstrando fibras elástica com importante degeneração granular, produtos da degradação e células adjacentes , macrófagos (?) (x8.000). **53**
- Figura 32**–Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, campo acima da foto anterior, demonstrando a degeneração do tecido elástico com presença de células (x8.000). **54**
- Figura 33** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média achado semelhante ao anterior, com fibra degenerada no canto inferior esquerdo e célula contígua. (x8.000). **54**
- Figura 34** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, achado semelhante, com duas fibras degeneradas no centro e célula contígua. (x8.000). **55**
- Figura 35** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, demonstrando a degeneração das fibras elásticas, cuja superfície fica granular. (x10.000). **55**
- Figura 36** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, demonstrando a degeneração e fragmentação das fibras elásticas. (x10.000). **56**
- Figura 37** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, demonstrando fragmentos de fibra elástica. (x12.000). **56**
- Figura 38** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com detalhe da degeneração de fibra elástica. (x 20.000). **57**
- Figura 39** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com outro detalhe da degeneração de fibra elástica. (x 20.000). **57**
- Figura 40** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com duas fibras elásticas com granulação da superfície. (x 20.000). **58**
- Figura 41** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com fibra elástica mostrando granulação ao longo da sua superfície. (x 20.000). **58**
- Figura 42** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com fibra elástica mostrando granulação importante de sua extremidade. (x 20.000). **59**

- Figura 43** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com outra fibra elástica mostrando granulação importante de sua extremidade. (x 20.000). **59**
- Figura 44** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com detalhe de fibra elástica mostrando degeneração evoluindo para sulco transversal. (x 25.000). **60**
- Figura 45** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com detalhe de fibra elástica mostrando degeneração com pequeno fragmento adjacente. (x 25.000). **60**
- Figura 46** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com detalhe de fragmentos de fibra elástica. (x 12.000). **61**
- Figura 47** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com outro detalhe de fragmentos de fibra elástica. (x 12.000). **61**
- Figura 48** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com fragmentos de fibra elástica no canto inferior direito. (x 15.000). **62**
- Figura 49** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com fragmentos de fibra elástica no canto superior direito. (x 15.000). **62**
- Figura 50** – Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com fragmentos de fibra elástica. (x 20.000). **63**
- Figura 51** – Microscopia Eletrônica de Varredura. Médio aumento da derme média, com desorganização do colágeno, o qual deixa de formar feixes no canto inferior esquerdo. (x 1.300). **64**
- Figura 52** – Microscopia Eletrônica de Varredura. Médio aumento da derme média, com desorganização importante do colágeno, sem formação de feixes, com fragmentos. (x 2.000) **64**
- Figura 53** – Microscopia Eletrônica de Varredura. Detalhe da desorganização do colágeno, com fragmentos. (x 2.200) **65**
- Figura 54** – Microscopia Eletrônica de Varredura, com muitos fragmentos de tecido elástico. (x 2.200) **65**
- Figura 55** – Microscopia Eletrônica de Varredura, com detalhe da desorganização do colágeno. (x 2.300) **66**
- Figura 56** – Microscopia Eletrônica de Varredura, com detalhe da desorganização do colágeno, sem formar feixes na metade superior da foto e alguns **66**

fragmentos elásticos. (x 2.300)	
<b>Figura 57</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da desorganização do colágeno, e alguns fragmentos elásticos. (x 2.500)	<b>67</b>
<b>Figura 58</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com dos fragmentos elásticos. (x 2.500)	<b>67</b>
<b>Figura 59</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento de fibra elástica, com algumas fissuras e fragmentação. (x 3.300)	<b>68</b>
<b>Figura 60</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento de fibra elástica, com fissura longitudinal e fragmentação. (x 3.300)	<b>68</b>
<b>Figura 61</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento de fibra elástica, com fissura longitudinal, degeneração e fragmentação. (x 3.700)	<b>69</b>
<b>Figura 62</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento de fibra elástica ao lado de um feixe colágeno, com fissura longitudinal. (x 4.500)	<b>69</b>
<b>Figura 63</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, detalhe da mesma fibra, com fissura e fragmentação. (x 4.500)	<b>70</b>
<b>Figura 64</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, detalhe da mesma fibra, com fissura e fragmentação. (x 4.500)	<b>70</b>
<b>Figura 65</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da fragmentação (x 4.500).	<b>71</b>
<b>Figura 66</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento de fibra elástica, com granulação da superfície e fragmentação. (x 6.000)	<b>71</b>
<b>Figura 67</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da fragmentação.(x 6.500)	<b>72</b>
<b>Figura 68</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da granulação da superfície e fissura longitudinal. (x 7.000)	<b>72</b>
<b>Figura 69</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe dos fragmentos (x 7.000).	<b>73</b>
<b>Figura 70</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da granulação da superfície de fibra elástica. (x 7.000)	<b>73</b>
<b>Figura 71</b> – Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da superfície de fibra elástica com área de retração (x 7.500)	<b>74</b>
<b>Figura 72</b> - Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da superfície de fibra elástica com provável fragmentação incipiente (x 9.500)	<b>74</b>

- Figura 73 .** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da fragmentação de fibra elástica (x 12.000) **75**
- Figura 74 .** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe de fragmento (x 12.000). **75**

**LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1</b>	Combinação de descritores, número de artigos encontrados, selecionados e não repetidos na base de dados PubMed e motivo da exclusão dos artigos não selecionados.....	27
<b>Quadro 2</b>	Resumo dos principais artigos utilizados na revisão de literatura .....	28

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1 – Cronograma.....</b>	<b>34</b>
-----------------------------------	-----------

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CAP	Centro de Anatomia Patológica
CEME-SUL	Centro de Microscopia Eletrônica do Sul
EMBRAPA –CPACT	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – Centro de Pesquisa Agropecuária Clima Temperado
FURG	Fundação Universidade do Rio Grande
HE	Hematoxilina e Eosina
ME	Microscopia Eletrônica
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UCPel	Universidade Católica de Pelotas

**SUMÁRIO**

<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>PROJETO.....</b>	<b>18</b>
<b>1. IDENTIFICAÇÃO.....</b>	<b>19</b>
1.1 Título .....	19
1.2 Mestranda.....	19
1.3 Orientador .....	19
1.4 Instituição .....	19
1.5 Curso .....	19
1.6 Linha de pesquisa .....	19
1.7 Data da defesa.....	19
<b>2. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
<b>4. HIPÓTESES.....</b>	<b>22</b>
<b>5. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>23</b>
<b>6. MÉTODO .....</b>	<b>32</b>
6.1 Delineamento .....	32
6.2 Participantes .....	32
6.3 Procedimentos .....	32
6.4 Análise dos dados.....	33
6.5 Aspectos éticos .....	33
6.6 Cronograma .....	34
6.7 Orçamento .....	34
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>35</b>

	16
<b>8. RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO.....</b>	<b>76</b>
<b>10. PROPOSTA DE ARTIGO.....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>87</b>
Anexo A: Termo de consentimento livre e esclarecido .....	87
Anexo B: Adendo ao termo de consentimento livre e esclarecido .....	88

## APRESENTAÇÃO

A presente dissertação aborda a análise com microscopia eletrônica de transmissão e de varredura de amostras de pele de anetodermia, uma dermatose rara e ainda sem tratamento. Este estudo está dividido em duas partes: a primeira referente ao projeto, intitulado “Aspectos Ultraestruturais da Anetodermia Primária”, e a segunda referente à proposta de artigo resultante do projeto, com o mesmo título do mesmo, que ainda será submetida a uma revista para publicação. Em anexo estão o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) utilizado no estudo e o adendo ao TCLE, desenvolvido devido a uma mudança no título do projeto no decorrer da pesquisa.

**PROJETO**

## **1. IDENTIFICAÇÃO**

**1.1 Título:** Aspectos Ultraestruturais da Anetodermia Primária

**1.2 Mestranda:** Joice Brião Göebel Pinto

**1.3 Orientador:** Hiram Larangeira de Almeida Júnior

**1.4 Instituição:** Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

**1.5 Curso:** Mestrado em Saúde e Comportamento

**1.6 Linha de pesquisa:** Microscopia Eletrônica de Transmissão de Genodermatoses

**1.7 Data de defesa:** 07/12/2016

## 2. INTRODUÇÃO

O termo anetodermia é derivado do grego e significa ‘pele flácida’<sup>1</sup>. Também conhecida como atrofia macular, é uma desordem cutânea rara, histologicamente caracterizada pela destruição focal das fibras elásticas dérmicas, gerando pápulas e placas normocrômicas ou eritematosas com superfície enrugada e grau variável de atrofia.<sup>2-3</sup> Lesões mais antigas podem apresentar-se como áreas localizadas de pele flácida semelhante a bolsas, formando herniações do tecido subcutâneo, evidenciadas à palpação.<sup>4,5</sup> O número de lesões é variável e, uma vez existentes, estas mantêm-se inalteradas ao longo dos anos, sendo que novas lesões podem continuar surgindo.<sup>6</sup>

É classificada em primária e secundária.<sup>7,8</sup> Na forma primária, as lesões desenvolvem-se espontaneamente na pele previamente hígida, sem uma lesão precedente.<sup>7,8,9</sup> Já na anetodermia secundária, as lesões surgem em áreas já acometidas por outras enfermidades cutâneas.<sup>7</sup> Embora apresente curso benigno, as lesões persistem por toda a vida, podendo gerar danos estéticos severos e consequentes desordens psicológicas no paciente.<sup>1,3</sup> O diagnóstico é clínico, corroborado pela histopatologia com coloração específica para fibras elásticas.<sup>7,10</sup>

De forma complementar aos achados da histopatologia, a microscopia eletrônica (ME) mostra-se uma importante aliada para elucidar aspectos ultraestruturais de diferentes dermatoses.<sup>11</sup> Na anetodermia, os achados na literatura referentes ao uso desta técnica são restritos às décadas de 1980 e 1990 e documentam apenas dados bidimensionais sobre a dermatose em questão<sup>5,12</sup>.

Devido à raridade da doença e aos achados limitados de microscopia eletrônica na anetodermia, o objetivo deste estudo é descrever um caso de anetodermia primária, analisando seus aspectos clínicos e ultraestruturais, bidimensionais com a ME de transmissão e tridimensionais com a ME de varredura.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Descrever um caso de anetodermia primária, analisando seus aspectos clínicos e teciduais ultraestruturais.

#### **3.2 Específicos**

a) Descrever os achados da microscopia óptica com colorações convencional e específica para tecido elástico;

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

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

#### **4. HIPÓTESES**

- a) Na microscopia óptica, haverá diminuição das fibras elásticas dérmicas, evidenciadas com coloração específica;
- b) Serão observadas fibras elásticas dérmicas degeneradas na microscopia eletrônica de transmissão;
- c) Será observada uma desorganização da estrutura dérmica na microscopia eletrônica de varredura.

## **5. REVISÃO DE LITERATURA**

A presente revisão buscou encontrar estudos que caracterizassem a associação entre anetoderma e fibras elásticas dérmicas com seus achados ultraestruturais, utilizando a microscopia eletrônica de transmissão e/ou de varredura. Publicações com título, resumo ou conteúdo não relacionados ao tema proposto por este estudo foram excluídas. A avaliação da qualidade dos estudos também contribuiu para a seleção ou exclusão de publicações após leitura detalhada.

### **5.1 Base de Dados**

A busca foi feita na base de dados PubMed durante o período de maio de 2016 até a presente data. Devido à limitação de estudos relacionados ao tema proposto, os descritores utilizados nesta busca não tiveram período de tempo delimitado.

### **5.2 Descritores**

Foram utilizados os seguintes descritores:

- a) Anetoderma;
- b) Anetoderma AND electron microscopy OR ultrastructure;
- c) Elastic skin fibres OR elastic skin fibers AND electron microscopy OR ultrastructure.

### **5.3 Limites**

A busca utilizou limites apenas para a o idioma. Foram incluídos artigos em língua inglesa, espanhola e portuguesa.

## 5.4 Achados da Revisão

Os achados da revisão de literatura estão apresentados no quadro 1.

A revisão ainda contemplou artigos considerados relevantes, os quais constavam nas referências dos artigos selecionados, não estando mencionados no quadro de achados da revisão por não terem advindo da busca através de descritores.

Um resumo dos principais artigos utilizados na revisão, separados pelos ítems ‘As Fibras Elásticas’, ‘Anetodermia’ e ‘Achados Ultraestruturais da Anetodermia’, pode ser visualizado no quadro 2.

A seguir, segue a exposição dos principais dados coletados.

### 5.4.1 As Fibras Elásticas

As fibras elásticas ainda são surpreendentemente pouco entendidas.<sup>13</sup> Na pele humana, achados ultraestruturais mostram que a derme papilar contém feixes de microfibrilas dispostos perpendicularmente à junção dermo-epidérmica (fibras oxitalânicas), os quais unem-se a um plexo de elementos fibrilares paralelos à epiderme (fibras elásticas), que, por sua vez, também encontra-se unido a fibras espessas mais profundas, localizadas na derme reticular (fibras elásticas maduras).<sup>13, 15</sup> Estes três tipos de fibras correspondem a um gradiente de maturação com intensidade crescente de substância amorfa - a elastina.<sup>15</sup>

A elastina, principal componente das fibras elásticas, é um polímero insolúvel oriundo do precursor solúvel tropoelastina, o qual é secretado pelas células para o espaço extracelular, ligando-se covalentemente a outras subunidades.<sup>13, 15</sup> Uma vez formadas, estas fibras são designadas a manter a sua função elástica ao longo de toda a vida.<sup>14</sup> O alto conteúdo de aminoácidos hidrofóbicos e as fortes ligações cruzadas fazem da elastina uma das proteínas mais resistentes e duráveis do corpo humano, com uma meia-vida de aproximadamente 74

anos.<sup>11,15</sup> Porém, enzimas elastases ,como matriz metaloproteinases e proteases, são capazes de fragmentar as moléculas destas fibras, podendo levar a danos sérios e irreversíveis.<sup>11,13</sup>

Em contrapartida, algumas moléculas, conhecidas como moléculas de interface, podem regular a deposição de tropoelastina e unir as fibras elásticas na superfície celular.<sup>13</sup> Dentre essas moléculas está a família das fibulinas, destacando- se as fibulinas 4 e 5, por serem determinantes para a gênese de tais fibras.<sup>3,13</sup> Neste contexto, cabe ressaltar o estudo desenvolvido por Piranit NK et. al,<sup>16</sup> onde foi identificada uma forma severa de cútis laxa, afecção cutânea com alteração histopatológica semelhante à anetodermia, relacionada a mutações no gene que codifica a fibulina 5.

A identificação de mecanismos responsáveis pela diminuição da função elástica é uma prioridade, visto que promoverá um novo nível de entendimento da biologia das fibras elásticas e será um subsídio para novas estratégias de reparação destas fibras e consequente regeneração no envelhecimento e em doenças.<sup>15</sup>

#### **5.4.2 Anetodermia**

A anetodermia foi primeiramente descrita por Jadassohn em 1892.<sup>10,17</sup> De ocorrência rara, afeta principalmente mulheres entre 20 e 40 anos de idade , embora também haja relatos em pacientes de idades variadas e de ambos os sexos.<sup>10</sup> As lesões clássicas medem de 0,5 a 2,5 cm de diâmetro e surgem predominantemente na região cervical, membros superiores e inferiores e tronco.<sup>3,17</sup>

É classificada em primária ou secundária.<sup>7,8</sup> Na forma primária, as lesões desenvolvem-se espontaneamente na pele normal, sem a necessidade de uma dermatose pré-existente e, embora sua fisiopatologia ainda seja incerta, estudos sugerem a associação com doenças autoimunes.<sup>7,8,9</sup> Menos comum e ainda na forma primária, alguns autores incluem

casos familiares, cuja herança genética é classicamente esporádica, tendo sido relatado na literatura casos de herança autossômica recessiva e dominante.<sup>1,7,17</sup>

Já na anetodermia secundária, as lesões surgem em áreas já acometidas por outras enfermidades cutâneas, incluindo infecções, processos inflamatórios variados e doenças neoplásicas, podendo estar relacionada a um mecanismo de reparação anormal da pele já lesionada.<sup>7,10,18</sup>

A fisiopatologia da anetodermia ainda é incerta<sup>5,15</sup>. Estudos sugerem que a diminuição das fibras elásticas dérmicas possa ser explicada por um defeito na síntese, aumento da atividade de enzimas elastolíticas ou por destruição das fibras mediada por mecanismos autoimunes.<sup>5,10</sup> Estudo recente realizado por Gambichler T et. al<sup>3</sup> utilizando análise com imunohistoquímica em amostras de anetodermia verificou um possível desequilíbrio no turnover da elastina dérmica. Os autores ainda afirmam que, além da atividade elastolítica aumentada, a capacidade de ressíntese elástica também pode estar alterada. Até o presente momento, nenhum tratamento satisfatório foi desenvolvido.<sup>19</sup>

#### **5.4.3 Achados Ultraestruturais da Anetodermia**

A busca na literatura sobre este tópico encontrou apenas três artigos relevantes. Os primeiros achados publicados utilizando a microscopia eletrônica em lesões de anetodermia datam de 1984, quando foram identificadas fibras elásticas em menor quantidade e em menor espessura em lesões não classificadas como primárias ou secundárias.<sup>12</sup> No mesmo ano, Oikarinen AI et. al<sup>20</sup> analisaram lesões de anetodermia primária de três pacientes, cuja microscopia eletrônica demonstrou diminuição e fragmentação de fibras elásticas tanto na derme papilar quanto na derme reticular. Além disso, a concentração de elastina, determinada por técnica de radioimunoensaio, estava marcadamente diminuída. Na pele sem lesão, tal diminuição não foi constatada, mas as fibras elásticas também estavam fragmentadas nessa

região, sugerindo que as mudanças ultraestruturais poderiam representar um primeiro estágio de desenvolvimento das lesões de anetodermia. Em 1994, novo estudo publicado identificou em uma lesão de anetodermia primária fibras elásticas fragmentadas e outras, com ultraestrutura aparentemente normal, sendo fagocitadas por macrófagos.<sup>5</sup> Desde então, não há relatos na literatura sobre o tema.

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

<b>Descritores</b>	<b>Encontrados</b>	<b>Selecionados</b>	<b>Não Repetidos</b>	<b>Motivo Exclusão</b>
Anetoderma	291	12	12	Título ou resumo: 242 Após leitura completa do artigo: 37
Anetoderma AND electron microscopy OR ultrastructure	17	4	3	Artigo repetido: 1 Título ou resumo: 13
Elastic skin fibres OR elastic skin fibers AND electron microscopy OR OR ultrastructure	557	04	04	Título ou resumo: 535 Após leitura completa do artigo: 18
<b>TOTAL</b>	<b>865</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	

**Quadro 2.** Resumo dos principais artigos utilizados na revisão de literatura.

Autor/ano/título/revista	Objetivos	Tipo de Estudo	Resultados/Discussão
<b>As Fibras Elásticas</b>			
<p>Kielty CM, Sherratt MJ, Shuttleworth CA, 2002. Elastic Fibres Journal of Cell Science</p>	<p>Discutir como a complexidade molecular do sistema de fibras elásticas está sendo revelada pelo progresso em identificar interações entre moléculas microfibrilares e tropoelastina, pela análise ultraestrutural detalhada e por estudos em modelos animais.</p>	<p>Revisão narrativa</p>	<p>Fibras elásticas são moléculas grandes e complexas da matriz extracelular ainda surpreendentemente pouco entendidas. São designadas a manter sua atividade elástica durante toda a vida. Análise ultraestrutural mostrou que no tecido elástico há três tipos de fibras que correspondem a um gradiente de maturação com intensidade crescente de substância amorfa- a elastina. A identificação de receptores celulares, sinalizando respostas e fatores de crescimento é uma prioridade. Juntas, estas abordagens promoverão um novo nível de entendimento da biologia das fibras elásticas para novas estratégias de reparação de fibras e regeneração no envelhecimento e em doenças.</p>
<p>Kantaputra PN et.al, 2014. Cutis Laxa with Pulmonary Emphysema, Conjunctivochalasis, Nasolacrimal Duct Obstruction, Abnormal Hair, and a Novel FBLN5 Mutation American Journal of Medical Genetics</p>	<p>Descrever uma forma grave de cútis laxa autossômica recessiva tipo IA (<i>emphysema type</i>)</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>O paciente do estudo apresentava uma mutação no gene que codifica a fibulina 5, a qual tem papel crucial na formação da rede microfibrilar do tecido elástico.</p>

Autor/ano/título/revista	Objetivos	Tipo de Estudo	Resultados/Discussão
<b>Anetodermia Primária</b>			
<p>Jain N, Rathore BS, Bhardwaj A, Bansal R ,2013. Primary Anetoderma in a Young Male Involving Palms, Soles and the Scalp: Rarest of the Rare Indian Journal of Dermatology</p>	<p>Descrever um caso de anetodermia primária disseminada</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>Anetodermia primária é uma condição rara, com poucos casos descritos na literatura. A ocorrência de lesões disseminadas faz este caso ainda mais raro, uma vez que regiões plantares e palmares e escalpe costumam ser poupadas.</p>
<p>Yellamos O et.al ,2014. Primary Anetoderma Associated With Primary Sjögren Syndrome and Anticardiolipin Antibodies Actas Dermosifiliográficas</p>	<p>Descrever um caso de paciente com anetodermia primária associada com síndrome de Sjögren primária e presença de anticorpos anticardiolipina.</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>Os autores descrevem como o primeiro caso de anetodermia primária associada a síndrome de Sjögren e anticorpos anticardiolipina. A presença da síndrome concomitante com estes anticorpos, mesmo que em baixas titulações, suporta a ligação entre anetodermia primária e doenças autoimunes.</p>
<p>Velez MJ, Mesinkovska N, Bergfeld WF, 2015. Anetoderma arising in Reed syndrome: a case report and review of the literature Journal of Cutaneous Pathology</p>	<p>Descrever um caso de anetodermia em um paciente com síndrome de Reed</p>	<p>Relato de caso e revisão da literatura</p>	<p>Revisão da literatura não revelou uma associação entre anetodermia e síndrome de Reed ou casos similares reportados até a data do estudo. Embora este caso possa representar um achado ocasional, a provável ligação entre as duas patologias pode estar relacionada ao gene FH, cuja mutação promove o aumento do risco de desenvolvimento de leiomiomas cutâneos e uterinos, e à sinalização de proteínas na matriz extracelular, como TGF-Beta, o qual é conhecido por estimular a expressão de proteínas da matriz extracelular e inibir a degradação proteolítica dos componentes da matriz no leiomioma. Estudos em imunohistoquímica revelam falta de TGF – Beta na anetodermia.</p>

Autor/ano/título/revista	Objetivos	Tipo de Estudo	Resultados/Discussão
Ivanova II, et.al, 2015. Wilson's disease in association with anetoderma Clinical Journal of Gastroenterology	Descrever um caso de anetodermia primária desenvolvida após exposição à penicilamina em paciente com a forma hepática da doença de Wilson.	Relato de caso	Dois mecanismos podem ser descritos para relacionar a presença de anetodermia com doença de Wilson: efeito tóxico do depósito intracelular de cobre e defeito na atividade da LOX ( Lisil oxidase, enzima cobre-dependente responsável pela ligação cruzada de colágeno e elastina) na derme, São necessárias investigações futuras sobre a concentração de cobre intracelular e a detecção de LOX através de amostras de pele.
Gambichler T et. al, 2016. Fibulin Protein Expression in Mid-dermal Elastolysis and Anetoderma: A Study of 23 Cases Acta Dermato-Venereologica	Descrever a expressão de proteínas das fibulinas- 4 e 5 em pacientes com elastólise da derme média (MDE) e anetodermia (AN).	Caso- controle. Resultados avaliados de forma independente por 2 observadores.	Redução da expressão da fibulina- 4 na MDE e AN (p=0,001) comparado ao controle; mínima expressão de fibulina -5 na MDE (p=0,015) comparado ao controle e a AN. Dados suportam que não somente há uma hiperatividade elastolítica, mas também uma re-síntese alterada das fibras elásticas na MDE e AN.
<b>Achados Ultraestruturais da Anetodermia</b>			
Oikarinen AI, Palatsi R, Adomian GE, Oikarinen H, Clark JG, Uitto J;1983. Anetoderma: Biochemical and ultrastructural demonstration of an elastin defect in the skin of three patients J Am Acad Dermatol	Examinar amostras de pele de três pacientes com anetodermia, empregando técnicas de análise bioquímica e ultraestrutural.	Caso-controle	A MET mostrou diminuição das fibras elásticas da derme papilar na área de lesão e na área clinicamente sã. Porém, as fibras elásticas da derme reticular estavam alteradas na área de lesão, mas normais na área perilesional. Através de técnica de radioimunoensaio, constatou-se que a elastina estava diminuída nas três amostras de lesão e estava normal na pele perilesional, sugerindo que as mudanças ultraestruturais poderiam representar um primeiro estágio de desenvolvimento das lesões de anetodermia.

Autor/ano/título/revista	Objetivos	Tipo de Estudo	Resultados/Discussão
<b>Achados Ultraestruturais da Anetodermia</b>			
<p>Venencie PY, Winkelmann RK, Burton AM;1984. Ultrastructural Findings of Skin Lesions of Patients with Anetoderma Acta Dermato-Venerealógica</p>	<p>Descrever oito amostras de pele de lesões de cinco pacientes com anetodermia, com foco nos achados ultraestruturais.</p>	<p>Relato de Caso</p>	<p>Em todas as amostras (não caracterizadas como lesões primárias ou secundárias), as fibras elásticas estavam diminuídas, mais finas, irregulares, com relativa perda da substância amorfa e relativa conservação das microfibrilas. As fibras colágenas estavam normais e foram visualizadas células inflamatórias em significativa quantidade. O estudo sugere que anetodermia e cútis laxa adquirida são parte de um mesmo espectro de doenças elastolíticas</p>
<p>Zaki I, Scerri L, Nelson H; 1994. Primary Anetoderma: phagocytosis of elastic fibres by macrophages Clinical and Experimental Dermatology</p>	<p>Descever um caso de anetodermia primária analisada com microscopia eletrônica.</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>Microscopia eletrônica mostrou fibras elásticas fragmentadas e em menor quantidade sendo fagocitadas por macrófagos na pele com lesão. Achados suportam a hipótese de que a elastólise na anetodermia primária pode ser um resultado da fagocitose, defeito na síntese do tecido elástico e aumento de enzimas elastases por células inflamatórias ou por mecanismos autoimunes.</p>

## **6. METODOLOGIA**

### **6.1 Delineamento**

Estudo qualitativo de caso

### **6.2 Participante**

Paciente do sexo feminino, 37 anos, atendida no Ambulatório de Dermatologia de Encruzilhada do Sul-RS.

### **6.3 Procedimentos**

A amostra foi obtida através de biópsia incisional em fuso, com lâmina de bisturi. Para análise em microscopia óptica, utilizou-se coloração padrão em hematoxilina e eosina (HE) e coloração Weigert, especial para fibras elásticas. Para análise em microscopia eletrônica de transmissão e de varredura, as amostras foram preparadas por método de rotina com apoio técnico e estrutural da EMBRAPA-CPACT-Pelotas.

Uma amostra sanguínea foi coletada para investigação de alterações infecciosas e auto-ímmunes, tais como VDRL, HbSAg, anti-HCV, VHS, FAN, Ac anti-Ro, Ac anti-La, Ac anti DNA dupla hélice, Ac anticoagulante lúpico, Ac anticardiolipina, Ac anti-TPO, TSH, C3 e C4.

