

**DETERMINAÇÃO DOS PADRÕES DA MICROSCOPIA
CONFOCAL IN VIVO NAS LESÕES PIGMENTADAS DA
PELE NÃO MELANOCÍTICAS E COMPARAÇÃO COM
A DERMATOSCOPIA E HISTOPATOLOGIA EM
CORTES TRANSVERSAIS**

ADRIANA VANELLA D'AGOSTINO SANTIAGO

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra Gisele Gargantini Rezze

**Co-Orientadora: Dra. Maria Dirlei Ferreira de
Souza Begnami**

São Paulo

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

D'Agostino, Adriana Vanella

Determinação dos padrões da microscopia confocal in vivo nas lesões pigmentadas da pele não melanocíticas e comparação com a dermatoscopia e histopatologia em cortes transversais / Adriana Vanella D'Agostino Santiago – São Paulo, 2013.

82p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Gisele Gargantini Rezze

Descritores: 1. MICROSCOPIA CONFOCAL. 2. CERATOSE SEBORREICA. 3. DERMATOFIBROMA. 4. ANGIOMA. 5. DERMATOSCOPIA

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Francisco Paulo e Maristela

Ao meu esposo Antonio Walter

À minha irmã Ana Paula

Aos queridos Théo e Gabriel

À minha sogra Rosa (*in memoriam*)

AGRADECIMENTOS

A Deus,

“Agradeço por estar sempre comigo”.

Aos meus pais Francisco Paulo e Maristela,

“Agradeço pelo amor incondicional, pelo apoio emocional e por toda dedicação, atenção e cuidados. Vocês são pais admiráveis”.

Ao meu esposo Antonio Walter,

“Agradeço pelo amor, companheirismo e pela paciência”.

À minha querida irmã Ana Paula,

“Agradeço pelo amor, incentivo e por cuidar sempre de mim”.

A toda a minha família,

“Agradeço pela participação e pela torcida”.

À Professora Dr.^a Gisele Gargantini Rezze,

“Agradeço pela oportunidade, confiança, compreensão, amizade e pelos ensinamentos”.

À Dra. Maria Dirlei Ferreira de Souza Begnami,

“Agradeço pela colaboração na realização deste projeto”.

A Dra. Mariana Petaccia,

“Agradeço por estar sempre disposta a me ajudar neste trabalho”.

Ao Severino,

“Agradeço por confeccionar as minhas lâminas de cortes transversais sempre com alegria”.

Aos amigos do mestrado Diego, Fernanda, Juliana Arêas, Juliana Casagrande, Raquel, Tatiana e Thaís,

“Agradeço toda a ajuda, companheirismo, carinho e a amizade”.

“**Thaís**, obrigada por ter sido o meu “anjo da guarda””.

Às minhas amigas e “irmãs” Levy, Janaína e Vanessa,

“Agradeço pela amizade verdadeira e por fazerem parte da minha vida”.

A toda equipe do Núcleo de Câncer da Pele e Dermatologia e do Departamento de Anatomia Patológica do A.C. Camargo Cancer Center,

“Agradeço pelo auxílio imprescindível na realização dessa pesquisa”.

À Suely Francisco,

“Agradeço pela compreensão e ajuda na formatação final deste trabalho”.

À Pós Graduação,

“Agradeço pelo suporte durante todo o curso”.

Aos pacientes e pessoas que direta ou indiretamente auxiliaram no desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

RESUMO

D'Agostino AV. **Determinação dos padrões da microscopia confocal *in vivo* nas lesões pigmentadas da pele não melanocíticas e comparação com a dermatoscopia e histopatologia em cortes transversais.** São Paulo; 2013. [Disseratação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: As lesões pigmentadas da pele não melanocíticas, representadas pelas ceratoses seborreicas pigmentadas, pelos hemangiomas rubi, pelos dermatofibromas e pelos carcinomas basocelulares pigmentados, muitas vezes assemelham-se clinicamente ao melanoma cutâneo e necessitam de métodos diagnósticos auxiliares como a dermatoscopia, a histopatologia e, mais recentemente, a microscopia confocal *in vivo* (RCM). A RCM é um método não invasivo, em tempo real, que fornece imagens instantâneas e permite visualizar as estruturas microanatômicas no plano paralelo à pele, diferentemente dos cortes histológicos convencionais. Sua interpretação baseia-se na morfologia celular e no reconhecimento de padrões, ainda em estudo, associados aos achados dermatoscópicos e histopatológicos. **Objetivos:** Descrever os achados celulares das lesões pigmentadas da pele não melanocíticas observados no exame de RCM, estabelecer os padrões diagnósticos desta técnica para cada lesão e correlacionar tais achados com as características dermatoscópicas e histológicas. **Material e métodos:** Foram selecionadas 72 lesões pigmentadas da pele não melanocíticas, sendo 31 ceratoses seborreicas pigmentadas, 21 hemangiomas rubi e 20 dermatofibromas. Não foram avaliados carcinomas basocelulares pigmentados. Os pacientes participantes foram recrutados do Núcleo de Câncer da Pele e Dermatologia do A.C. Camargo Cancer Center no período de agosto de 2011 a abril de 2013. Todos os pacientes foram avaliados quanto ao sexo, idade, cor da pele, tipo e localização da lesão não melanocítica. O método dermatoscópico adotado foi o de análise de padrões e para a descrição da