#### **6.4 Análise de Dados**

A análise foi feita a partir de extensa documentação fotográfica. A microscopia óptica foi realizada no Centro de Anatomia Patológica (CAP), localizado em Pelotas- RS. As microscopias de transmissão e de varredura foram analisadas no Centro de Microscopia Eletrônica do Sul (CEME-SUL), da Universidade Federal do Rio Grande (FURG).

#### **6.5 Aspectos Éticos**

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

##### **6.5.1 Riscos**

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

##### **6.5.2 Benefícios**

Esse estudo irá contribuir para que a afecção cutânea em questão seja discutida entre pesquisadores da área, elucidando aspectos tridimensionais ainda não documentados na literatura, o que irá promover melhor entendimento da doença.

## 6.6 Cronograma

Atividades	04 *	05	06	07	08	09	10	11	12
Atendimento da paciente	X								
Elaboração e entrega TCLE	X								
Solicitação de exames	X								
Revisão da literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Elaboração do projeto	X	X	X	X	X	X	X		
Análise microscopia óptica							X	X	
Análise microscopia eletrônica de transmissão							X	X	
Análise microscopia eletrônica de varredura							X	X	
Qualificação							X		
Defesa da dissertação									X

\*04 corresponde ao mês de Abril/2016

## 6.7 Orçamento

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

## 7. REFERÊNCIAS

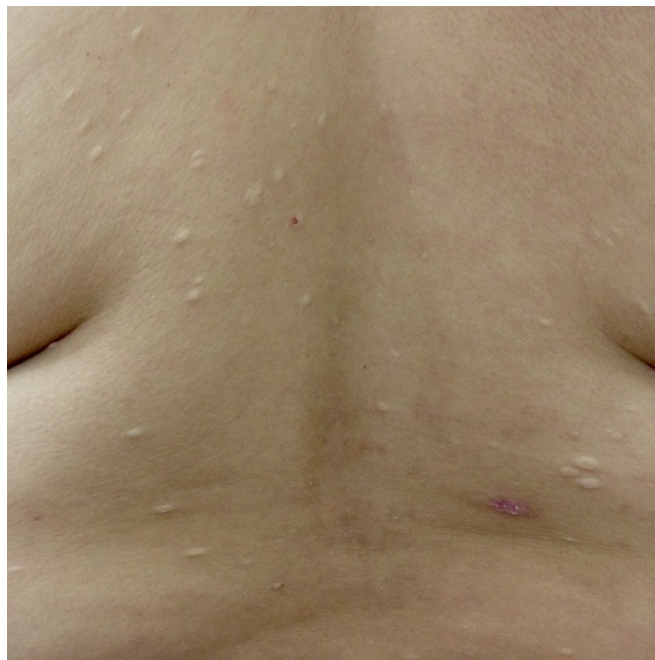
1. Maffeis L, Pagni L, Pietrasanta C, et al. Iatrogenic anetoderma of prematurity: a case report and review of the literature . *Case Rep Dermatol Med*. 2014; 2014:1-4.
2. Kang HS, Paek JO, Lee MW, Yu HJ, Kim JS. Anetoderma developing in generalized granuloma annulare in an infant. *Ann Dermatol*. 2014; 26(2): 283-285.
3. Gambichler T, Reininghaus L, Skrygan M, et al. Fibulin protein expression in mid-dermal elastolysis and anetoderma: a study of 23 cases. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 708–710.
4. Hunt R, Chu J, Patel R, Sanchez M. Circumscribed lenticular anetoderma in an HIV-infected man with a history of syphilis and lichen planus. *Dermatol Online J*.2011; 17 (10):2. <http://escholarship.org/uc/item/7b97g7bc>. Accessed June 20, 2016.
5. Zaki I, Scerri L, Nelson H. Primary anetoderma: phagocytosis of elastic fibres by macrophages.*Clin Exp Dermatol*. 1994; 19(5): 388-390.
6. Ivanova II, Kotzev IA, Atanassova MV, et al. Wilson’s disease in association with anetoderma. *Clin J Gastroenterol*. 2015; 8(1):52–56.
7. Wang K, Ross NA, Saedi N. Anetoderma treated with combined 595-nm pulsed-dye laser and 1550-nm non-ablative fractionated laser [published online July 3,2015]. *J Cosmet Laser Ther*. 2015. doi:10.3109/14764172.2015.1039039.
8. Tamaro A, Narcisi A, Abruzzese C,et al. Unusual case of linear anetoderma in children. *J Dermatol*. 2014; 40:1-2.
9. Jain N, Rathore BS, Bhardwaj A, Bansal R. Primary Anetoderma in a Young Male Involving Palms, Soles and the Scalp: Rarest of the Rare. *Indian J Dermatol*. 2015; 60(2): 215.
10. Schmelzer CEH, Jung MC, Wohlrab J, Neubert RHH, Heinz A. Does human leukocyte elastase degrade intact skin elastin? *FEBS J*.2012; 279: 4191–4200.
11. Venencie PY, Winkelmann RK, Burton AM. Ultrastructural findings in the skin lesions of patients with anetoderma. *Acta Derm Venereol*. 1984; 64:112-120.
12. Kielty CM, Sherratt MJ, Shuttleworth CA. Elastic fibres. *J Cell Sci*.2002;115(14): 2817-2828 .
13. Ramos HLV, Simões MJ, Pontes PAL, et al. Immunohistochemistry as a method to study elastic fibers of human vocal fold. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005; 71(4): 486-491.

14. Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 802 (pt 3): 31-47.
15. Kantaputra PN, Kaewgahya M, Wiwatwongwana A, et al. Cutis Laxa with pulmonary emphysema, conjunctivochalasis, nasolacrimal duct obstruction, abnormal hair, and a novel FBLN5 mutation. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A: 2370–2377.
16. Velez MJ, Mesinkovska N, Bergfeld WF. Anetoderma arising in reed syndrome: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2015; 42: 765–768.
17. Uchiyama A, Motegi S, Okada E, et al. Cutaneous marginal zone B-cell lymphoma involving into anetoderma: a role of matrix metalloproteinases? *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 499–500.
18. Lee SM, Kim YJ, Chang SE. Pinhole carbon dioxide laser treatment of secondary anetoderma associated with juvenile xanthogranuloma. *Dermatol Surg* 2012;1–3.
19. Oikarinen AI, Palatsi R, Adomian GE, Oikarinen H, Clark JG, Uitto J. Anetoderma: biochemical and ultrastructural demonstration of an elastin defect in the skin of three patients. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11(1): 64-72.

## 8. RESULTADOS

### 8.1 História e Imagens Clínicas

A paciente participante do estudo, previamente hígida, apresentava história de há 4 anos aparecimento de pápulas e placas normocrômicas, circunscritas, com aumento progressivo em número e em tamanho, localizadas em tronco, membros superiores e inferiores, assintomáticas. As lesões mais antigas apresentavam formato oval e superfície atrófica, com aspecto herniado evidente à palpação. Referia que as lesões surgiam espontaneamente, sem qualquer sintoma ou processo inflamatório prévio. Negava história familiar. Dos exames laboratoriais solicitados, apenas FAN mostrou-se alterado, com titulação 1:160 e padrão nuclear homogêneo.



**Figura 1.** Múltiplas pápulas e placas normocrômicas em dorso.



**Figura 2:** Lesões com diferentes graus de atrofia. Lesão mais antiga em membro sup. direito ,flácida, correspondendo à herniação do tecido subcutâneo.



**Figura 3.** Detalhe de pápulas e placas normocrômicas com superfície enrugada, lembrando o aspecto de 'casca de laranja'.

## 8.2 Aspectos Microscópicos

A microscopia óptica mostrou com coloração de hematoxilina e eosina uma epiderme sem alterações significativas e discreta desorganização dos feixes colágenos em maior aumento. Com a coloração para fibras elásticas (Weigert) observou-se diminuição e fragmentação das fibras elásticas. Não havia infiltrado inflamatório na derme.

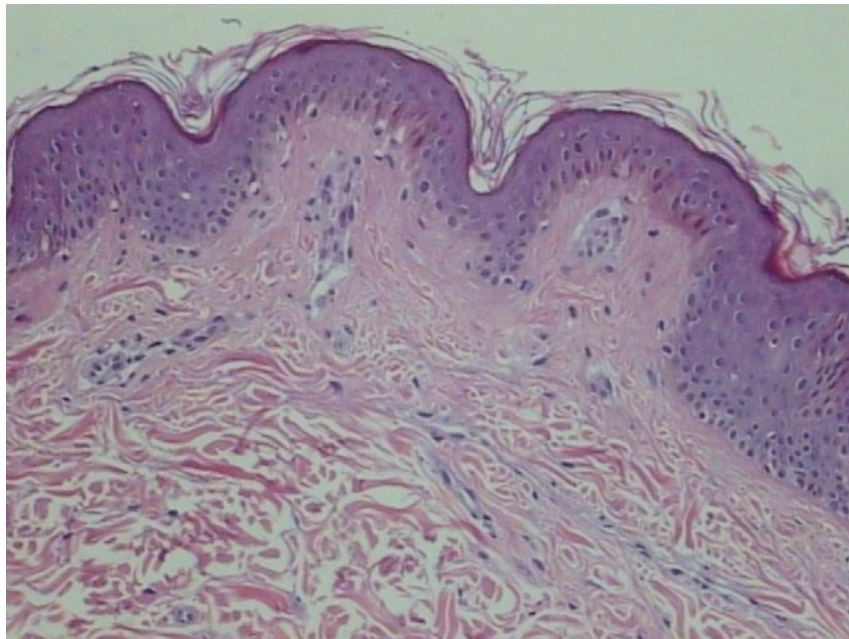
Com a mesma coloração em grandes aumentos, foi possível visualizar a fragmentação do tecido elástico dérmico. Na papila dérmica, as fibras oxitalânicas estavam diminuídas ou ausentes.

Com a MET, identificou-se a alteração das fibras elásticas, as quais demonstraram fragmentação e degeneração granular. Em grandes aumentos, fragmentos semelhantes aos vistos com a microscopia óptica foram identificados. As fibras colágenas não apresentaram alteração de sua estrutura.

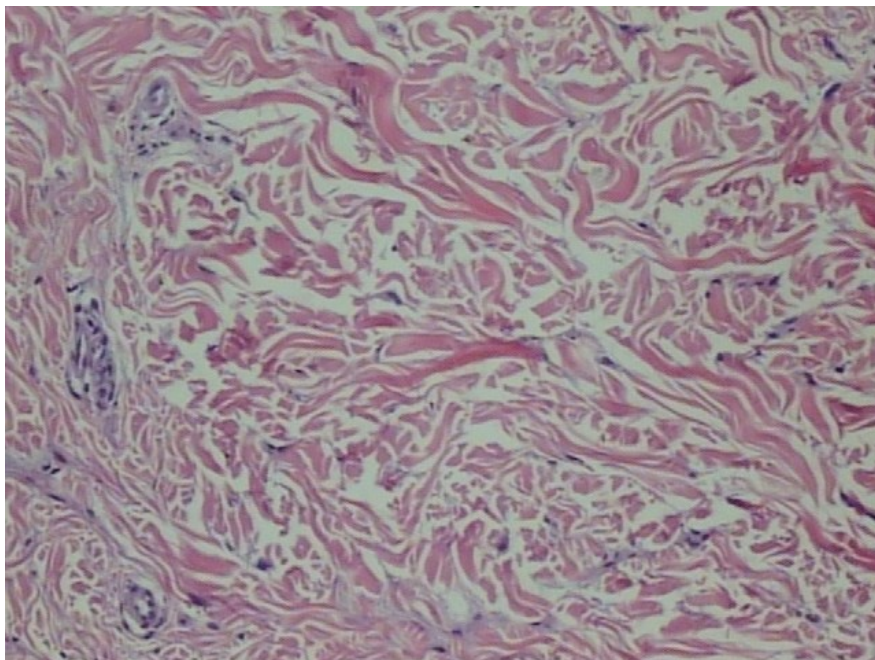
O exame da derme com a MEV também identificou alteração das fibras elásticas, as quais apresentavam superfície irregular e fendas. Em alguns campos houve intensa degradação das fibras elásticas com fragmentos menores ao redor, semelhante aos achados com a microscopia óptica e com a MET.

Esses achados estão documentados nas fotos a seguir.

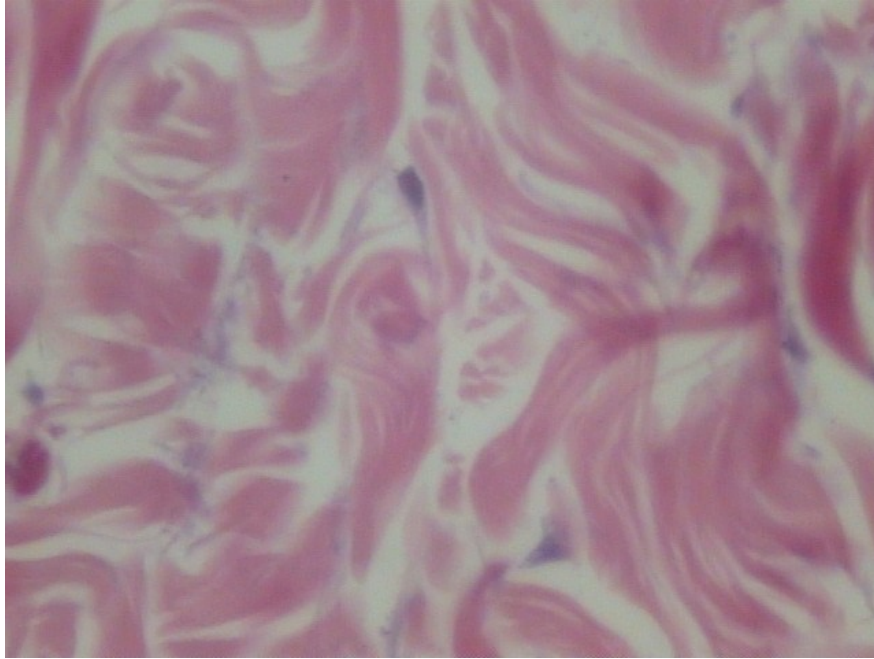
### 8.2.1. Exame Histopatológico. Coloração em Hematoxilina- Eosina.



**Figura 4** . Microscopia óptica. HE. Epiderme sem alterações significativas (x150).

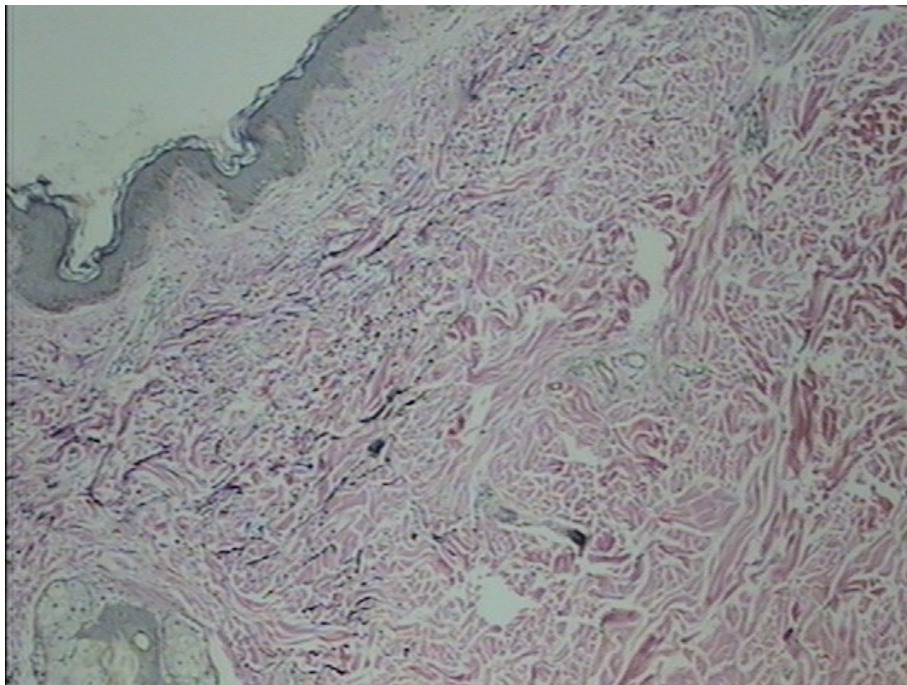


**Figura 5**. Microscopia óptica. HE. Derme com discreta desorganização dos feixes colágenos (x150).

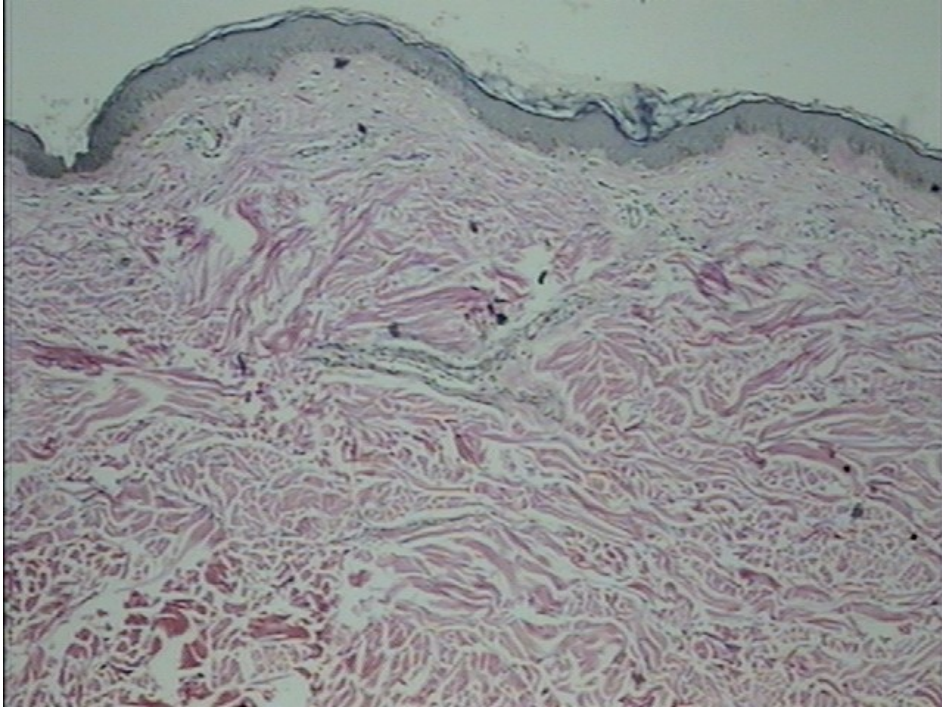


**Figura 6** . Microscopia óptica. HE. Detalhe da derme com feixes sem a distribuição paralela típica (x400).

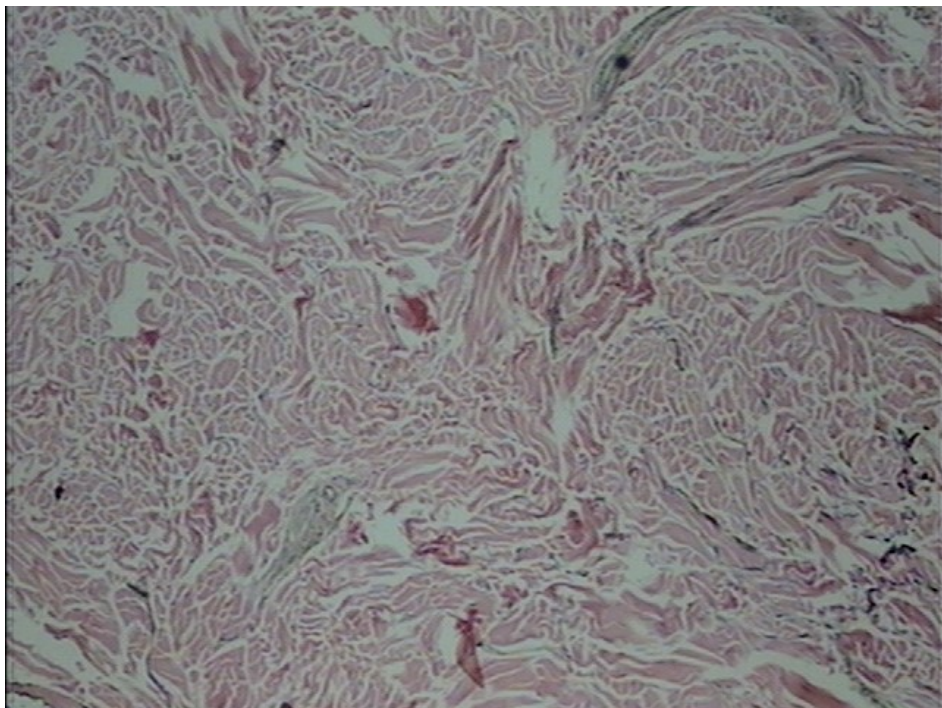
### 8.2.2 Exame Histopatológico. Coloração Weigert.



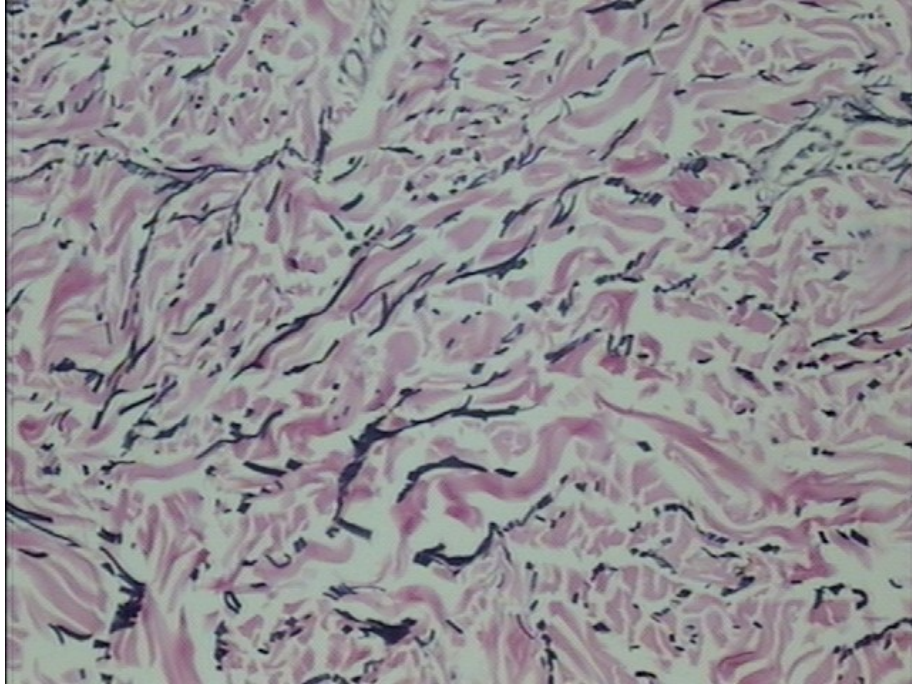
**Figura 7** . Microscopia óptica. Weigert. Pequeno aumento, demonstrando diminuição do tecido elástico no canto inferior direito (x40).



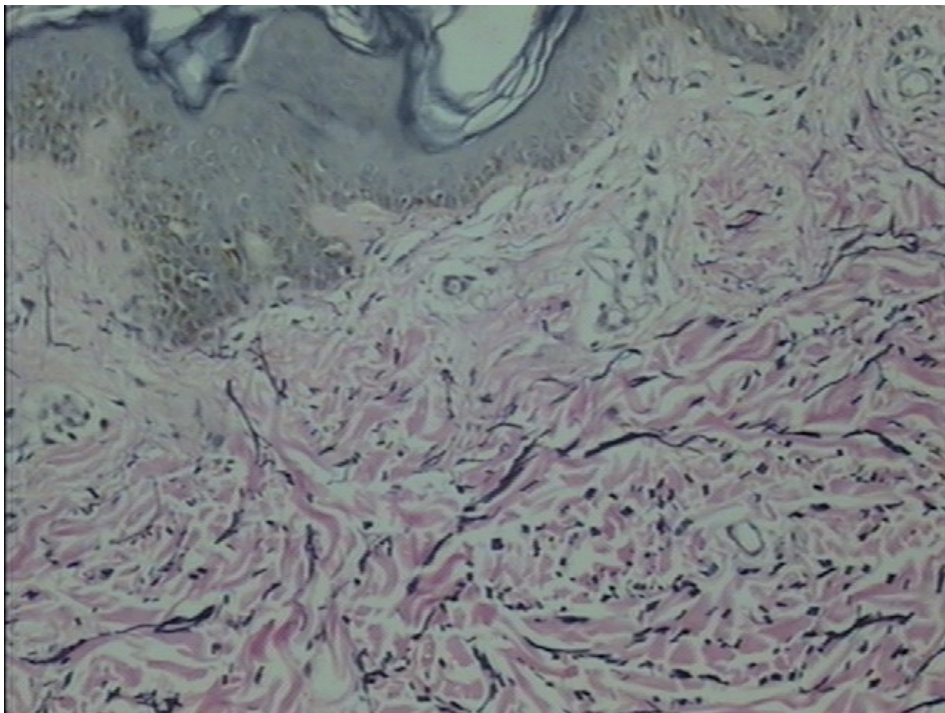
**Figura 8 .** Microscopia óptica. Weigert. Pequeno aumento, demonstrando diminuição difusa do tecido elástico na derme média(x40).



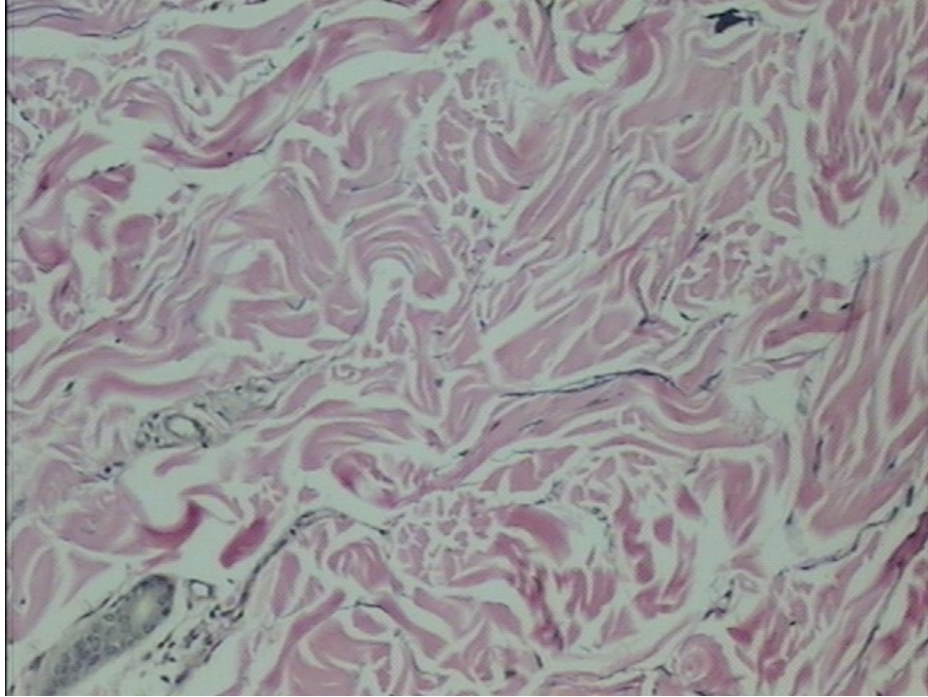
**Figura 9 .** Microscopia óptica. Weigert. Pequeno aumento, demonstrando diminuição do tecido na derme profunda (x40).



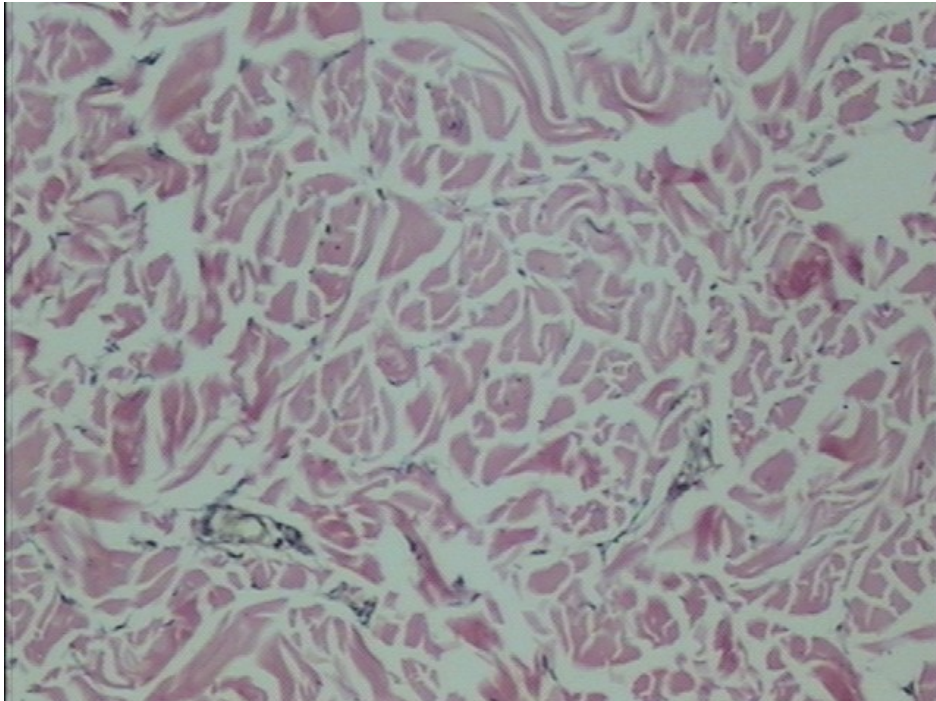
**Figura 10** . Microscopia óptica. Weigert. Médio aumento, demonstrando fragmentação das fibras elásticas na derme profunda (x150).



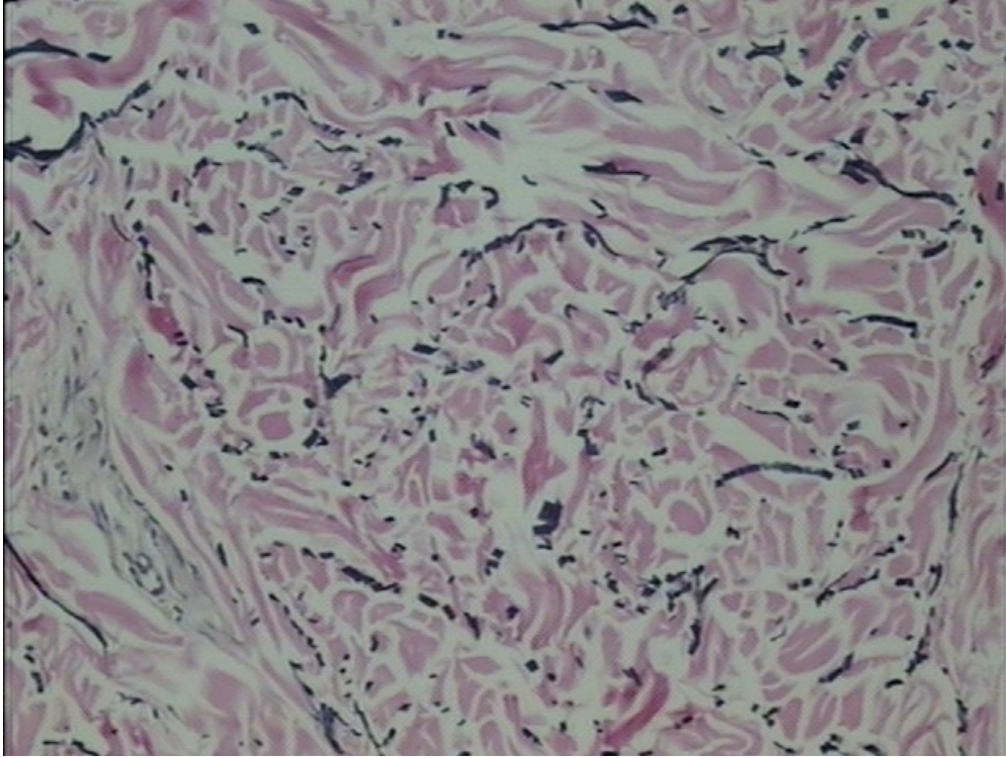
**Figura 11** . Microscopia óptica. Weigert. Médio aumento, demonstrando fragmentação das fibras elásticas na derme média (x150).



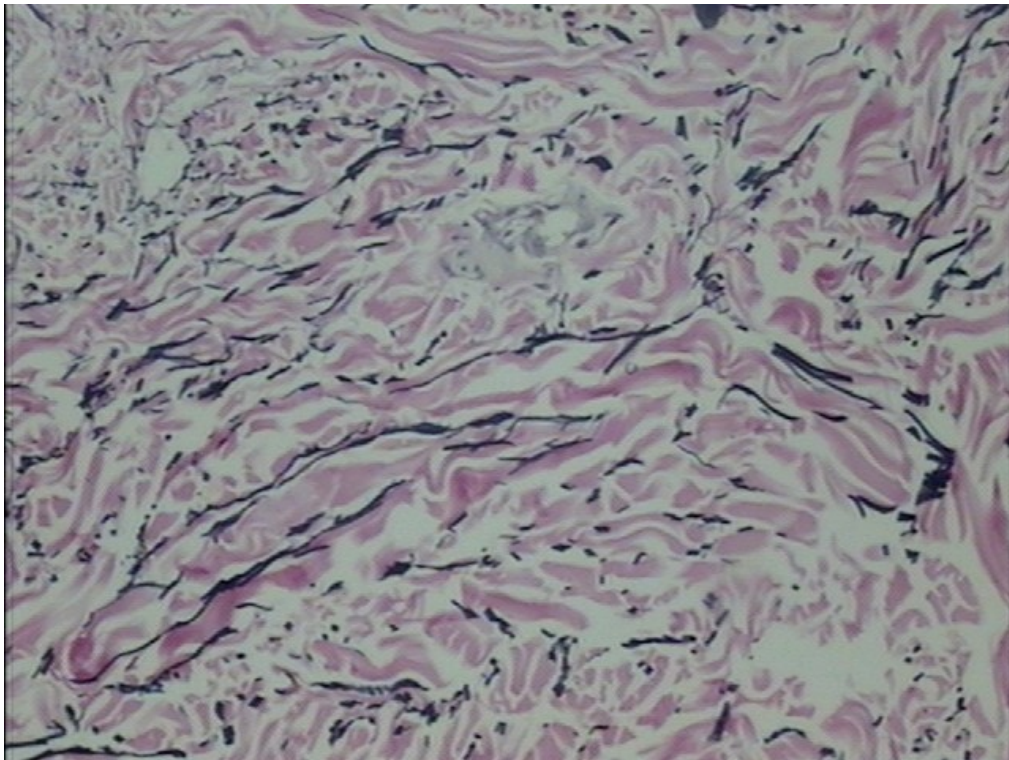
**Figura 12** . Microscopia óptica. Weigert. Médio aumento, demonstrando desaparecimento quase que completo das fibras elásticas na derme média (x150).



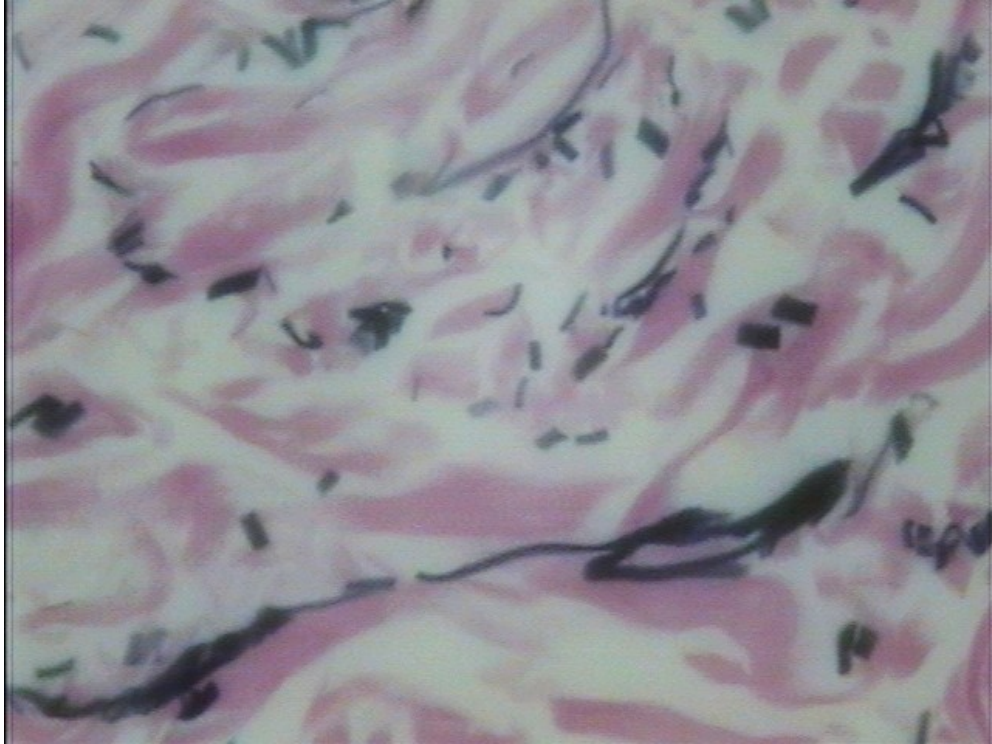
**Figura 13** . Microscopia óptica. Weigert. Médio aumento, demonstrando desaparecimento quase que completo das fibras elásticas na derme média (x150).



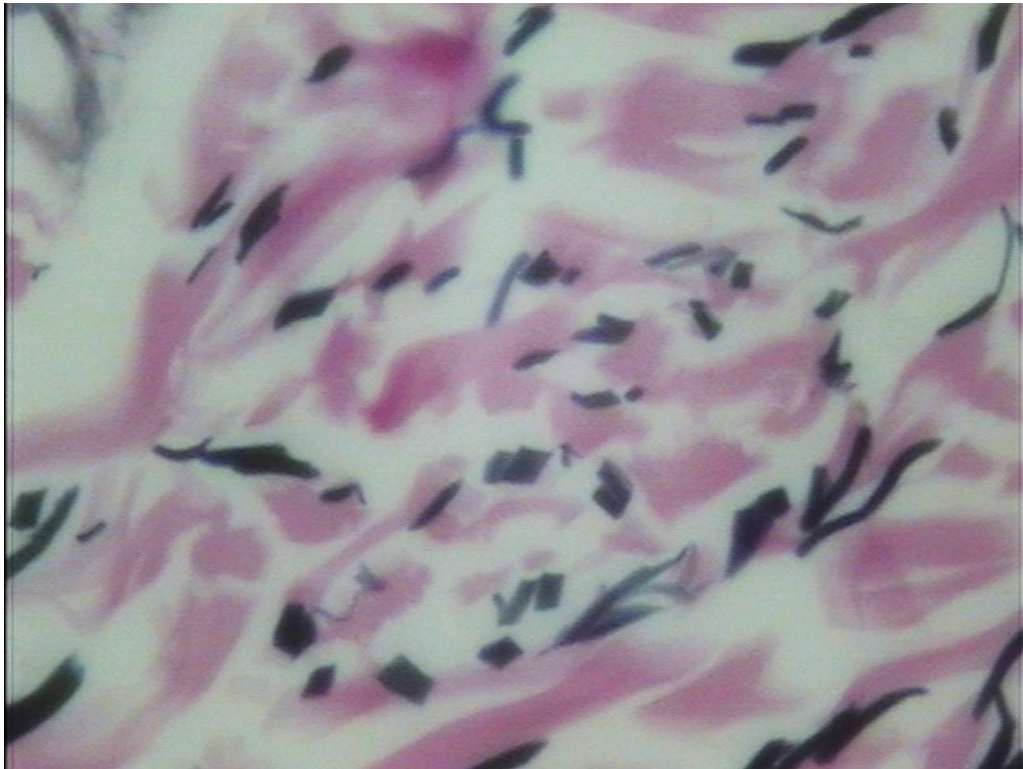
**Figura 14** . Microscopia óptica. Weigert. Médio aumento, demonstrando fragmentação das fibras elásticas na derme média (x150).



**Figura 15** . Microscopia óptica. Weigert. Médio aumento, demonstrando fragmentação das fibras elásticas na derme média (x150).



**Figura 16 .** Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, demonstrando fragmentação das fibras elásticas na derme média (x400).



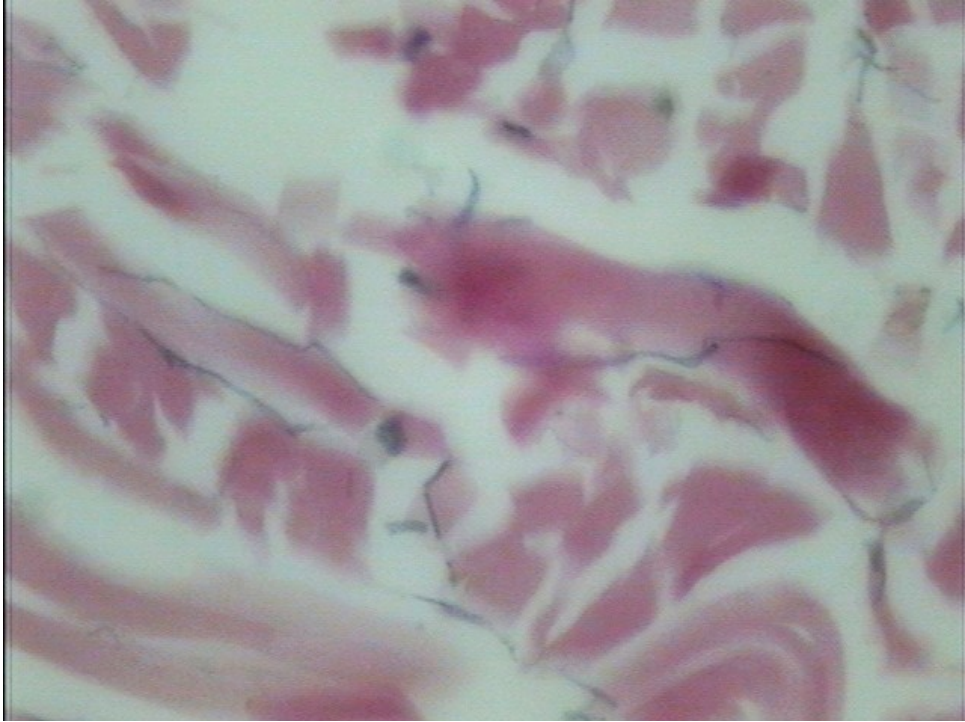
**Figura 17 .** Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe da fragmentação das fibras elásticas na derme média (x400).



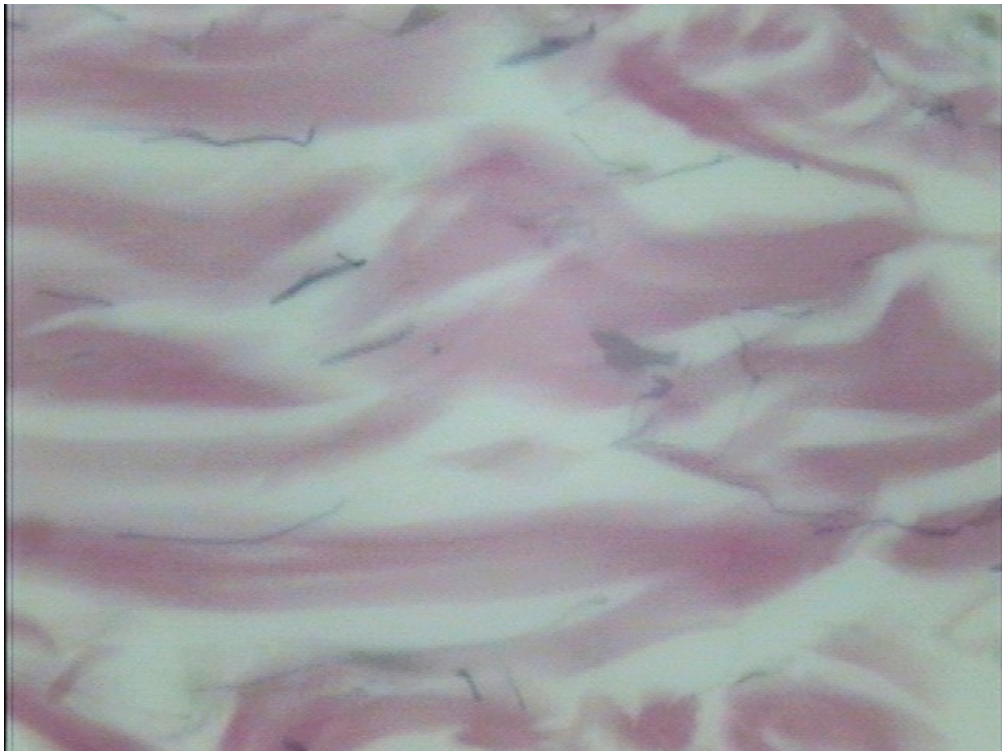
**Figura 18.** Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com fragmentação das fibras elásticas na derme média (x400).



**Figura 19.** Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe da fragmentação das fibras elásticas na derme média, demonstrando aspecto espiralado (x400).



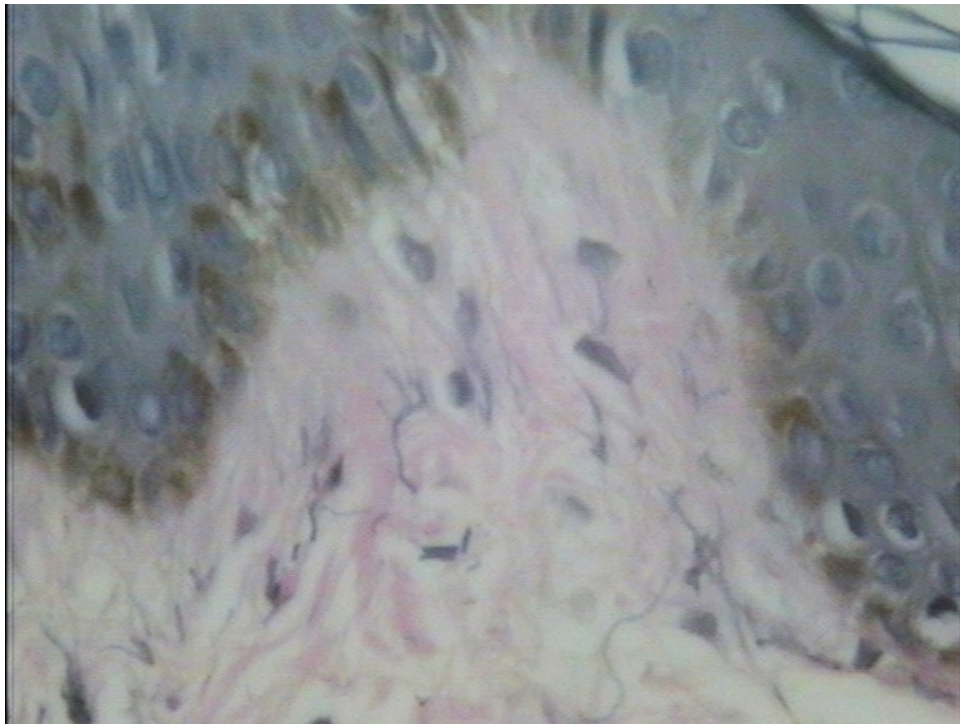
**Figura 20** . Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe diminuição das fibras elásticas na derme média (x400).



**Figura 21** . Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe diminuição importante das fibras elásticas na derme média (x400).



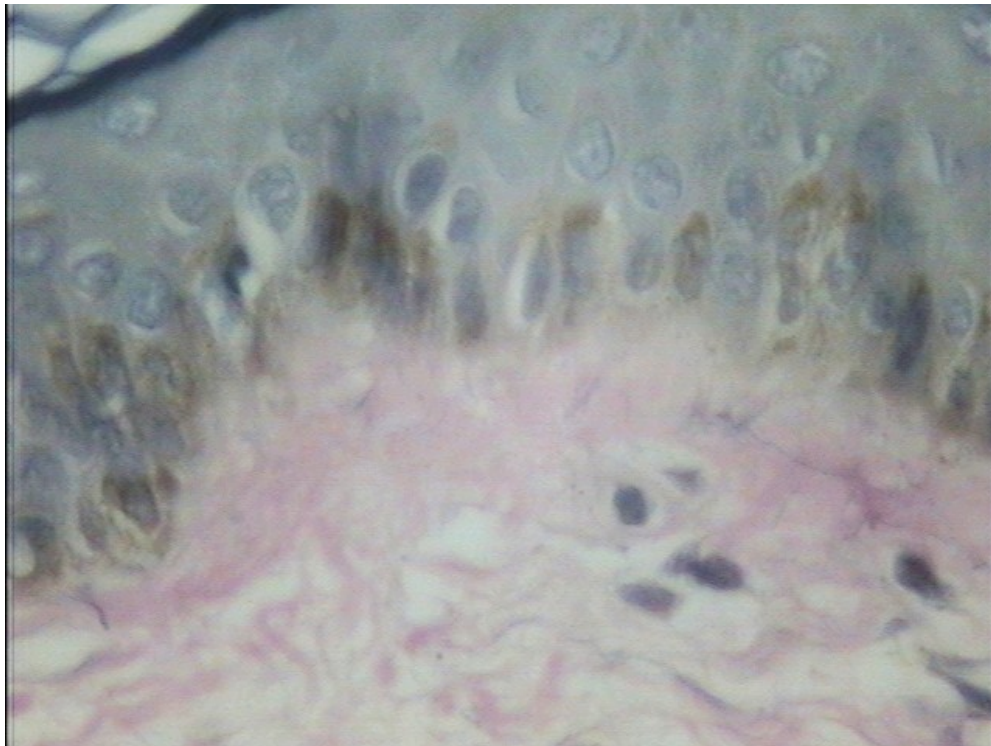
**Figura 22** . Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe da derme papilar, com leve diminuição das fibras oxitalânicas (x400).



**Figura 23** . Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe da derme papilar, com diminuição das fibras oxitalânicas (x400).

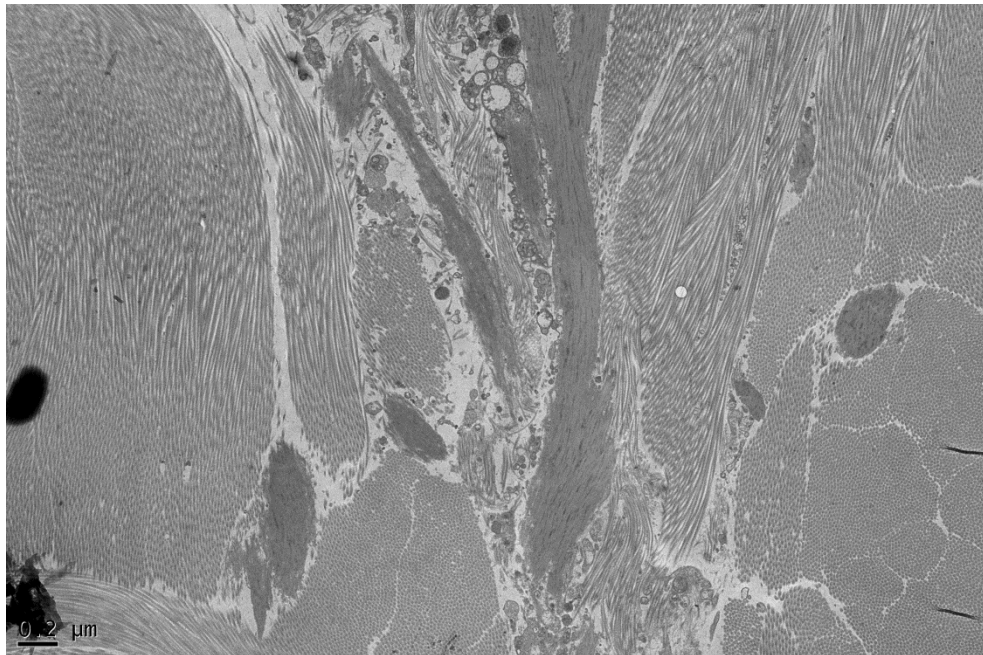


**Figura 24** . Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe da derme papilar, com diminuição das fibras oxitalânicas (x400).

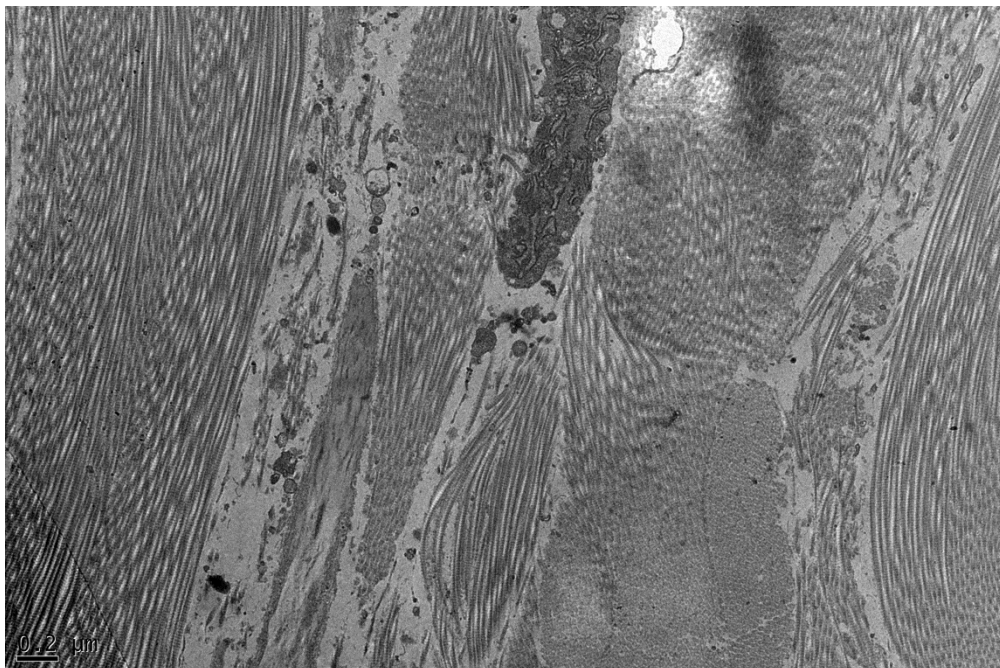


**Figura 25** . Microscopia óptica. Weigert. Grande aumento, com detalhe da derme papilar, com ausênciadas fibras oxitalânicas (x400).