RCM foram utilizados termos previamente estabelecidos no Consenso de Terminologia da RCM. Para o estudo histopatológico foi utilizado o método de Headington. **Resultados:** Os casos apresentados demonstraram a correlação entre as estruturas dermatoscópicas e as características da RCM e da histopatologia. As principais características dermatoscópicas das ceratoses seborreicas são: (1) pseudocistos córneos, (2) pseudoaberturas foliculares, (3) fissuras, (4) cristas (*"fat fingers"*) e (5) rede acastanhada similar à impressão digital. Estas estruturas correlacionam-se respectivamente com as seguintes estruturas na RCM: (1) cistos córneos, (2) plugs córneos, (3) criptas, (4) projeções bulbosas e (5) *cords*. Histologicamente tais estruturas são representadas como: (1) rolha córnea, (2) invaginações da epiderme preenchidas por queratina no estrato córneo, (3) invaginações superficiais, (4) epiderme acantótica entre as invaginações e (5) cristas alongadas com pigmentação da camada basal. As principais características dermatoscópicas dos hemangiomas rubi são a presença de lagos venosos vermelhos. Na RCM, estes lagos correspondem a espaços vasculares com fluxo lento de células sanguíneas (*clods*). Histologicamente estas estruturas representam proliferação vascular dérmica com espaços vasculares. A principal estrutura dermatoscópica encontrada nos dermatofibromas é a mancha branca central, representada na RCM por fibras dérmicas alargadas e brilhantes no centro da lesão. Na histopatologia corresponde ao espessamento do colágeno na derme. **Conclusão:** Foram definidos os padrões das lesões pigmentadas da pele não melanocíticas na RCM. Também foi possível correlacionar os achados celulares encontrados na RCM com as estruturas dermatoscópicas e histopatológicas.

SUMMARY

D'Agostino AV. [**Determination of confocal microscopy patterns *in vivo* in nonmelanocytic lesions and comparison with dermoscopy and histopathology in cross sections**]. São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Pigmented nonmelanocytic skin lesions, represented by seborrheic keratosis, cherry angioma, dermatofibromas and pigmented basal cell carcinomas, many times can be clinically similar to melanoma and for this reason need auxiliary diagnostic methods such as dermoscopy, histopathology and, more recently, confocal microscopy *in vivo* (RCM). RCM is a non invasive method which provides real-time instant images and allows visualizing the microanatomic structures parallel to the skin, differently from conventional sections. Its interpretation is based on the morphology cell and on pattern identification associated with dermoscopy and histopathology findings. **Objectives:** Describe nonmelanocytic structure cells observed in RCM, establish diagnostic methods for each and match such findings with dermoscopy and histopathology features. **Material and methods:** Seventy two nonmelanocytic lesions were selected, being 31 seborrheic keratosis, 21 cherry angioma and 20 dermatofibromas. Pigmented basal cell carcinomas were excluded. Patients were recruited from the Skin Cancer Division of A.C. Camargo Cancer Center from August 2011 to April 2013. All patients were analysed as for their sex, age, skin type, nonmelanocytic lesions type and location. The dermoscopy method adopted was the patterns analysis and for the RCM description we use the Microscopy Confocal Terminology established on Confocal Microscopy Terminology Consensus. For the histopathological study we used the Headington method. **Results:** The cases reported show the correlation between dermoscopic structures and RCM features and histopathology. The main seborrheic keratosis dermoscopic findings are: (1) milium-like cysts, (2) comedone-like openings, (3) fissures, (4)