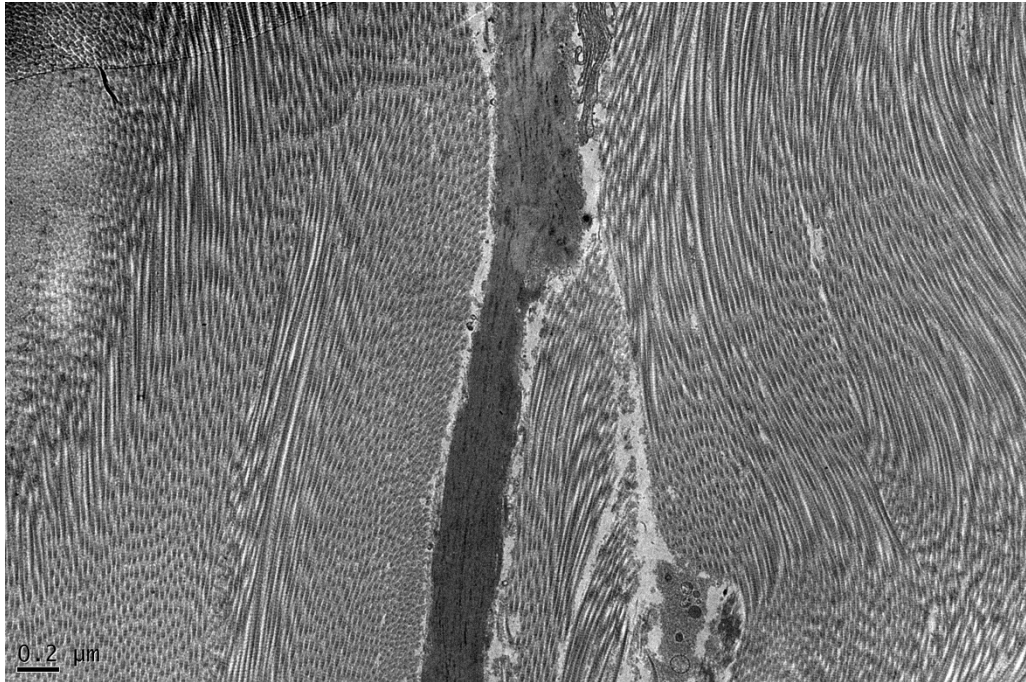
### 8.2.3 Microscopia Eletrônica de Transmissão



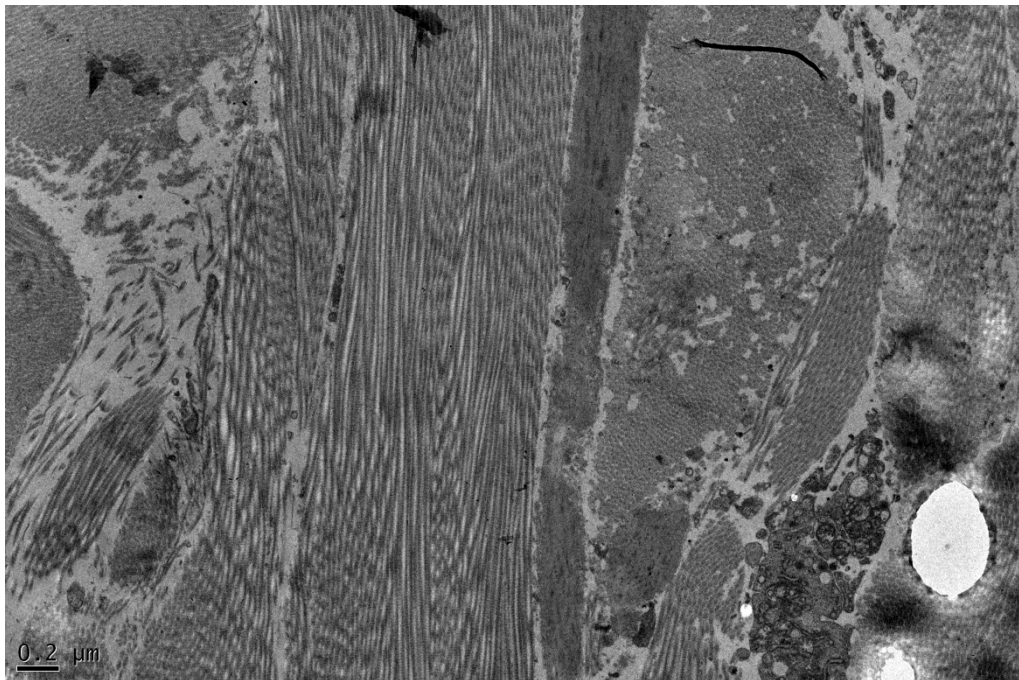
**Figura 26.** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, demonstrando fibras elásticas no centro, circundadas por feixes colágenos (x5.000).



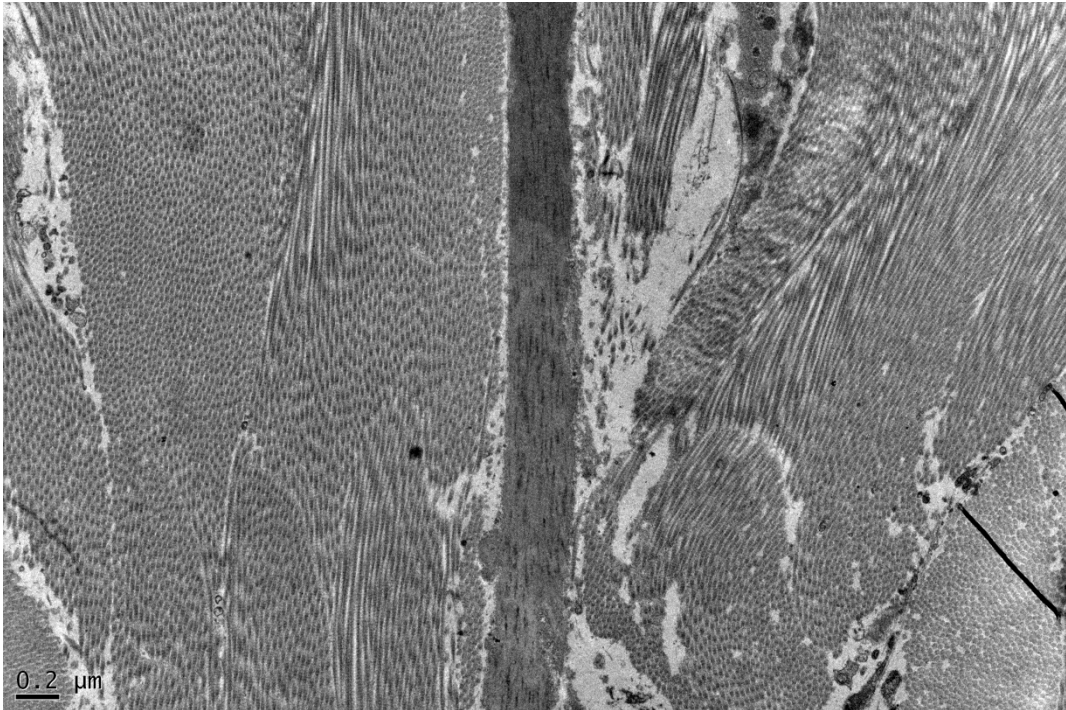
**Figura 27.** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, demonstrando uma fibras elástica no centro, circundadas por feixes colágenos (x8.000).



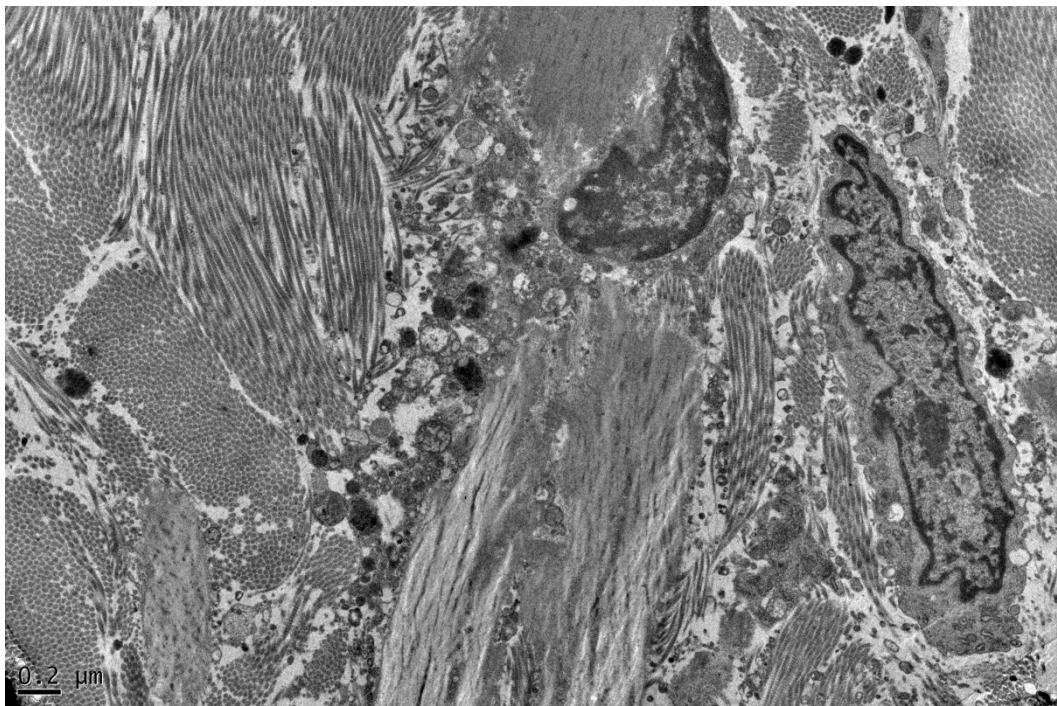
**Figura 28 .** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, demonstrando uma fibras elástica no centro, circundadas por feixes colágenos (x8.000).



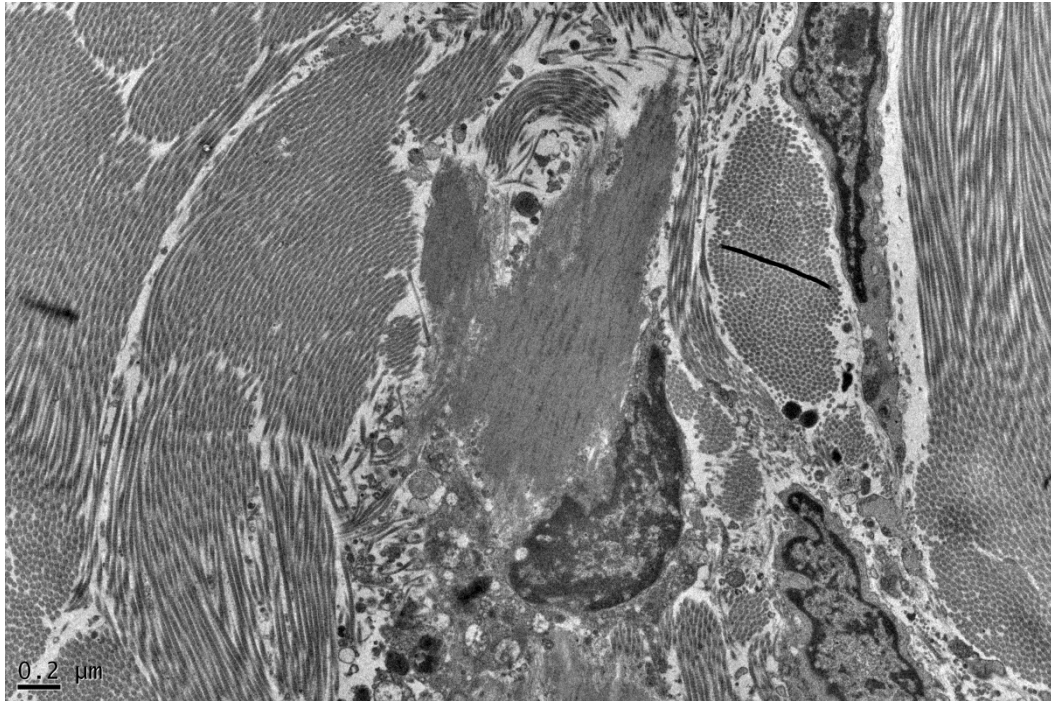
**Figura 29.** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, demonstrando uma fibras elástica no centro, com degeneração granular e presença de produtos dessa degradação (x8.000).



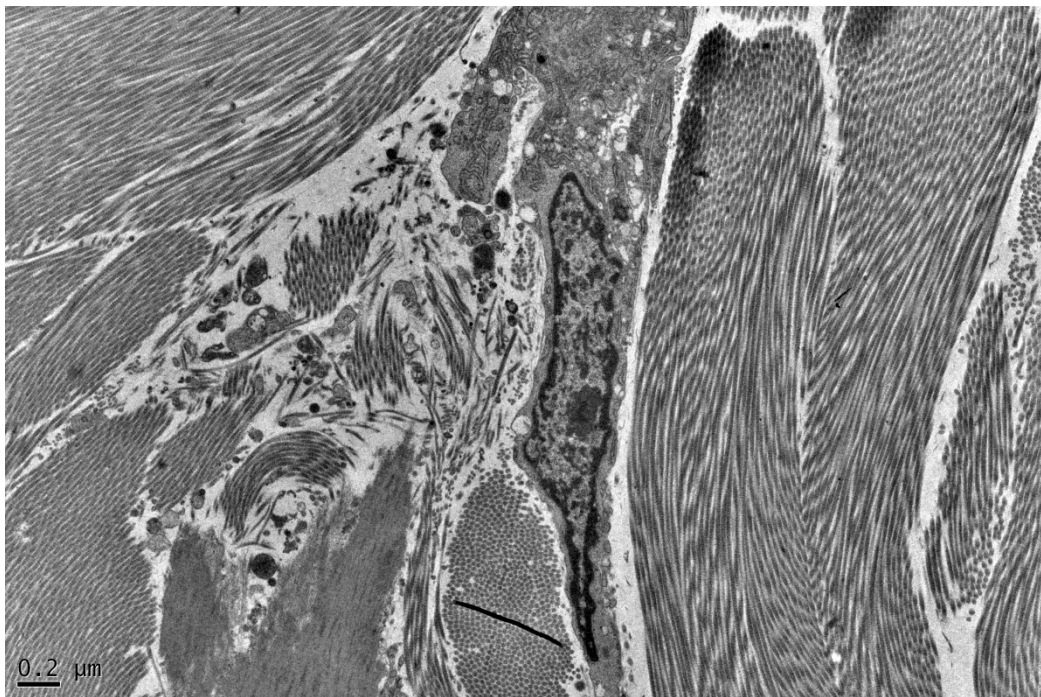
**Figura 30 .** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, demonstrando uma fibras elástica no centro, com detalhe da degeneração granular (x8.000).



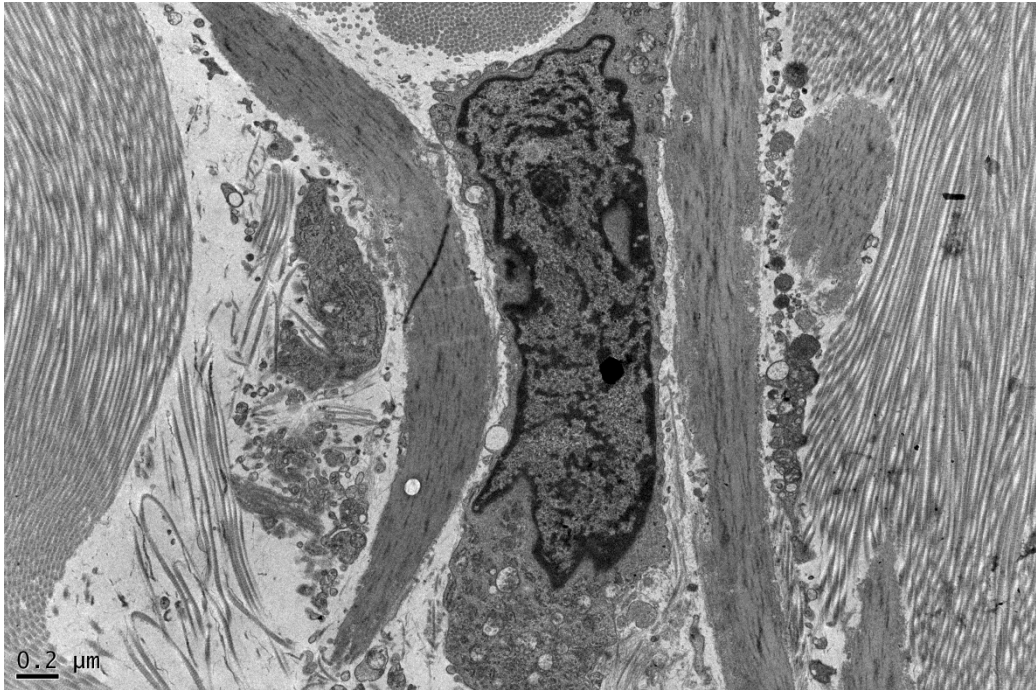
**Figura 31.** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, demonstrando fibras elástica com importante degeneração granular, produtos da degradação e células adjacentes , macrófagos (?) (x8.000).



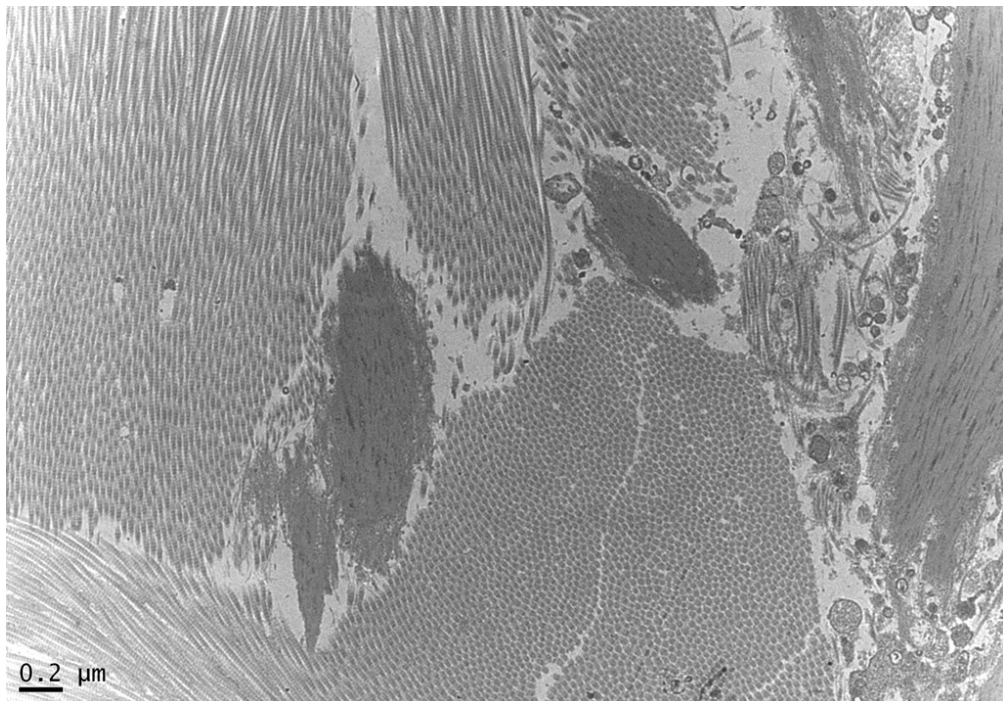
**Figura 32 .** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, campo acima da foto anterior, demonstrando a degeneração do tecido elástico com presença de células (x8.000).



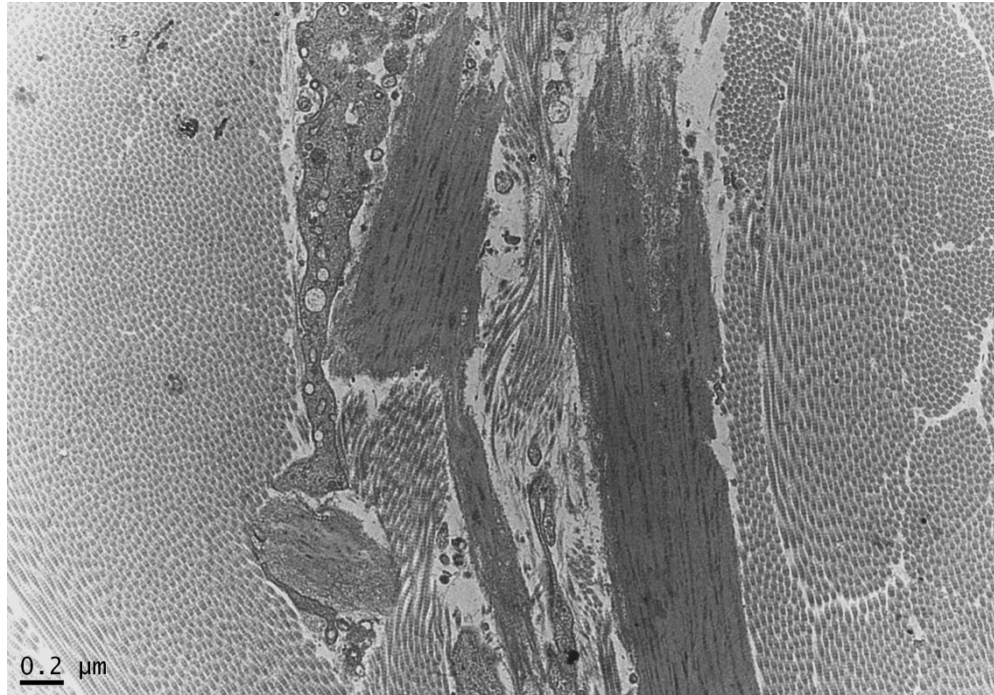
**Figura 33 .** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, achado semelhante ao anterior, com fibra degenerada no canto inferior esquerdo e célula contígua. (x8.000).



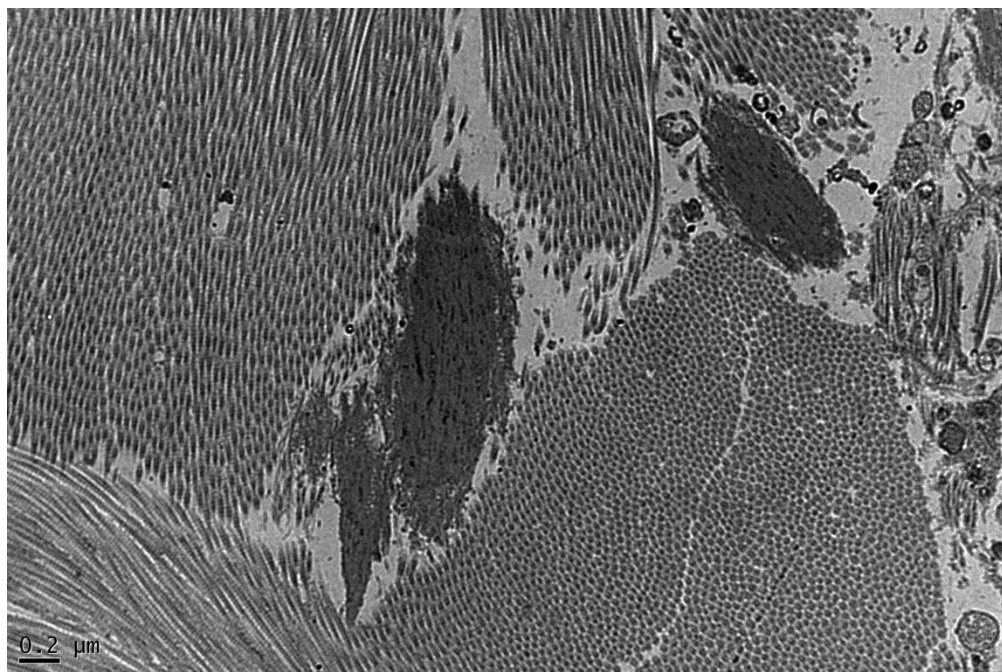
**Figura 34** . Microscopia Eletrônica de Transmissão. Pequeno aumento da derme média, achado semelhante, com duas fibras degeneradas no centro e célula contígua. (x8.000).



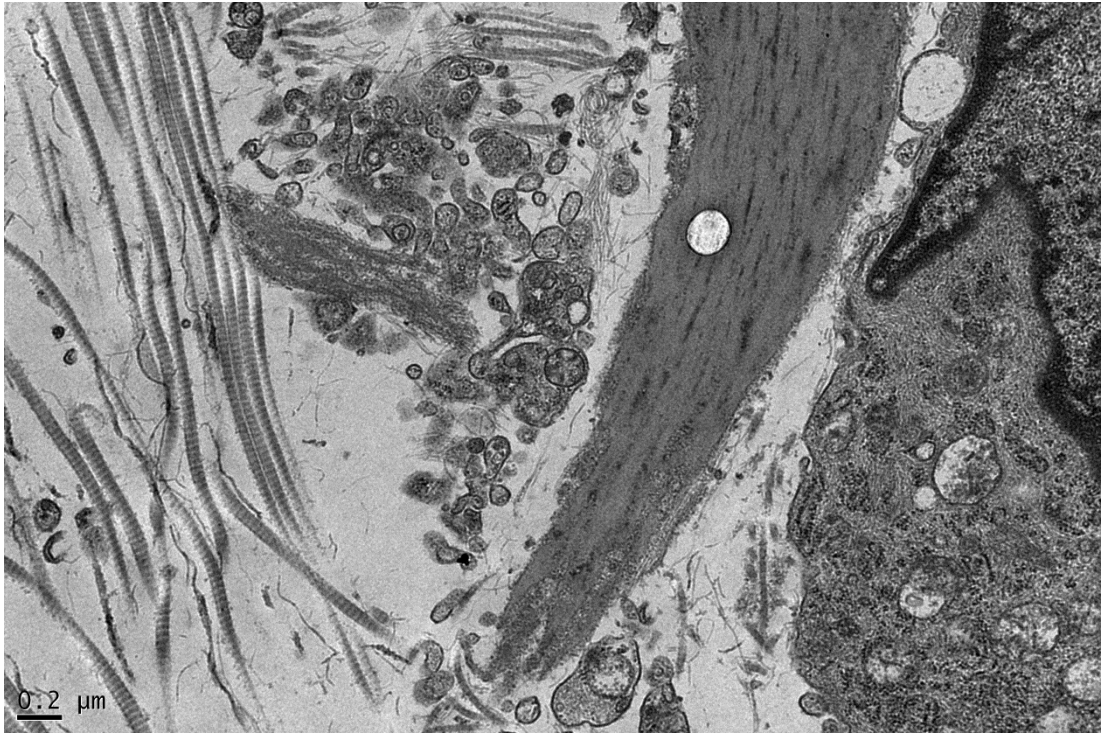
**Figura 35** . Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, demonstrando a degeneração das fibras elásticas, cuja superfície fica granular. (x10.000).