"*fat fingers*" and (5) fingerprint-like structures. These structures correlate with the following structures, respectively, in RCM: (1) corneal cysts, (2) corneal plugs, (3) cripts, (4) bulbous projections and (5) *cords*. The histopathological structures are represented by: (1) corneal horn, (2) skin invaginations met by queratin, (3) superficial invaginations, (4) epidermal acanthosis between invaginations and (5) alongated crists with basal pigmentation. The main cherry angioma dermatoscopic features are the presence of red lagoons. In RCM, these lagoons correspond to vascular spaces with slow flow of blood cells (*clods*). These histopathological structures represent dermal vascular proliferation with vascular spaces. The main dermoscopic structure found in dermatofibroma is a central white patch, represented in RCM by bright and thickening dermal collagen fibers in the center of the lesion. In histopatology, it corresponds to bright thickening of dermal collagen fibers. **Conclusion:** The pigmented nonmelanocytic skin lesions were defined in RCM. It was also possible to correlate the cells findings in RCM with dermatoscopic and histopathological structures.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fotos dermatoscópicas de ceratoses seborreicas (10X).....	7
Figura 2	Fotos dermatoscópicas de ceratoses seborreicas (10X).....	7
Figura 3	Nevo rubi à dermatoscopia (10X).....	9
Figura 4	Esquema dos diferentes padrões dermatoscópicos de dermatofibroma.....	11
Figura 5	Fotos dermatoscópicas de dermatofibromas (10X).....	12
Figura 6	Microscopia confocal <i>in vivo</i> de uma ceratose seborreica.....	21
Figura 7	Microscopia confocal <i>in vivo</i> de ceratoses seborreicas.....	22
Figura 8	Microscopia confocal <i>in vivo</i> de um hemangioma rubi.....	24
Figura 9	Microscopia confocal <i>in vivo</i> de um dermatofibroma.....	26
Figura 10	VivaScope 1500.....	32
Figura 11	VivaScope 3000 handheld.....	33
Figura 12	Fotos dermatoscópica (10X), da microscopia confocal <i>in vivo</i> e corte histológico de uma ceratose seborreica.....	67
Figura 13	Corte histológico transversal (200X) e microscopia confocal <i>in vivo</i> de uma ceratose seborreica.....	68

Figura 14	Fotos dermatoscópica (10X) e da microscopia confocal <i>in vivo</i> de uma ceratose seborreica.....	68
Figura 15	Fotos dermatoscópica (10X), da microscopia confocal <i>in vivo</i> e corte histológico de uma ceratose seborreica.....	69
Figura 16	Fotos clínica, dermatoscópica (10X), da microscopia confocal <i>in vivo</i> e corte histológico de um hemangioma rubi.....	72
Figura 17	Fotos dermatoscópica (10X), da microscopia confocal <i>in vivo</i> e corte histológico de um dermatofibroma.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação em relação ao sexo.....	41
Tabela 2	Classificação em relação à raça.....	42
Tabela 3	Classificação em relação à localização da lesão.....	42
Tabela 4	Classificação em relação ao sexo.....	43
Tabela 5	Classificação em relação à raça.....	43
Tabela 6	Classificação em relação à localização da lesão.....	43
Tabela 7	Classificação em relação ao sexo.....	44
Tabela 8	Classificação em relação à raça.....	44
Tabela 9	Classificação em relação à localização da lesão.....	45
Tabela 10	Características dermatoscópicas encontradas nas 31 lesões de ceratose seborreica.....	46
Tabela 11	Características dermatoscópicas encontradas nas 21 lesões de hemangioma rubi.....	47
Tabela 12	Características dermatoscópicas encontradas nas 20 lesões de dermatofibroma.....	48
Tabela 13	Características das 31 lesões de ceratose seborreica na microscopia confocal <i>in vivo</i>	50

Tabela 14	Características dos 21 hemangiomas rubi na microscopia confocal <i>in vivo</i>	52
Tabela 15	Características dos 20 dermatofibromas na microscopia confocal <i>in vivo</i>	53
Tabela 16	Características das 28 ceratoses seborreicas nos cortes convencionais.....	55
Tabela 17	Características das 20 ceratoses seborreicas nos cortes transversais.....	56
Tabela 18	Características dos 21 hemangiomas rubi nos cortes transversais e convencionais.....	57
Tabela 19	Características dos dermatofibromas em 20 cortes convencionais.....	58
Tabela 20	Características dos dermatofibromas em 06 cortes transversais.....	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Características dermatoscópicas da ceratose seborreica.....	8
Quadro 2	Características dermatoscópicas do hemangioma rubi.....	9
Quadro 3	Características dermatoscópicas do dermatofibroma.....	10
Quadro 4	Características da pele normal na microscopia confocal.....	18
Quadro 5	Correlação das estruturas dermatoscópicas das lesões não melanocíticas com as características da microscopia confocal <i>in vivo</i> e da histopatologia.....	76