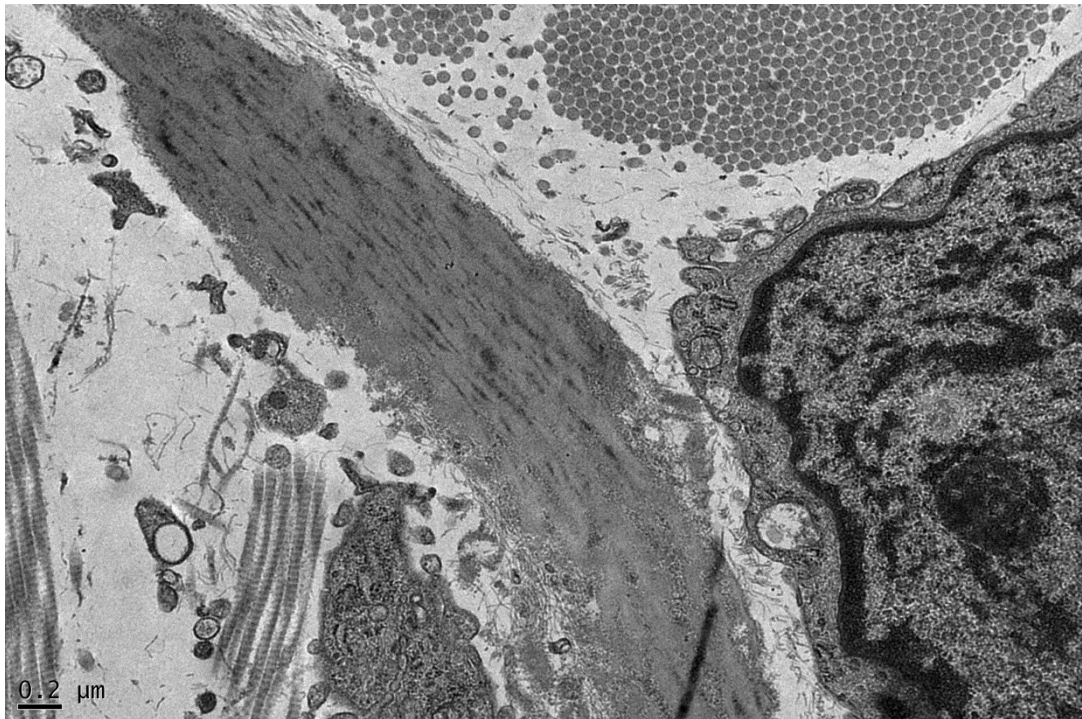
**Figura 36.** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, demonstrando a degeneração e fragmentação das fibras elásticas. (x10.000).



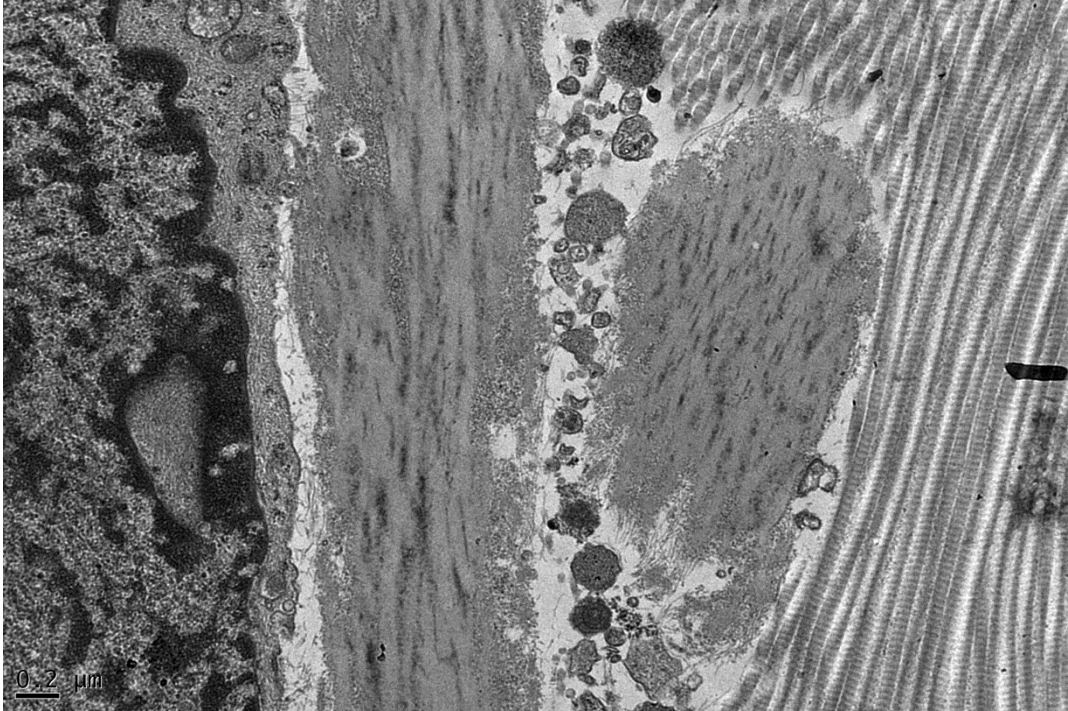
**Figura 37.** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, demonstrando fragmentos de fibra elástica. (x12.000).



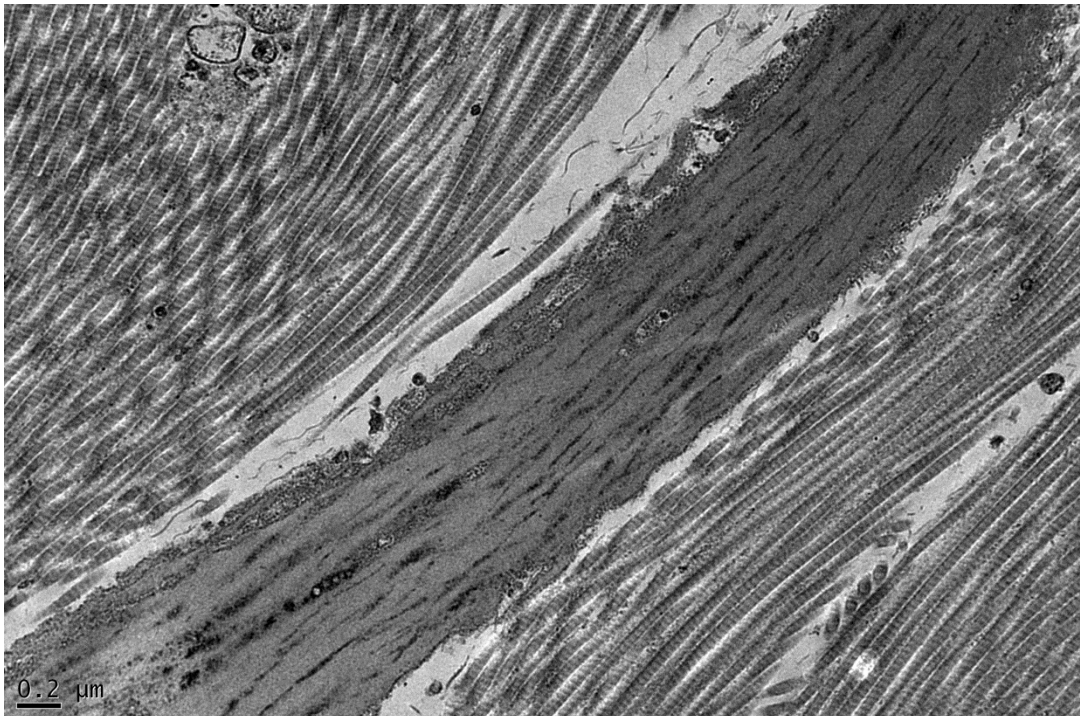
**Figura 38.** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com detalhe da degeneração de fibra elástica. (x 20.000).



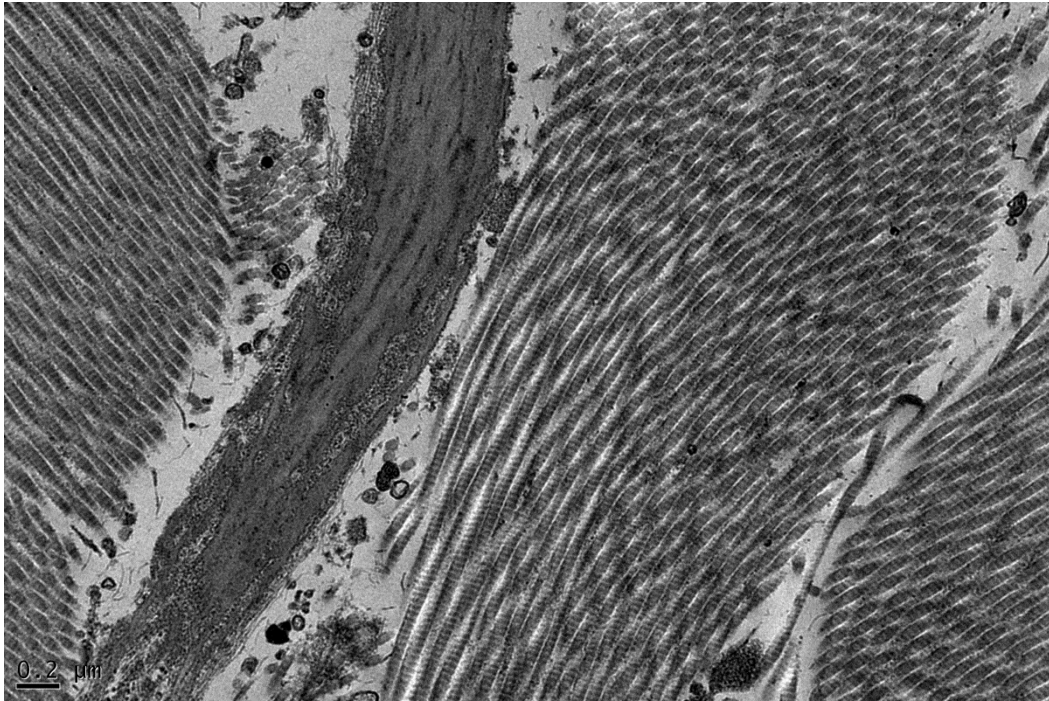
**Figura 39.** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com outro detalhe da degeneração de fibra elástica. (x 20.000).



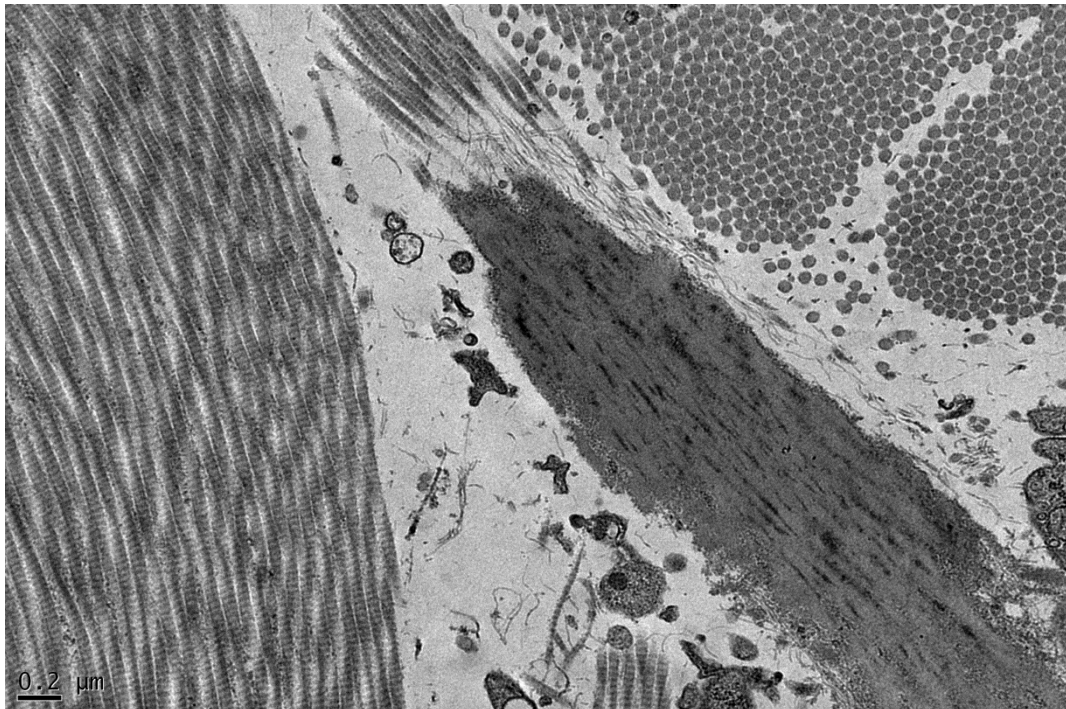
**Figura 40 .** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com duas fibras elásticas com granulação da superfície. (x 20.000).



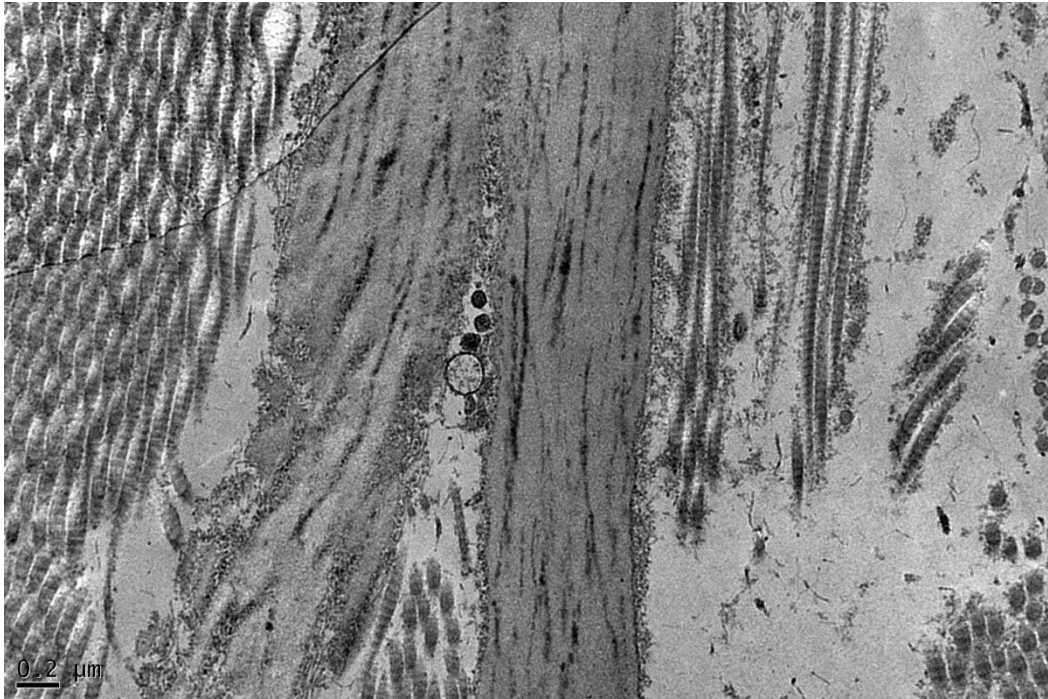
**Figura 41** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com fibra elástica ostrando granulação ao longo da sua superfície. (x 20.000).



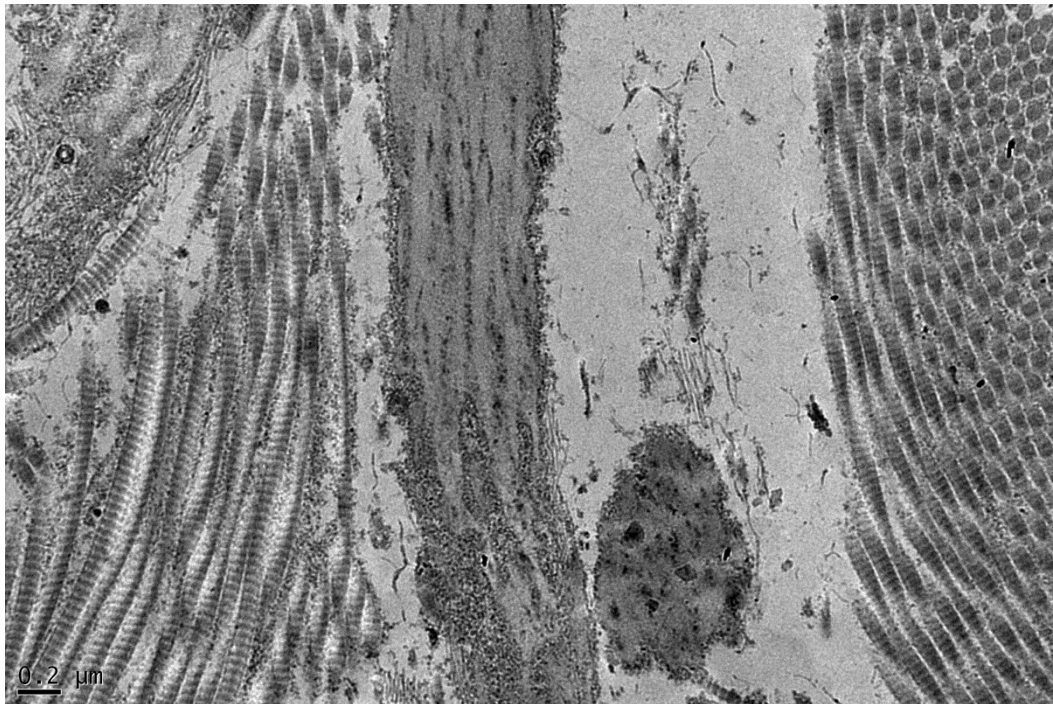
**Figura 42** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com fibra elástica mostrando granulação importante de sua extremidade. (x 20.000).



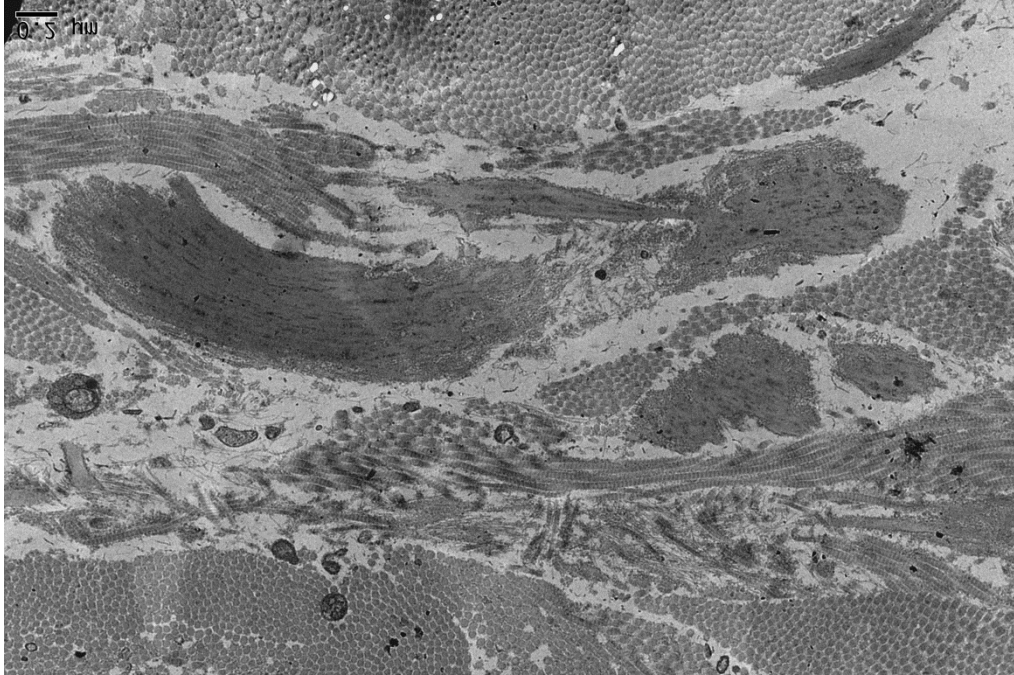
**Figura 43.**Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média,com outra fibra elástica mostrando granulação importante de sua extremidade. (x 20.000).



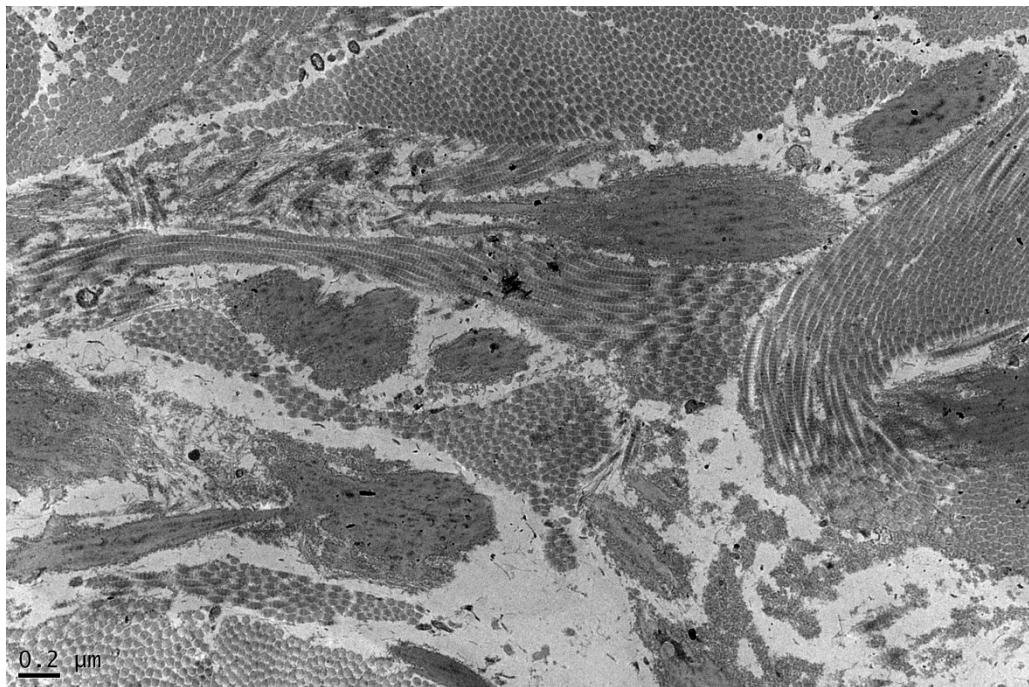
**Figura 44 .** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com detalhe de fibra elástica mostrando degeneração evoluindo para sulco transversal. (x 25.000).



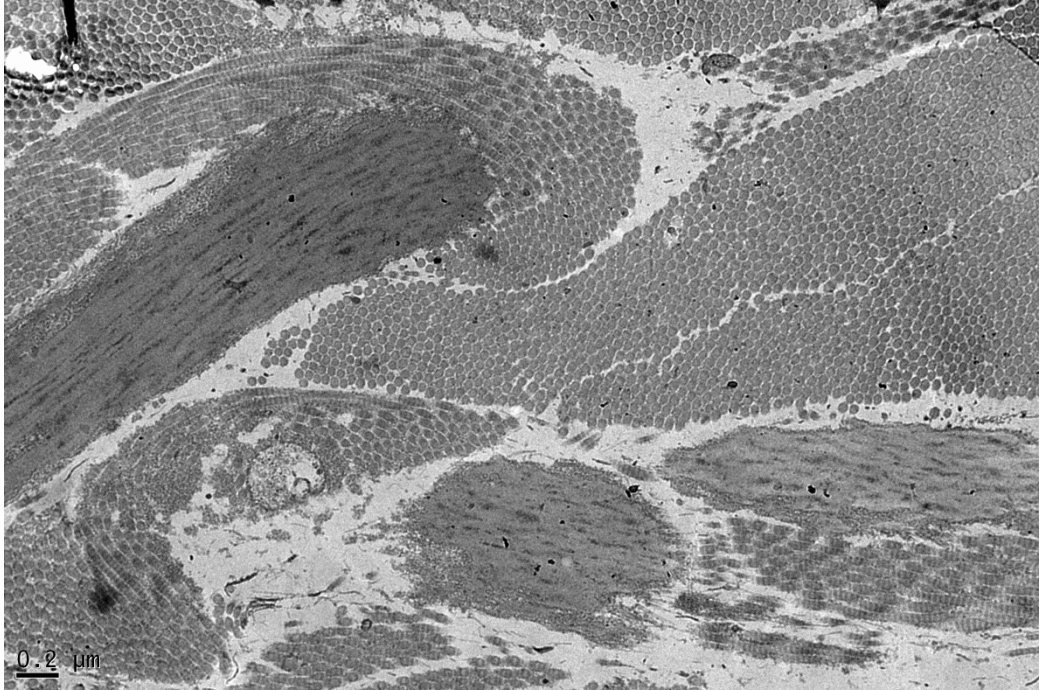
**Figura 45.** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com detalhe de fibra elástica mostrando degeneração com pequeno fragmento adjacente. (x 25.000).



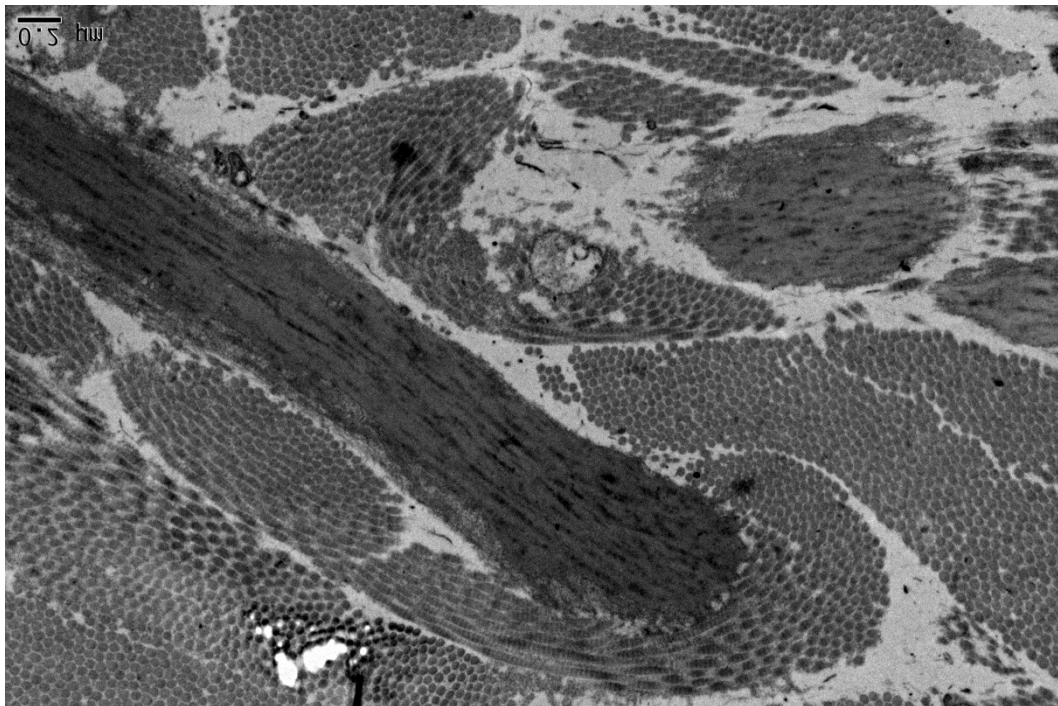
**Figura 46.** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com detalhe de fragmentos de fibra elástica. (x 12.000).



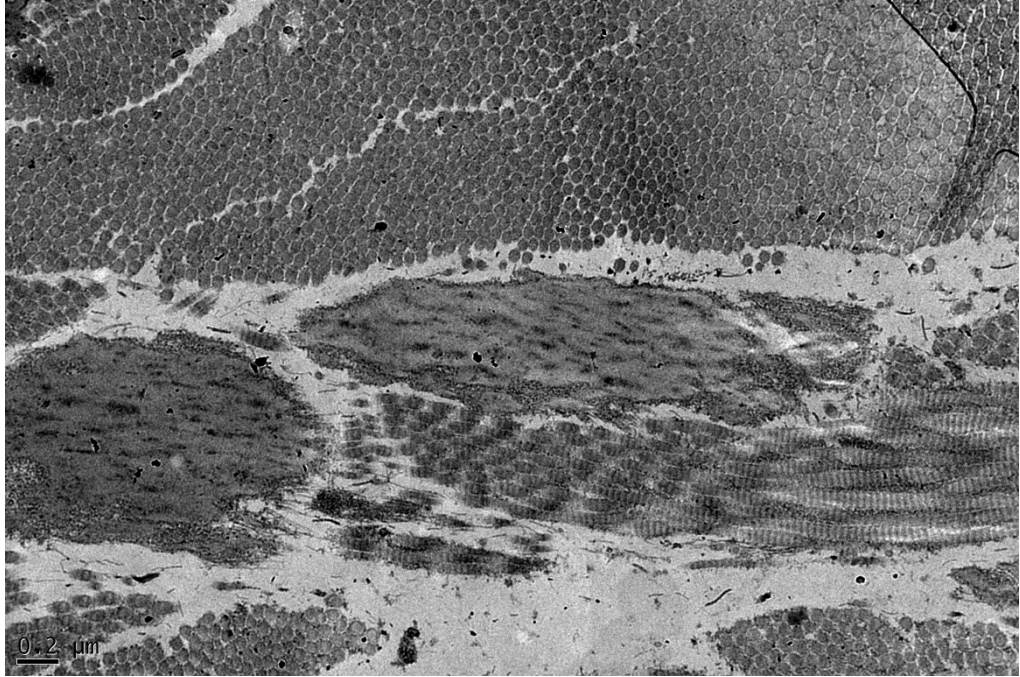
**Figura 47 .** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com outro detalhe de fragmentos de fibra elástica. (x 12.000).



**Figura 48.** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com fragmentos de fibra elástica no canto inferior direito. (x 15.000).

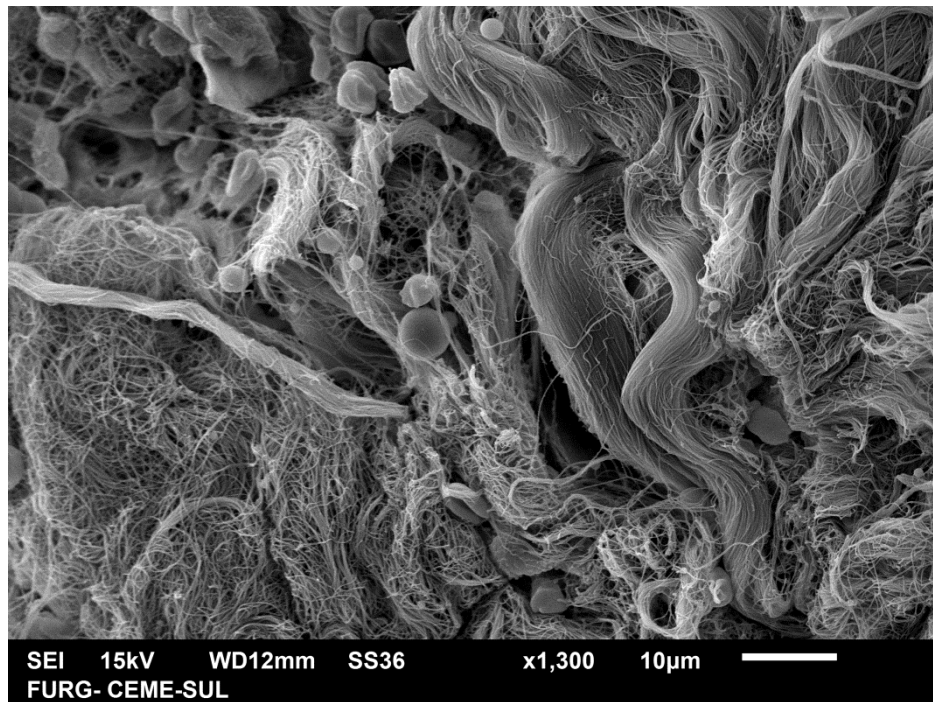


**Figura 49.** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com fragmentos de fibra elástica no canto superior direito. (x 15.000).

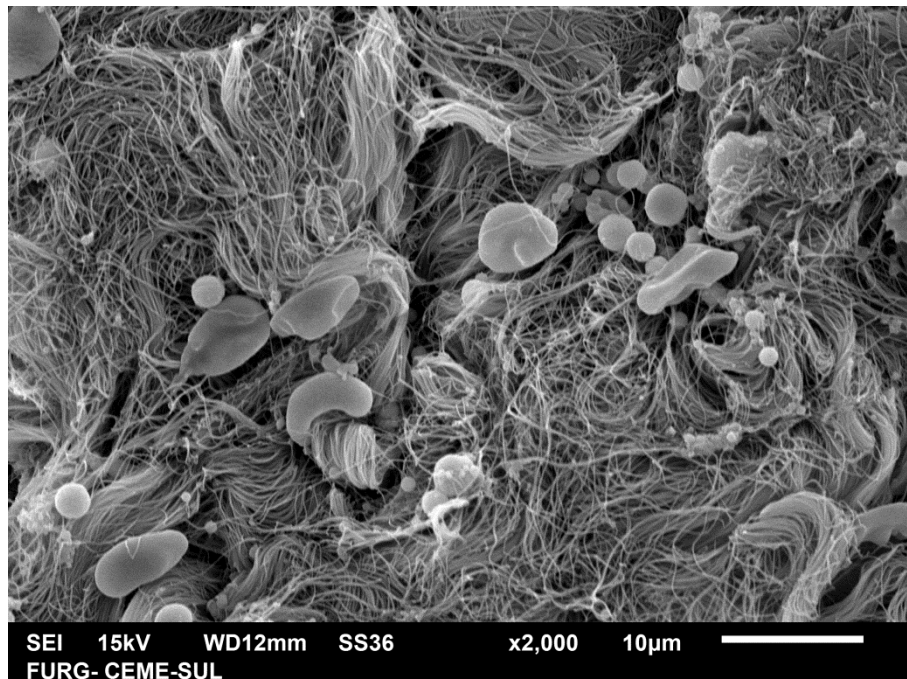


**Figura 50.** Microscopia Eletrônica de Transmissão. Grande aumento da derme média, com fragmentos de fibra elástica. (x 20.000).

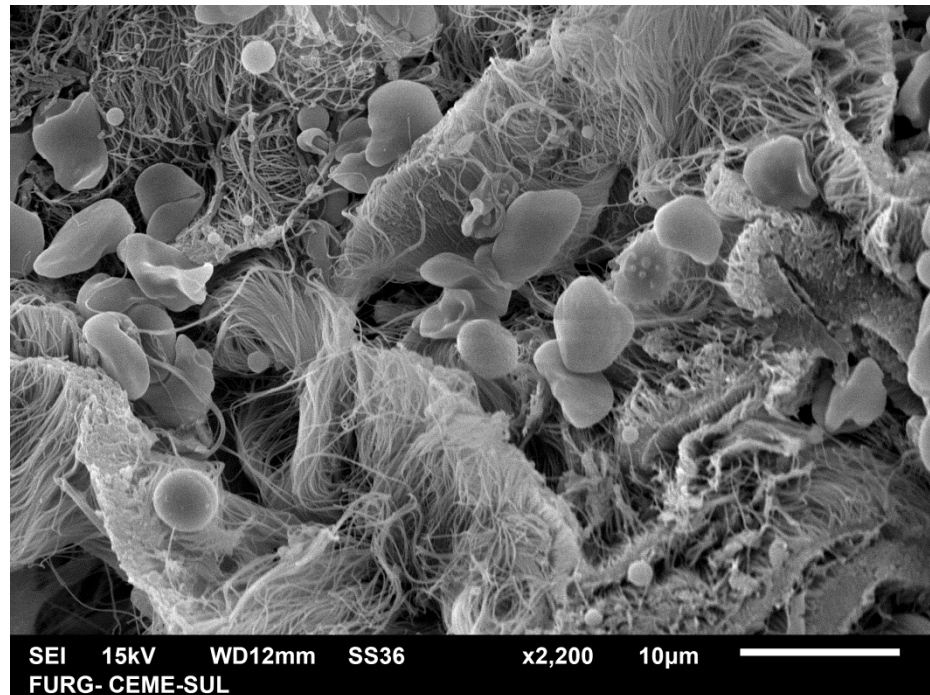
### 8.2.4 Microscopia Eletrônica de Varredura



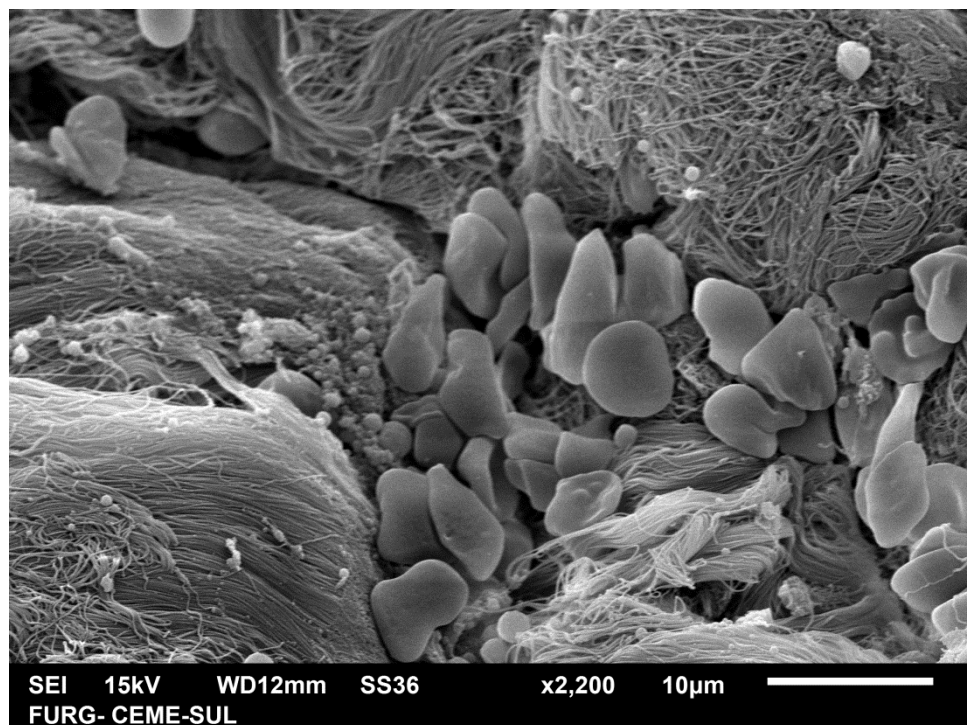
**Figura 51** . Microscopia Eletrônica de Varredura. Médio aumento da derme média, com desorganização do colágeno, o qual deixa de formar feixes no canto inferior esquerdo. (x 1.300).



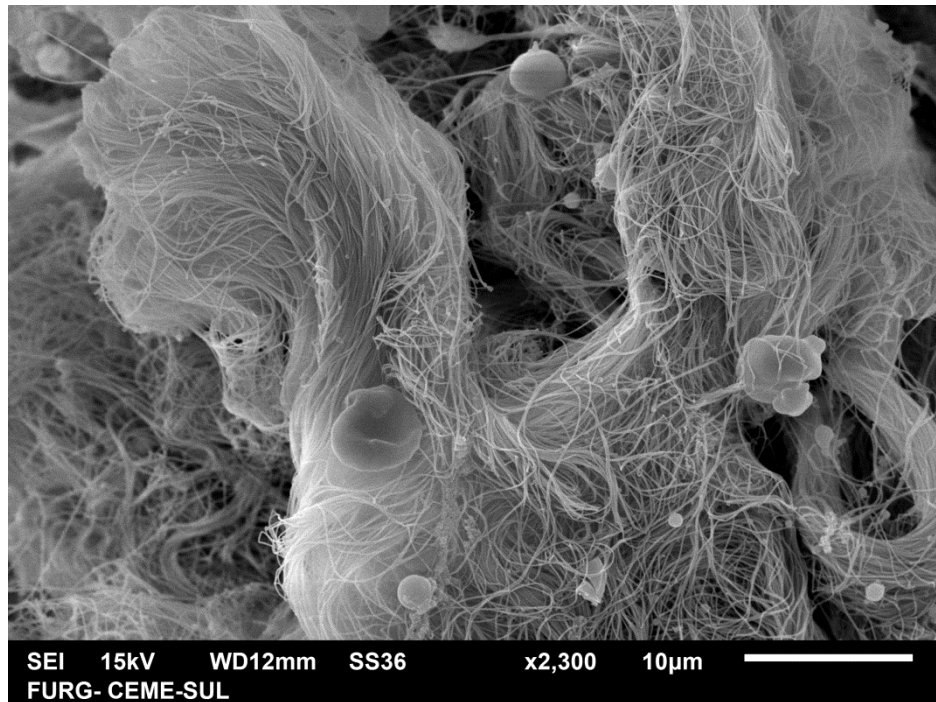
**Figura 52**. Microscopia Eletrônica de Varredura. Médio aumento da derme média, com desorganização importante do colágeno, sem formação de feixes, com fragmentos. (x 2.000)



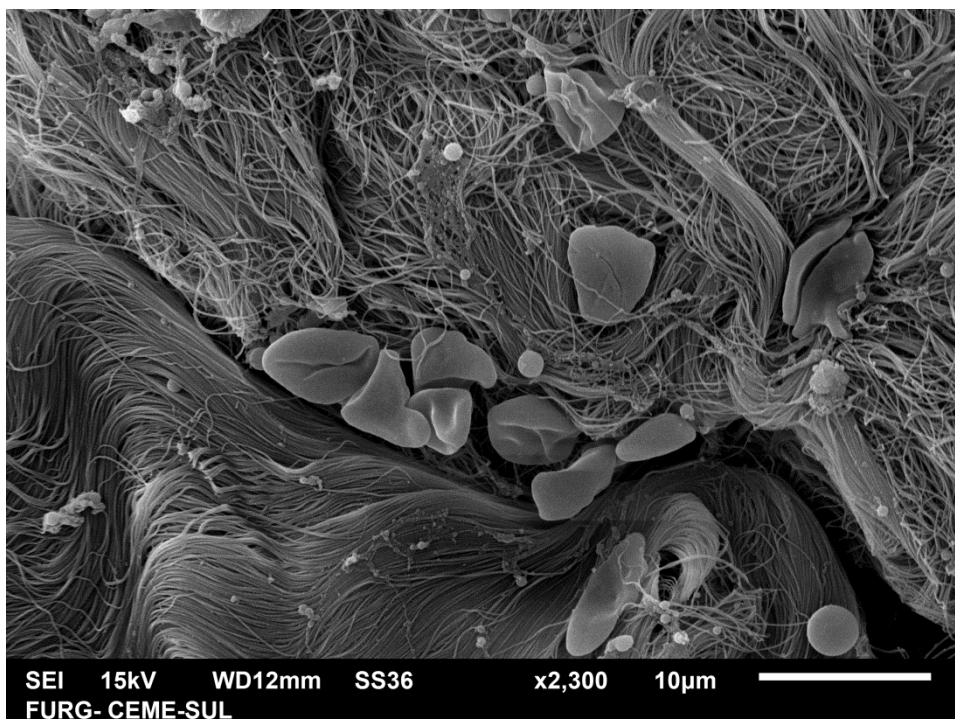
**Figura 53 .** Microscopia Eletrônica de Varredura. Detalhe da desorganização do colágeno, com fragmentos. (x 2.200)



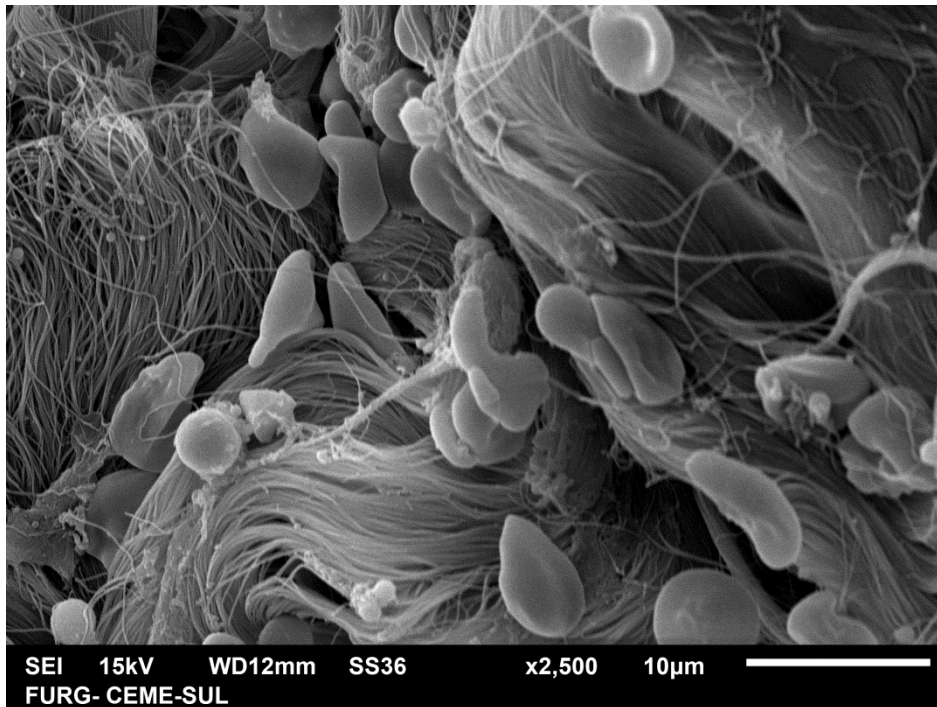
**Figura 54 .** Microscopia Eletrônica de Varredura, com muitos fragmentos de tecido elástico. (x 2.200)



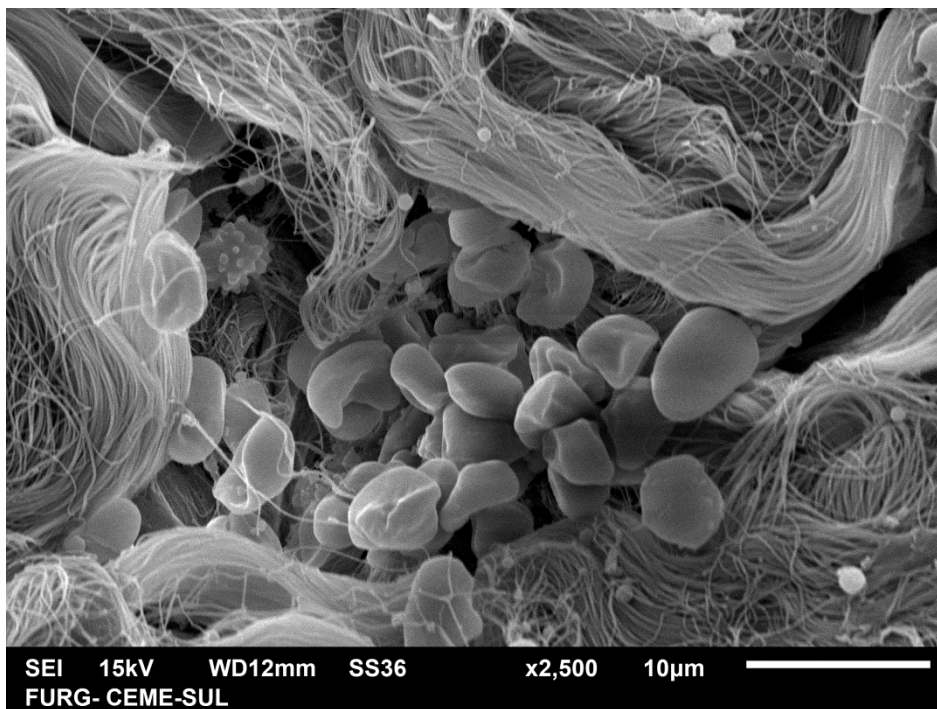
**Figura 55** . Microscopia Eletrônica de Varredura, com detalhe da desorganização do colágeno. (x 2.300)



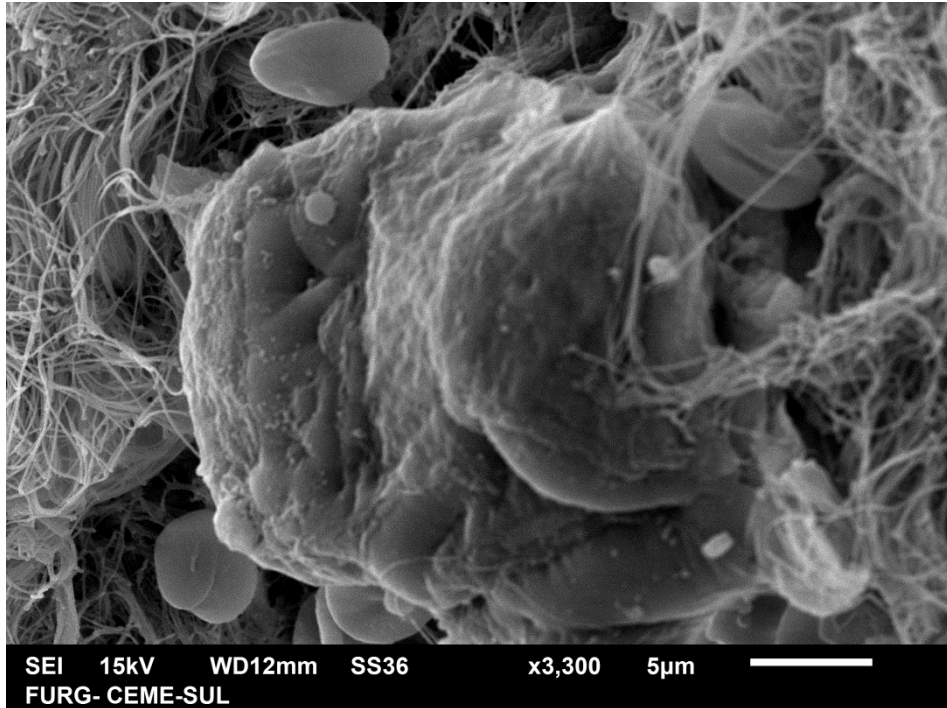
**Figura 56** . Microscopia Eletrônica de Varredura, com detalhe da desorganização do colágeno, sem formar feixes na metade superior da foto e alguns fragmentos elásticos. (x 2.300)



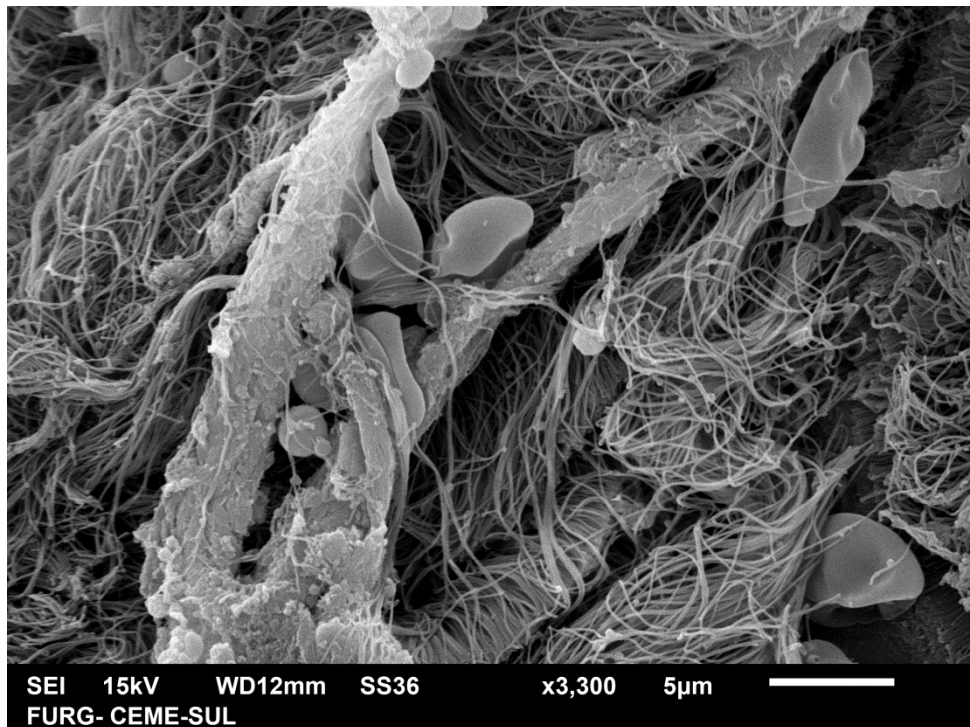
**Figura 57 .** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da desorganização do colágeno, e alguns fragmentos elásticos. (x 2.500)



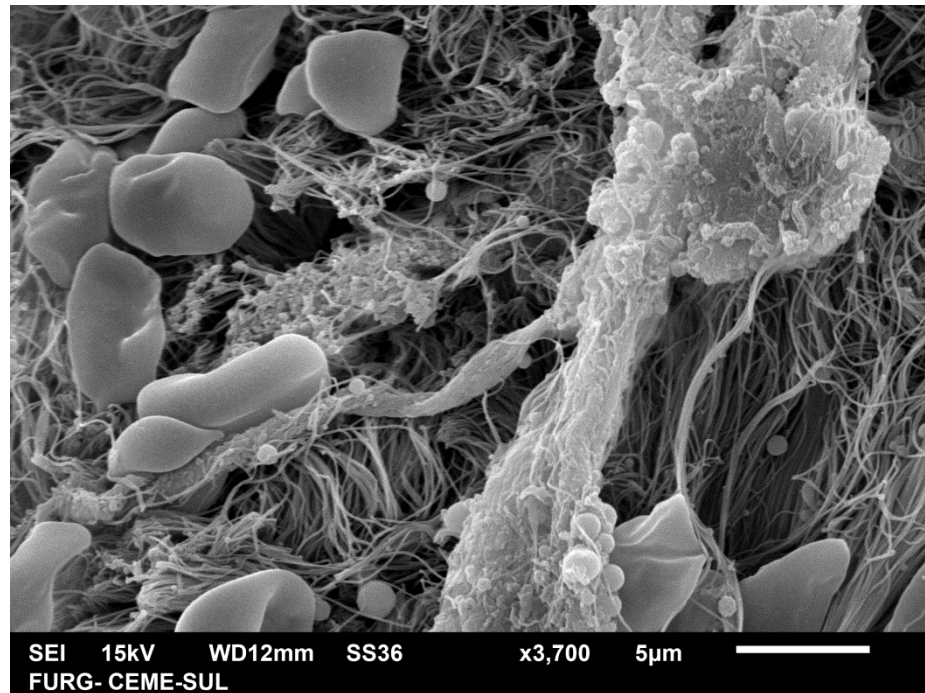
**Figura 58 .** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com dos fragmentos elásticos. (x 2.500)