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Lesões Pigmentadas da Pele	1
1.2	Lesões Pigmentadas da Pele não Melanocíticas Benignas	2
1.2.1	Ceratose Seborreica.....	2
1.2.2	Hemangioma Rubi.....	2
1.2.3	Dermatofibroma.....	2
1.3	Importância das Lesões não Melanocíticas Benignas	3
1.4	Dermatoscopia das Lesões não Melanocíticas Benignas	4
1.4.1	Aspectos Dermatoscópicos da Ceratose Seborreica	4
1.4.2	Aspectos Dermatoscópicos do Hemangioma Rubi.....	9
1.4.3	Aspectos Dermatoscópicos do Dermatofibroma.....	10
1.5	Limitações da Dermatoscopia e Importância da Microscopia Confocal <i>In Vivo</i>	12
1.6	A Microscopia Confocal <i>In Vivo</i> (RCM)	13
1.6.1	Realização do Exame e Princípios Físicos.....	14
1.6.2	Microscopia Confocal da Pele Normal.....	17
1.6.3	Importância da Microscopia Confocal <i>In Vivo</i> (RCM)	19
1.6.4	Microscopia Confocal das Lesões Pigmentadas da Pele não Melanocíticas.....	19
1.7	Características Dermatoscópicas, da Microscopia Confocal e Histologia em Cortes Perpendiculares e Transversais	26
2	JUSTIFICATIVA.....	28
3	OBJETIVOS	29
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	30
4.1	Material.....	30
4.1.1	Tipo de Estudo	30

4.1.2	População de Estudo	30
4.2	Casuística.....	30
4.2.1	CrITÉrios de Inclusão.....	31
4.2.2	CrITÉrios de Exclusão.....	31
4.3	Métodos.....	31
4.3.1	Dermatoscopia e Microscopia Confocal	31
4.3.2	Exame Dermatoscópico.....	33
4.3.3	Exame da Microscopia Confocal	34
4.3.4	Exame histopatológico	37
5	RESULTADOS.....	41
5.1	Resultados Gerais das Ceratoses Seborreicas	41
5.2	Resultados Gerais dos Hemangiomas Rubi.....	42
5.3	Resultados Gerais dos Dermatofibromas	44
5.4	Características Dermatoscópicas das Ceratoses Seborreicas	45
5.5	Características Dermatoscópicas dos Hemangiomas Rubi.....	47
5.6	Características Dermatoscópicas dos Dermatofibromas	47
5.7	Características das Ceratoses Seborreicas na Microscopia Confocal <i>In Vivo</i>	49
5.8	Características dos Hemangiomas Rubi na Microscopia Confocal <i>In Vivo</i>	51
5.9	Características dos Dermatofibromas na Microscopia Confocal <i>In Vivo</i>	52
5.10	Características das Ceratoses Seborreicas nos Cortes Histológicos	54
5.11	Características dos Hemangiomas Rubi nos Cortes Histológicos	56
5.12	Características dos Dermatofibromas nos Cortes Histológicos	57
6	DISCUSSÃO	60
6.1	Ceratose Seborreica.....	62
6.2	Hemangioma Rubi.....	70
6.3	Dermatofibroma.....	73

7	CONCLUSÃO	77
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78

ANEXOS

- Anexo 1** Características clinicomorfológicas das lesões vasculares e seus achados na histologia e na RCM
- Anexo 2** Características da ceratose seborreica e verruga plana na microscopia confocal
- Anexo 3** Termo de informação e consentimento livre e esclarecido
- Anexo 4** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)
- Anexo 5** Protocolos das lesões de ceratose seborreica, hemangioma rubi e dermatofibroma
- Anexo 6** Quadro descritivo das características dermatoscópicas, na microscopia confocal e na histologia nas lesões de ceratose seborreica, hemangioma rubi e dermatofibroma dos casos estudados

1 INTRODUÇÃO

1.1 LESÕES PIGMENTADAS DA PELE

Há dois passos para a classificação das lesões pigmentadas da pele à dermatoscopia: o primeiro passo consiste em diferenciar as lesões em melanocíticas ou não melanocíticas e o segundo é diferenciar as lesões melanocíticas em benignas ou malignas (BRAUN et al. 2005).