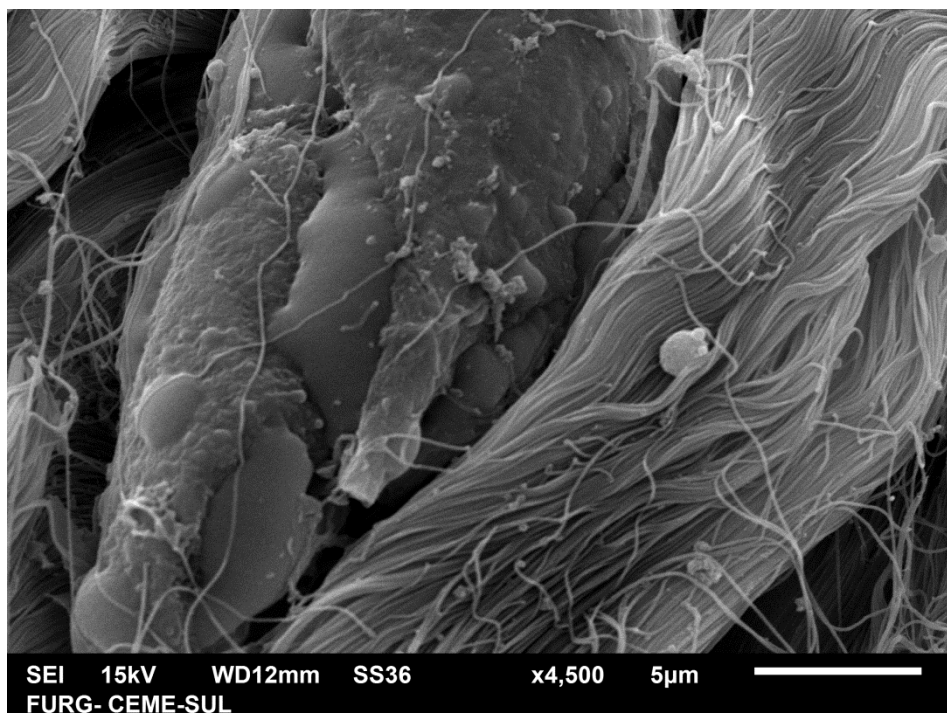
**Figura 59.** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento de fibra elástica, com algumas fissuras e fragmentação. (x 3.300)



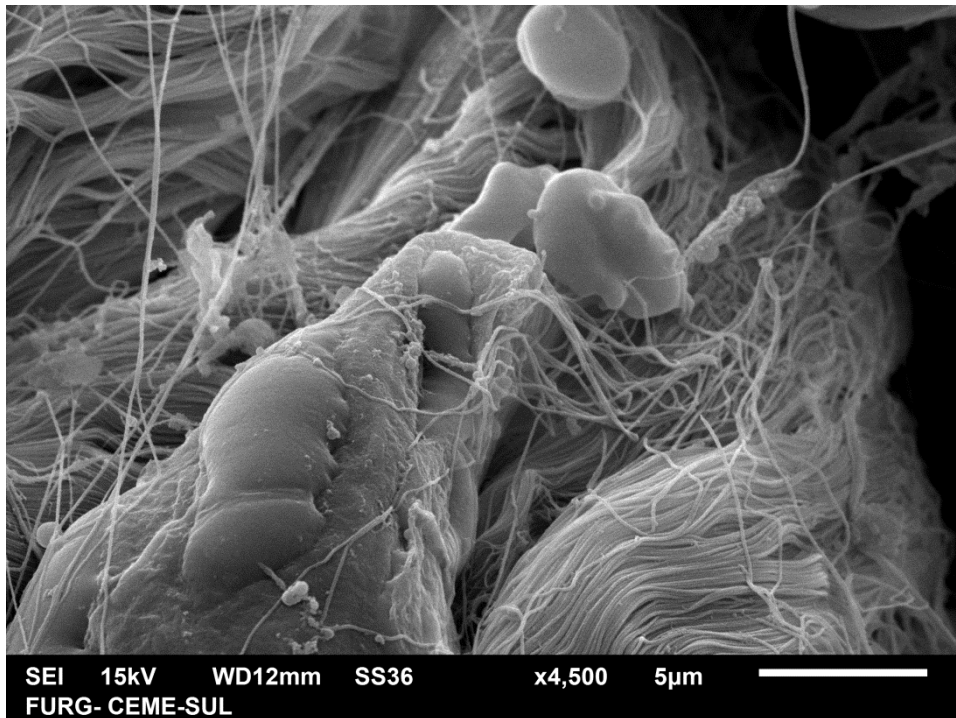
**Figura 60 .** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento de fibra elástica, com fissura longitudinal e fragmentação. (x 3.300)



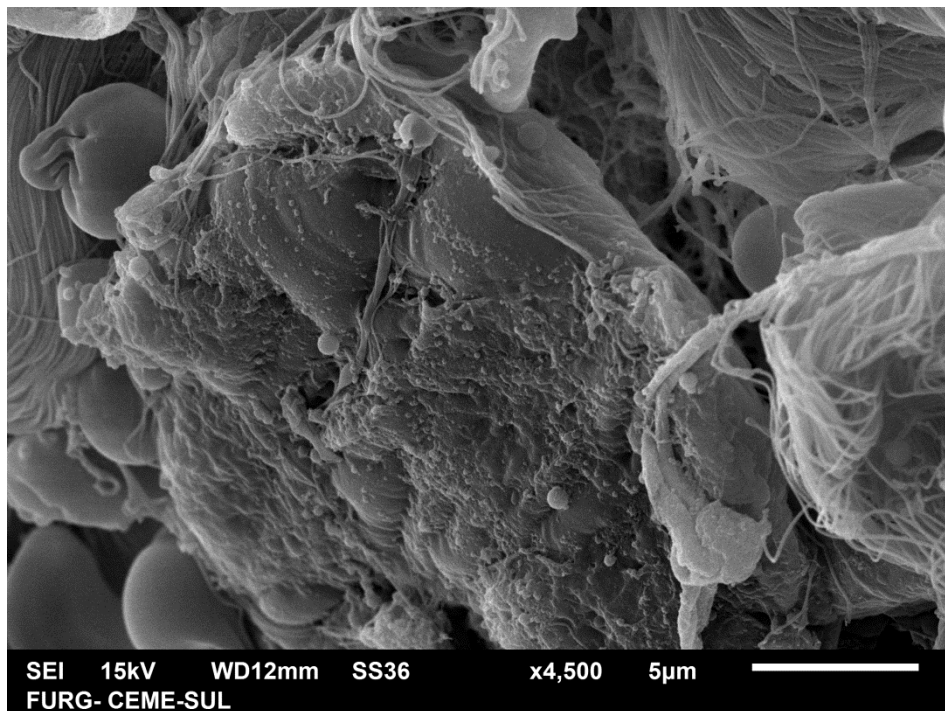
**Figura 61** . Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento de fibra elástica, com fissura longitudinal, degeneração e fragmentação. (x 3.700)



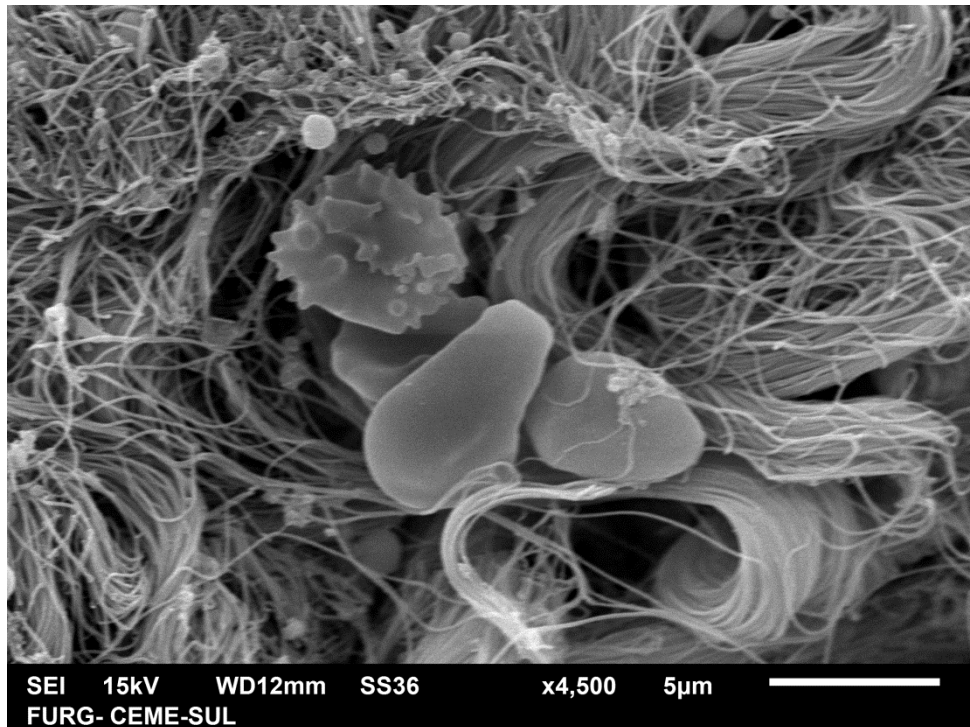
**Figura 62** . Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento de fibra elástica ao lado de um feixe colágeno, com fissura longitudinal. (x 4.500)



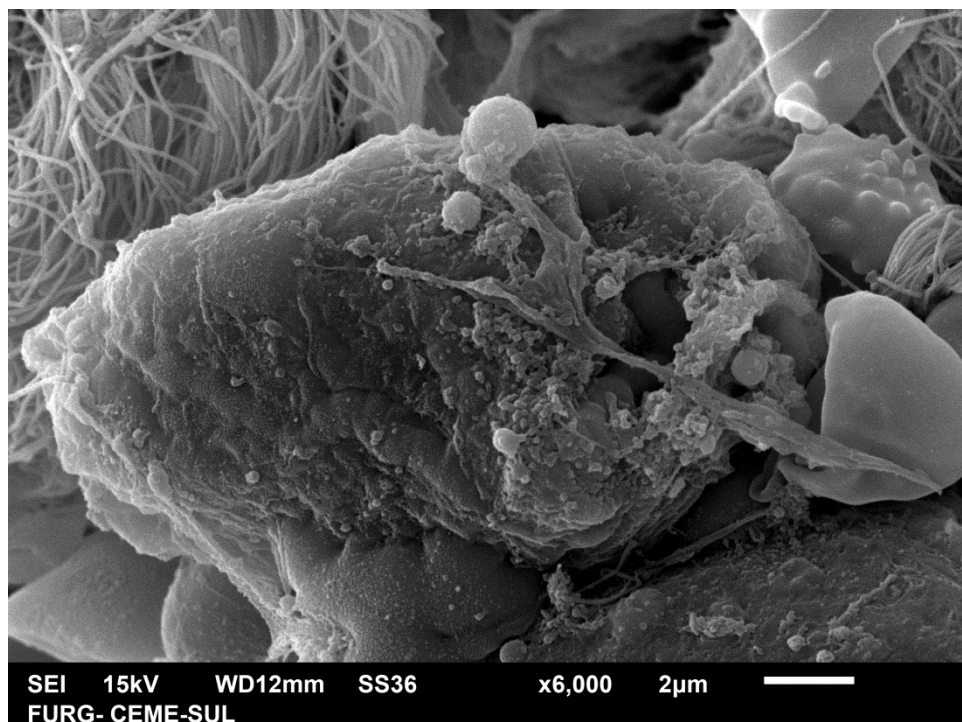
**Figura 63** . Microscopia Eletrônica de Varredura, detalhe da mesma fibra, com fissura e fragmentação. (x 4.500)



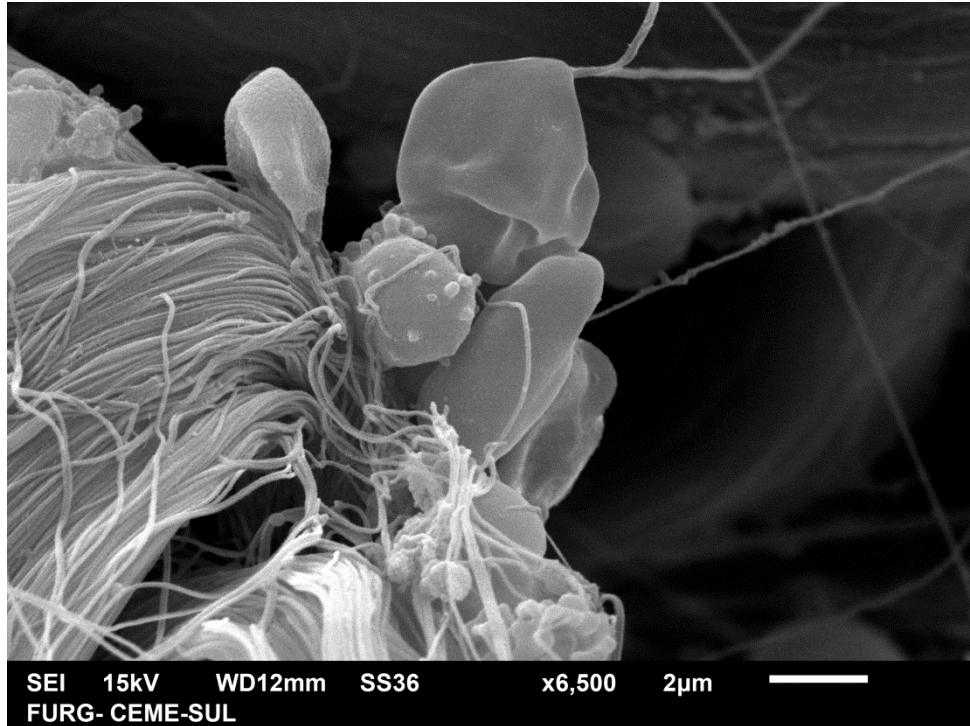
**Figura 64** . Microscopia Eletrônica de Varredura, detalhe da mesma fibra, com fissura e fragmentação. (x 4.500)



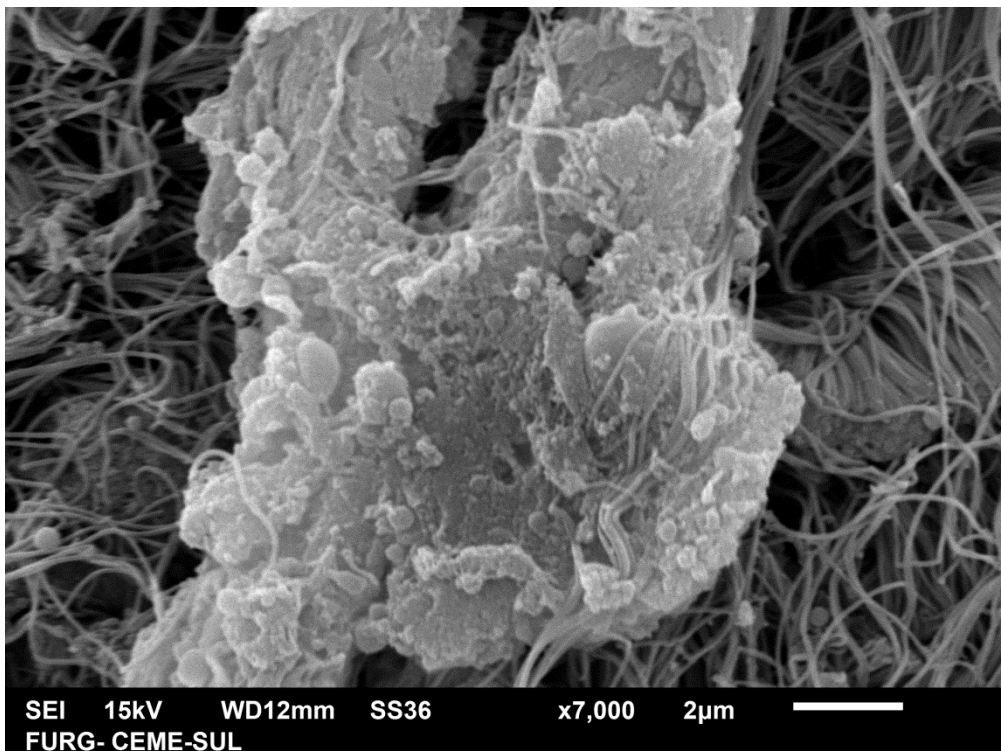
**Figura 65 .** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da fragmentação. (x 4.500).



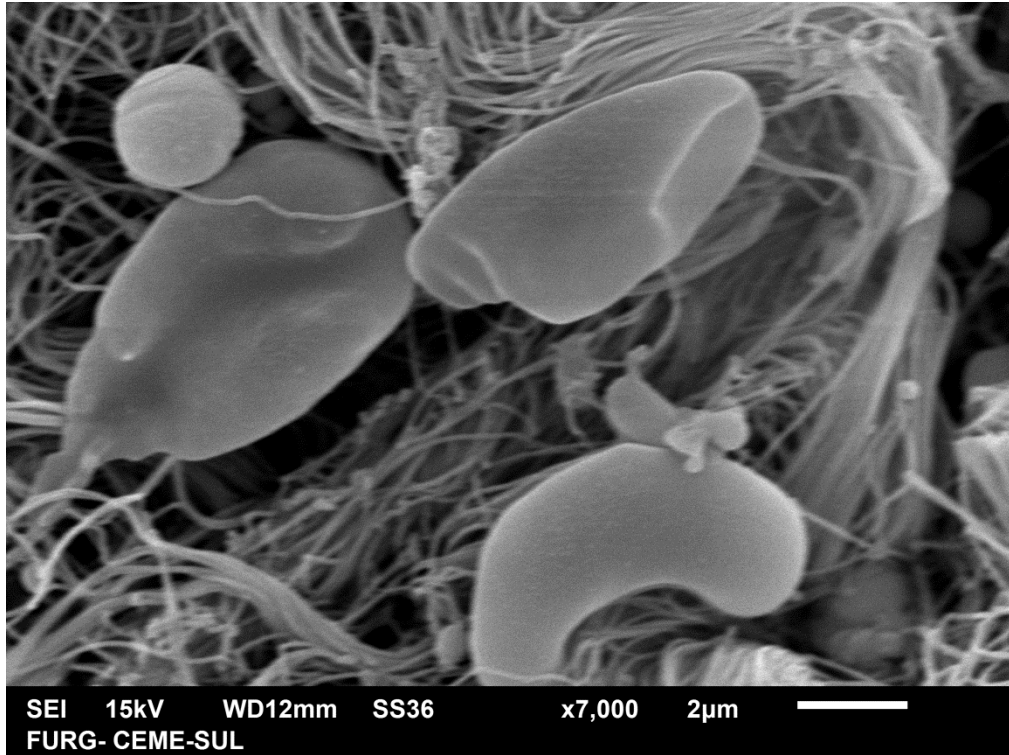
**Figura 66 .** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento de fibra elástica, com granulação da superfície e fragmentação. (x 6.000)



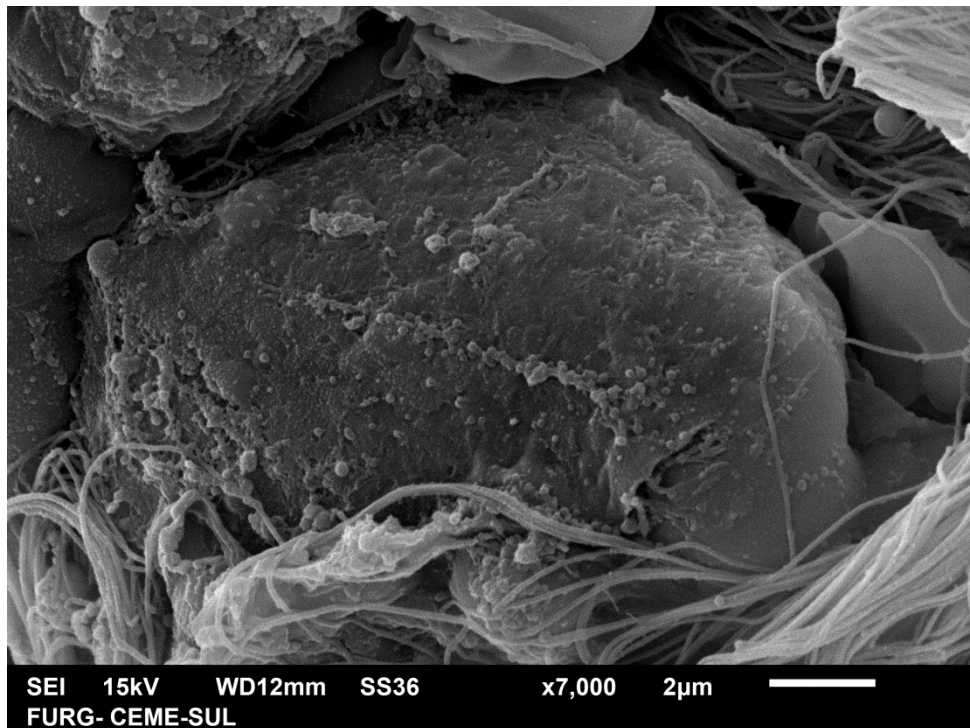
**Figura 67.** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da fragmentação. (x 6.500)



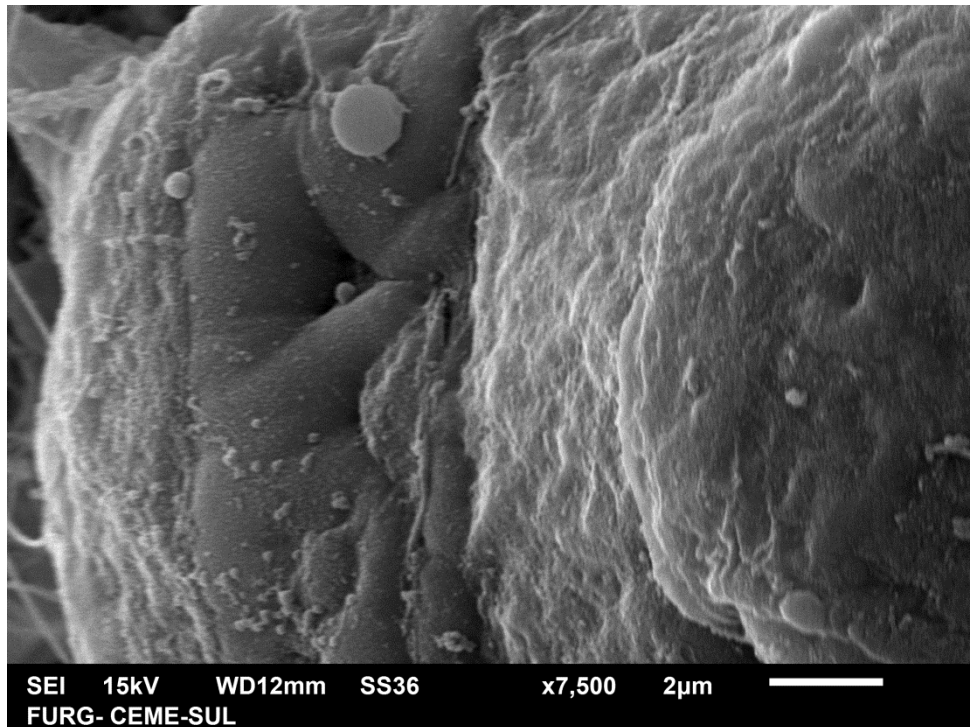
**Figura 68 .** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da granulação da superfície e fissura longitudinal. (x 7.000)



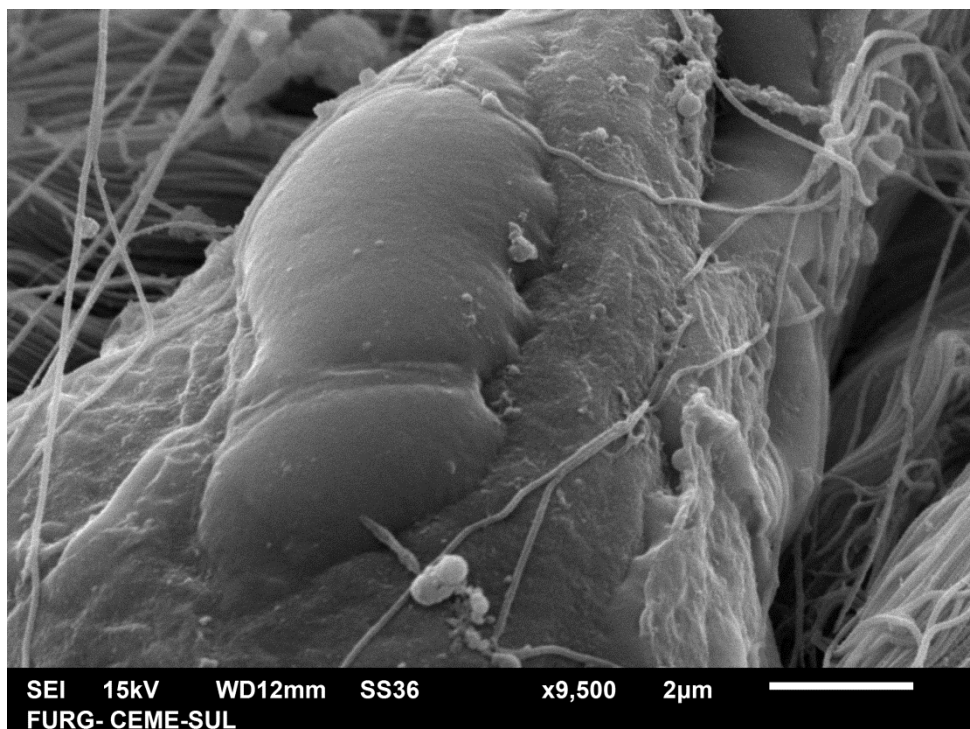
**Figura 69** . Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe dos fragmentos. (x 7.000)



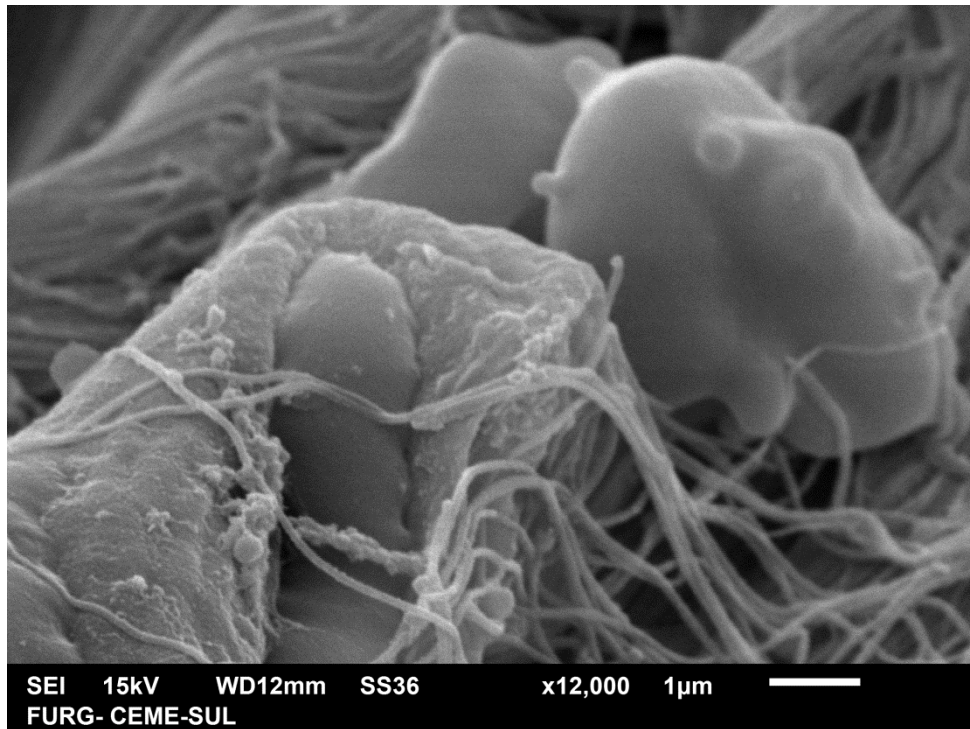
**Figura 70** . Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da granulação da superfície de fibra elástica. (x 7.000)



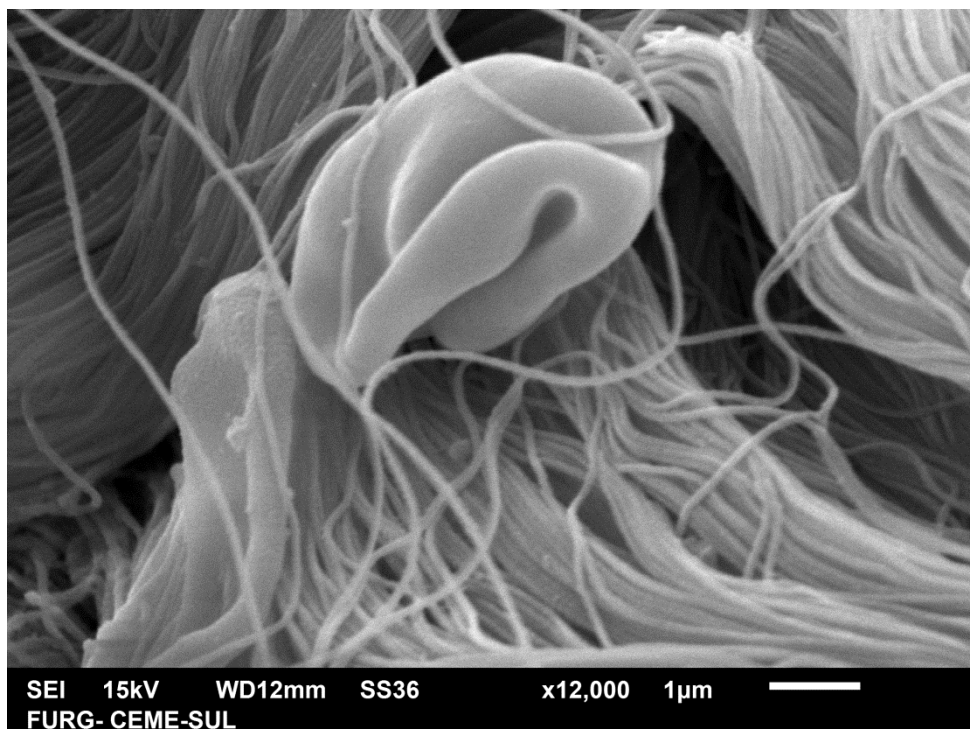
**Figura 71 .** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da superfície de fibra elástica com área de retração (x 7.500)



**Figura 72 .** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da superfície de fibra elástica com provável fragmentação incipiente (x 9.500)



**Figura 73 .** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe da fragmentação de fibra elástica (x 12.000)



**Figura 74 .** Microscopia Eletrônica de Varredura, grande aumento com detalhe de fragmento (x 12.000)

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

A presente dissertação consistiu em uma análise morfológica da anetodermia primária, não havendo modificações em relação ao projeto inicial. A principal relevância do estudo foi a inovação ao realizar a documentação de imagens tridimensionais desta dermatose, inexistente na literatura até o presente momento. Os achados laboratoriais indicam que possivelmente um mecanismo autoimune subclínico esteja relacionado à fisiopatologia da doença. Os dados em relação à MO foram compatíveis com aqueles encontrados na literatura. Nossos achados histológicos demonstraram que a análise em HE é de pouca utilidade para o diagnóstico e que, para o mesmo, a coloração específica para fibra elástica é de extrema importância. Os achados em MET, extensamente documentados, evidenciaram a existência de degeneração granular e diminuição das fibras elásticas dérmicas sem a presença de infiltrado inflamatório adjacente, achados que foram confirmados pelas imagens em MEV.

Dentre as limitações do estudo, salienta-se que este abrangeu a análise de apenas um caso, tornando difícil a generalização dos resultados obtidos. Além disso, o fato de os cortes de ME permitirem a análise somente de um campo restrito (derme média) impossibilitou o exame da derme papilar. Para que a análise nesta topografia fosse exequível, seria fundamental a obtenção de nova amostra de pele para preparo do espécime, o que iria de encontro aos princípios bioéticos.

## 10. PROPOSTA DE ARTIGO

A proposta de artigo a seguir será submetida ao *Journal of Cutaneous Pathology*.

### ULTRASTRUCTURAL ASPECTS OF PRIMARY ANETODERMA

#### Introduction

Anetoderma (anetos, Greek for slack) [1] , also known as macular atrophy, is a rare elastolytic disorder characterized by circumscribed areas of flaccid skin due to the loss of elastic tissue in the dermis, causing normochromic or erythematous papules and plaques with wrinkled atrophic surface[2,3], it may form soft sack-like projections, which yield on pressure [4,5]. The number of lesions varies widely and may remain unchanged throughout life [6]. In the primary form, lesions appear spontaneously on the previously healthy skin, without being preceded by skin diseases [7,8]. The pathogenesis of anetoderma remains unknown, despite many reported associations with a variety of conditions, mainly autoimmune diseases [7-9]. Familial cases were reported, with both autosomal dominant and recessive inheritance [1,7,10]. Secondary anetoderma is preceded by inflammatory, autoimmune, infectious or neoplastic conditions and may be related to an abnormal repair mechanism of preexisting skin lesions [7,11,12]. Although it is a benign lesion, it persists over time and can lead to significant aesthetic damage and to psychological disorders [1,3]. Anetoderma needs to be suggested clinically, since special stains may be necessary to establish the diagnosis [7,12-14].

## Case report

A previously healthy 37-year-old female patient noticed since four years on her trunk and upper limbs circumscribed, normochromic, asymptomatic plaques, which progressively increased in size. Lesions were oval and showed an atrophic surface, which herniate upon palpation (Fig. 1). Lesions appeared spontaneously with no symptoms or previous inflammation. Family history was negative. Laboratory examinations (VDRL, HbSAg, anti-HCV, ANF, anti -Ro, anti-La, anti- dsDNA (double stranded DNA), lupus anticoagulant, anticardiolipin antibody, anti -TPO, TSH, C3 and C4 levels were normal, except for an asymptomatic positive ANF test, with titre of 1:160 and nuclear homogeneous pattern. Light microscopy with hematoxylin and eosin staining showed normal epidermis, mild disorganization of collagen bundles and absence of inflammatory infiltrate. With Weigert staining, a lessening of elastic fibers with fragmentation was seen. With greater magnifications, fragmentation of the elastic dermis tissue was evident (Figs. 2a and 2b). The oxytalanic fibers in the papillary dermis were also involved, being diminished or absent (Figs. 2c and 2d). With transmission electron microscopy (TEM) fragmentation and granular degeneration of the elastic fibers were observed (Figs. 3a, 3b and 3c), some fibers showed initial longitudinal cleavage (fig. 3 a). With greater magnification, fragments similar to those seen with optical microscopy have been identified (Figs. 3b and 3d). The collagen fibers did not present any alteration on their structure.

The examination of the dermis with scanning electron microscopy (SEM) also identified changes in the elastic fibers, with fragmentation (Fig. 4a) and significant fissures (Fig. 4b). Granular degeneration, as seen with TEM, was also observed in some elastic fibers with SEM (Fig. 4c). With greater magnification, the formation of fragmented elastic fibers was seen (Fig. 4d).

## Discussion

Anetoderma was first described by Jadassohn in 1982 [10,12]. It is a rare disorder, mostly seen in women aged 20 to 40 years. The size of the classic lesions ranges 0.5 to 2.5 cm in diameter and appear predominantly in the cervical region, upper limbs and trunk [3,10]. Elastin is an insoluble polymer of the monomeric soluble precursor tropoelastin. Elastin is the main component of elastic fibers, which is secreted to the extracellular space followed by covalent binds with other subunits [15-17]. Once formed, these fibers are designed to keep their elastic function throughout life [15]. A high content of hydrophobic amino acids content and strong cross-links make elastin one of the most resistant and durable protein in the human body, with a half-life of approximately 74 years [13,17]. However, elastase enzymes, such as proteases and matrix metalloproteinases, are capable of degrading all kinds of molecules of these fibers, and may cause severe and irreversible damage [13,15].

Conversely, some molecules, known as interface molecules, could regulate the deposition of tropoelastin and attach the elastic fibers to the surface of the cells [15]. Among these are fibulin-4 and fibulin-5 that belong to the fibulin family of extracellular matrix/matricellular proteins and are shown to be involved in elastic fiber development [3,15]. A recent study by Gambichler et al. [3], using immunohistochemistry on anetoderma samples, showed a possible imbalance in dermal elastin turnover generated by reduced expression of fibulin-4 and fibulin-5, when compared to controls. The authors also claimed that, in addition to the increased elastolytic activity, the ability of resynthesis of the elastic fibers could also be changed. The first findings about ultrastructure of anetoderma date back to 1983, when thinner elastic fibers were identified in lesions classified as primary or secondary [14]. In 1984, Oikarinen AI et al. analyzed the anetoderma lesions of three patients [18]. Electron microscopy showed paucity and fragmentation of the elastic fibers, both in papillary and deep reticular dermis. The elastin, determined by a radioimmunoassay, was markedly reduced. In

the unaffected skin, such reduction was not observed. However, the elastic fibers were also fragmented, suggesting that ultrastructural changes may represent the first stage of development for anetoderma lesions. In 1994, a study in primary anetoderma identified fragmented elastic fibers with apparently normal ultrastructure, being phagocytized by macrophages [5], suggesting that elastophagocytosis could be a mechanism in some cases . Since then, there have been no reports in the literature about its ultrastructural aspects.

In the present study, the patient presents with primary anetoderma associated with positive ANF autoantibody, with homogeneous nuclear pattern, suggesting that there may be a subclinical autoimmune mechanism involved in its pathophysiology. Light microscopy findings were consistent with those found in the literature, evidencing the fragmentation and reduction of elastic fibers and secondary disorganization of collagen bundles, inflammatory infiltrates were not observed in the sample. This additional data supports the hypothesis of the involvement of a humoral immune mechanism. With TEM, the fragmentation and granular degeneration of the elastic fibers were compatible with the findings of other elastolytic disorders. A similar pattern of elastic tissue damage has been described in a case of cephalic acquired cutis laxa, a dermatosis with histopathological alteration similar to that of anetoderma [19], however with exuberant clinical features. This study innovates by performing SEM of the dermal changes with threedimensional image documentation of the elastic tissue lesion with cleavages, granular degeneration and small polygonal fragments.

**Figure 1** – General view of the back. Details of lesions with herniated aspect.

**Figure 2** – Light microscopy with Weigert staining. a. and b. Fragmentation of elauninic fibers in the mid dermis (x 400). c. Reduced oxitalanic elastic fibers (x 400). d. Absence of oxitalanic elastic fibers (x 400).

**Figure 3** –Transmission electron microscopy. a. Degeneration of the elastic fiber with longitudinal cleavage (arrow) with preserved collagen bundles (x 10.000). b. Close-up view of elastic fiber degeneration with strong granulation of the lower extremity and an adjacent fragment (x20.000). c. Close-up view of elastic fiber degeneration (x 20.000). d. Close-up view of a small fragment with significant degeneration (x 20.000).

**Figure 4** – Scanning electron microscopy. a. Collagen fibers with irregular distribution, in the center an elastic fiber with fragments (x 2.000). b. Detail of an elastic fiber with surface granulation, with a shape similar to figure 3a , with several fragments at the left (x 3.700). c. Elastic fiber showing longitudinal fissure (arrow) near to a normal collagen bundle (x 4.500). d. Detail of a degenerated elastic fiber with two fragments (x 12.000).

## References

1. Maffeis L, Pagni L, Pietrasanta C, et al. Iatrogenic anetoderma of prematurity: a case report and review of the literature . *Case Rep Dermatol Med*. 2014; 2014:1-4.
2. Kang HS, Paek JO, Lee MW, Yu HJ, Kim JS. Anetoderma developing in generalized granuloma annulare in an infant. *Ann Dermatol*. 2014; 26(2): 283-285.
3. Gambichler T, Reininghaus L, Skrygan M, et al. Fibulin protein expression in mid-dermal elastolysis and anetoderma: a study of 23 cases. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 708–710.
4. Hunt R, Chu J, Patel R, Sanchez M. Circumscribed lenticular anetoderma in an HIV-infected man with a history of syphilis and lichen planus. *Dermatol Online J*.2011; 17 (10):2. <http://escholarship.org/uc/item/7b97g7bc>. Accessed June 20, 2016.
5. Zaki I, Scerri L, Nelson H. Primary anetoderma: phagocytosis of elastic fibres by macrophages.*Clin Exp Dermatol*. 1994; 19(5): 388-390.
6. Ivanova II, Kotzev IA, Atanassova MV, et al. Wilson’s disease in association with anetoderma. *Clin J Gastroenterol*. 2015; 8(1):52–56.
7. Wang, K., Ross, N. A., & Saedi, N. (2016). Anetoderma treated with combined 595-nm pulsed-dye laser and 1550-nm non-ablative fractionated laser. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 18(1), 38-40.
8. Tamaro A, Narcisi A, Abruzzese C, et al. Unusual case of linear anetoderma in children. *J Dermatol*. 2014; 40: 1–2.

9. Yélamos O, Barnadas MA, Díaz C, Puig L. Primary anetoderma associated with primary Sjögren syndrome and anticardiolipin antibodies . *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105: 99-101.
10. Velez MJ, Mesinkovska N, Bergfeld WF. Anetoderma arising in reed syndrome: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2015; 42: 765-768.
11. Uchiyama A, Motegi S, Okada E, et al. Cutaneous marginal zone B-cell lymphoma evolving into anetoderma: a role of matrix metalloproteinases? *Acta Derm Venereol.* 2015; 95: 499–500.
12. Jain N, Rathore BS, Bhardwaj A, Bansal R. Primary anetoderma in a young male involving palms, soles and the scalp: rarest of the rare. *Indian J Dermatol.* 2015; 60(2): 215.
13. Schmelzer CEH, Jung MC, Wohlrab J, Neubert RHH, Heinz A. Does human leukocyte elastase degrade intact skin elastin? *FEBS J.* 2012; 279: 4194-4200.
14. Venencie PY, Winkelmann RK, Burton AM. Ultrastructural findings in the skin lesions of patients with anetoderma. *Acta Derm Venereol.* 1984; 64:112-120.
15. Kielty CM, Sherratt MJ, Shuttleworth CA. Elastic fibres. *J Cell Sci.*2002; 115(14): 2817-2828.
16. Ramos HLV, Simões MJ, Pontes PAL, et al. Immunohistochemistry as a method to study elastic fibers of human vocal fold. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2005; 71(4): 486-491.
17. Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 802 (pt 3): 31-47.

18. Oikarinen AI, Palatsi R, Adomian GE, Oikarinen H, Clark JG, Uitto J.

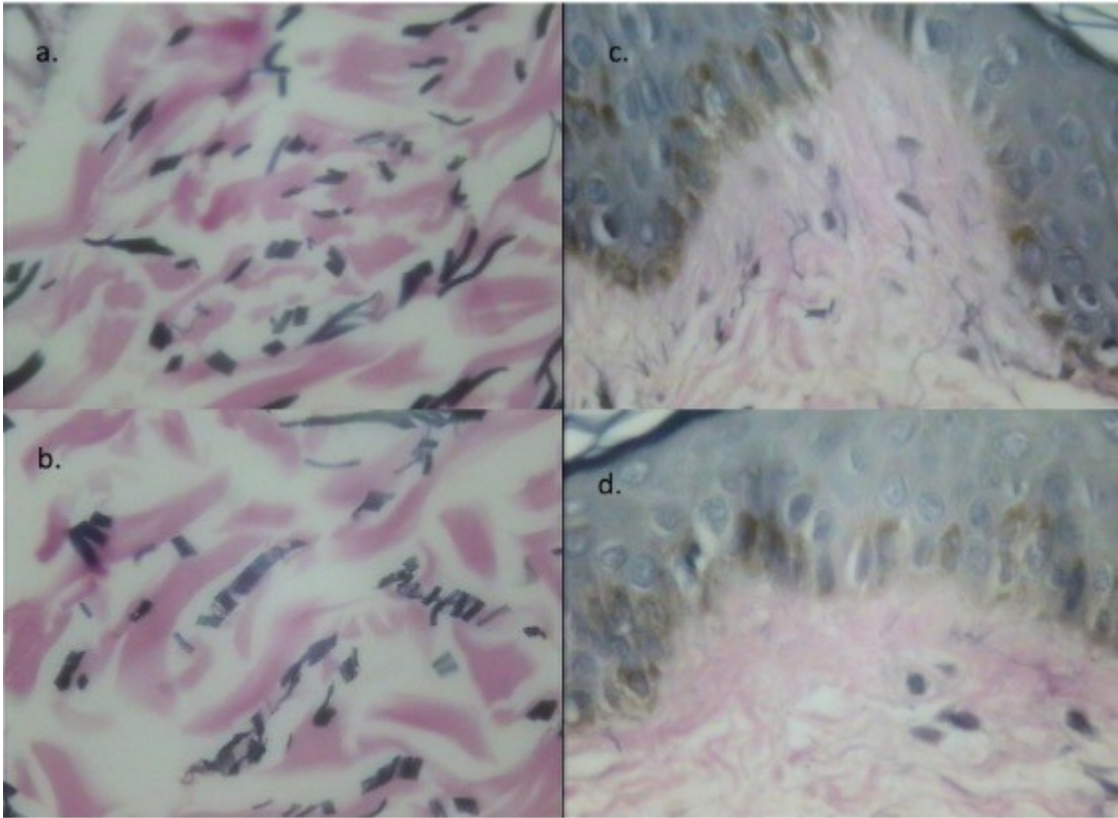
Anetoderma: biochemical and ultrastructural demonstration of an elastin defect in the skin of three patients. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11(1): 64- 72.

19. de Almeida HL Jr, Wolter M, de Farias MV, de Castro LA. Elastic tissue

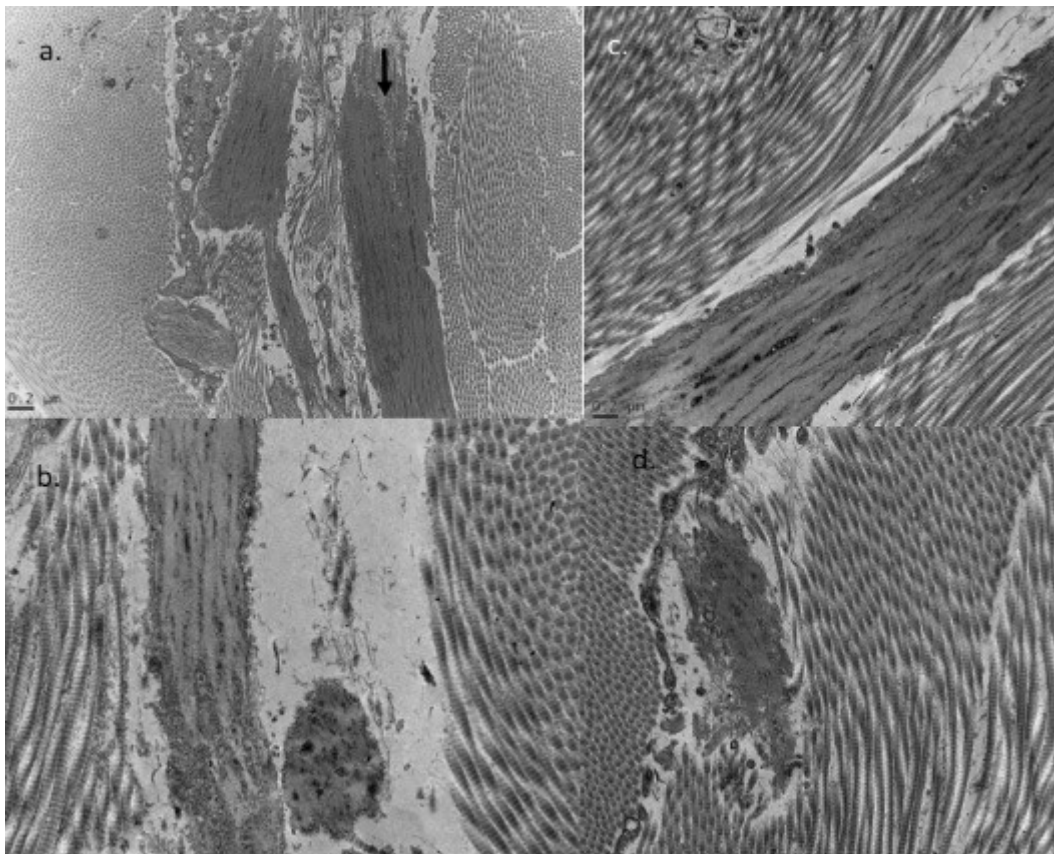
damage in cephalic acquired cutis laxa. *J Cutan Pathol.* 2008;35(1):58-61.



**Figura 1**



**Figura 2**



**Figura 3**

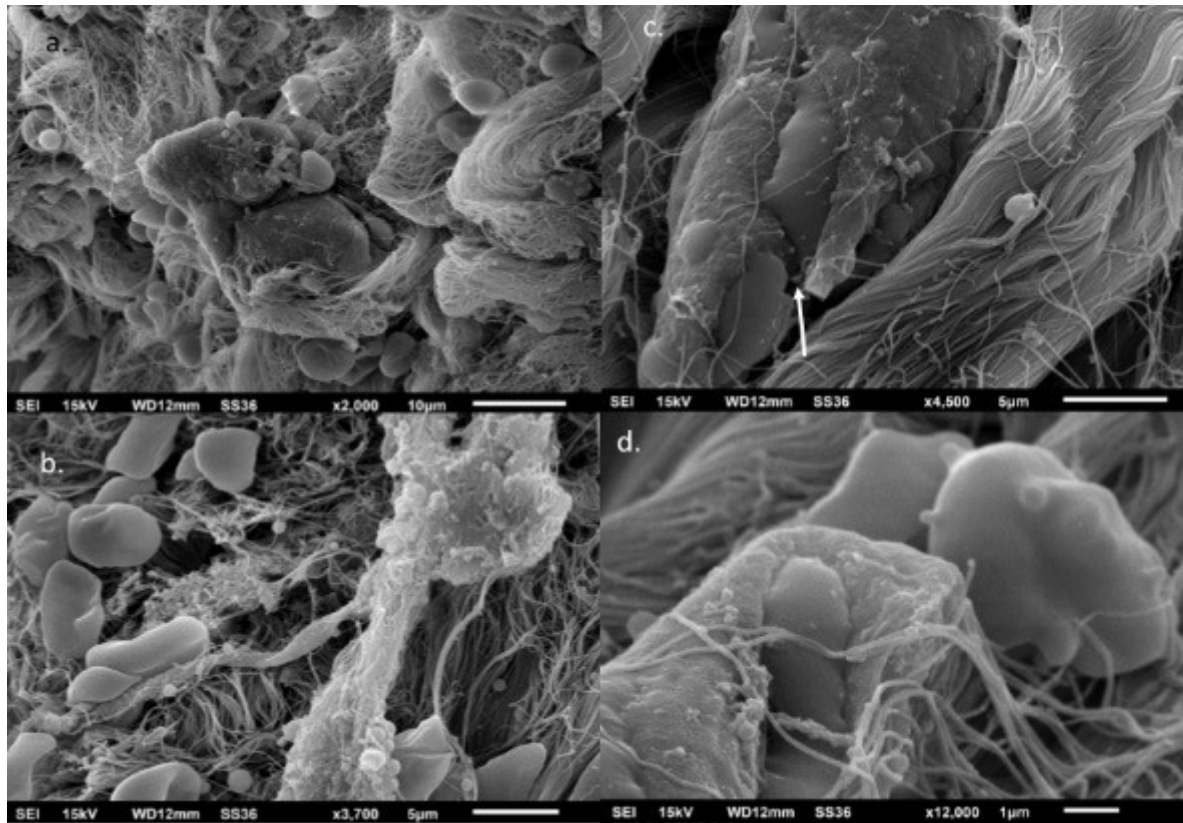




Figura 4

## ANEXOS

## Anexo A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E  
 COMPORTAMENTO

Programa de Pós-Graduação em  
 Saúde e Comportamento  
 Mestrado e Doutorado  
 Universidade Católica de Pelotas

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) do estudo "Microscopia Eletrônica da Anetodermia". Caso o (a) senhor (a) se recuse a participar, não ocorrerá nenhuma mudança ou prejuízo em seu atendimento.

**OBJETIVO DO ESTUDO:** Como o seu problema de pele não é comum, nosso objetivo é esclarecer aspectos da estrutura dessa alteração e discutir estes aspectos em meio científico, ou seja, apresentação em aulas, palestras, encontros médicos e publicação em livros, portais de internet, revistas científicas e similares.

**PROCEDIMENTOS:** Com sua autorização, a médica responsável pelo seu atendimento irá fotografar suas lesões de pele, sem que o (a) senhor (a) possa ser identificado (a). Serão, então, solicitados alguns exames de sangue e também será realizada uma biópsia (retirada de pequena amostra de pele com bisturi). Após isso, o local será suturado (levará pontos). Esse material, assim como o sangue que será coletado, serão analisados em laboratório. Em nenhum momento sua identidade será revelada.

**RISCOS:** Os riscos não se referem à participação no estudo, mas sim aos exames necessários para a investigação da sua doença. Estão relacionados com desconforto no local da retirada de sangue e da pele e aparecimento de vermelhidão ou roxões. É importante salientar que a médica responsável estará à disposição para lhe ajudar caso algum desses sinais ou sintomas ocorram.

**BENEFÍCIOS:** Esse estudo irá contribuir para que seu problema de pele seja discutido entre pesquisadores da área, ajudando a promover melhor entendimento da doença.

**GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS:** A qualquer momento você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável para orientações ou esclarecimentos que achar necessários.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Hiram Laranjeira de Almeida Júnior  
**TELEFONE:** (53) 21288404

Pelo presente *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*, não tendo mais dúvidas, declaro que autorizo a minha participação no estudo acima citado. Fui informado (a), de maneira clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento ou coerção, sobre objetivo, procedimentos que serei submetido (a), riscos, desconfortos e benefícios, todos acima listados.


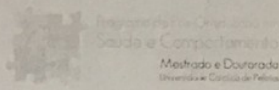
Encruzilhada do Sul, 28 de abril de 2016.

NOME DO (A) PACIENTE: Santa Izabete Rodrigues da Silva

ASSINATURA DO (A) PACIENTE: Santa Izabete Rodrigues da Silva

NOME E ASSINATURA DO (A) RESPONSÁVEL PELA OBTENÇÃO DO CONSENTIMENTO: José Sérgio José Pinto

**Anexo B. Adendo ao TCLE**

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E  
 COMPORTAMENTO

ADENDO AO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
 CONSENTIMENTO SOBRE MUDANÇA NA NOMENCLATURA DO ESTUDO

Através deste documento, comunicamos a mudança do nome do estudo então intitulado “Microscopia Eletrônica da Anetodermia” para “ Aspectos Ultraestruturais da Anetodermia Primária”.

É importante salientar que nada mudou em relação aos objetivos, procedimentos, riscos e benefícios, os quais já foram abordados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Mantemos a garantia de esclarecimentos, sendo que a qualquer momento você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável para orientações ou esclarecimentos que achar necessários.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Hiram Laranjeira de Almeida Júnior  
 TELEFONE: (53) 21288404

Pelo presente *Adendo ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido* e não tendo mais dúvidas, confirmo minha autorização para a participação do estudo acima citado.

Encruzilhada do Sul, 8 de outubro de 2016.

NOME DO (A) PACIENTE: Santa Izabela Rodrigues de Silva

ASSINATURA DO (A) PACIENTE: Santa Izabela Rodrigues de Silva

NOME E ASSINATURA DO (A) RESPONSÁVEL PELA OBTENÇÃO DO  
 CONSENTIMENTO: José Manoel Góes Pinto