São consideradas lesões melanocíticas à dermatoscopia aquelas que apresentam as seguintes estruturas: glóbulos agregados, rede pigmentada, estrias radiadas, pigmentação azul homogênea ou padrão paralelo visível em palmas, plantas e mucosa. As lesões que não apresentam estas estruturas, mas que possuem múltiplos mílios, pseudoaberturas foliculares, criptas irregulares, rede similar à impressão digital ou aparência cerebriforme são classificadas em ceratoses seborreicas (BRAUN et al. 2005).

Quando as lesões pigmentadas apresentam vasos sanguíneos arboriformes (telangiectasias), áreas com aspecto de “folha”, ninhos ovóides ou múltiplos glóbulos azuis-acinzentados ou ulceração são sugestivas de carcinoma basocelular. Por fim, quando as lesões têm lagos vermelhos ou azuis-avermelhados (quase pretos) são denominadas de hemangiomas rubi. Caso nenhuma das estruturas mencionadas seja visível, as lesões ainda podem ser consideradas melanocíticas de padrão inespecífico (BRAUN et al. 2005).

Em resumo, as lesões melanocíticas são representadas pelos nevus e pelo melanoma cutâneo. As lesões não melanocíticas são representadas pela ceratose seborreica, pelo hemangioma rubi, pelo carcinoma basocelular e pelo dermatofibroma.

1.2 LESÕES PIGMENTADAS DA PELE NÃO MELANOCÍTICAS BENIGNAS

1.2.1 Ceratose Seborreica

Ceratose seborreica é uma lesão benigna de pele composta por ceratinócitos epidérmicos frequentemente pigmentados. É mais frequente em idosos (SENEL 2011), porém tem ocorrido aumento da prevalência em mulheres jovens menores de 40 anos (MEMON et al. 2000).

Clinicamente apresenta-se de diversas cores, formas e tamanhos: amarronzada, preta ou como manchas cor da pele e em placa, pápula ou nódulo. Quando irritada ou em regressão, pode apresentar coloração rosa ou acinzentada difusa ou focalmente (AHLGRIMM-SIESS et al. 2013).

1.2.2 Hemangioma Rubi

Também chamado de hemangioma em cereja (*cherry angioma*), corresponde a um tumor vascular benigno adquirido. Apresenta-se como uma pápula vascular compressiva, vermelha a violácea e brilhante de aproximadamente 2 a 4 mm de diâmetro. Comumente presente no tronco e nas extremidades proximais (ASTNER et al. 2010).

1.2.3 Dermatofibroma

Também chamado de histiocitoma fibroso (SENEL. 2011). É um tumor benigno fibroso caracterizado por um aumento do número de fibrócitos na derme e ocasionalmente no tecido subcutâneo. Apresenta uma mistura variável de macrófagos, linfócitos (raramente eosinófilos, neutrófilos) e/ou células plasmáticas com bandas de colágeno grosseiras. Possui também hiperplasia da epiderme com hiperpigmentação da camada basal (ZABALLOS et al. 2008).

O dermatofibroma apresenta etiologia desconhecida (SENEL. 2011). Comumente afeta jovens ou adultos de meia-idade, predominantemente do sexo feminino. Clinicamente aparece como uma pápula, uma placa ou um nódulo firme, de poucos milímetros a 2 cm, com superfície lisa e coloração variando de marrom claro a escuro, vermelho-púrpura ou amarelo. Desenvolve-se em qualquer região do corpo com predileção para os membros inferiores (ZABALLOS et al. 2008). Exibe um “sinal de ondulação” com a depressão lateral da pele sobrejacente (SENEL 2011).

1.3 IMPORTÂNCIA DAS LESÕES NÃO MELANOCÍTICAS BENIGNAS

Na maioria dos casos, o diagnóstico das lesões pigmentadas da pele não melanocíticas é clínico. Contudo, mesmo por um profissional experiente, muitas vezes estas lesões não são diagnosticadas por suas características clínicas. Desta forma, critérios adicionais são necessários para o seu

diagnóstico clínico com maior acurácia (DAL POZZO et al. 1999; SOYER et al. 2001), uma vez que estas lesões podem ser confundidas com um melanoma cutâneo.

No auxílio diagnóstico destas lesões temos disponível a dermatoscopia, a histopatologia e mais recentemente a microscopia confocal *in vivo* (RCM).

1.4 DERMATOSCOPIA DAS LESÕES NÃO MELANOCÍTICAS BENIGNAS

A dermatoscopia é uma técnica não invasiva, *in vivo*, que permite a visualização de características morfológicas não vistas a olho nu (SENEL. 2011).

Apresenta uma lente de magnificação de 10 a 20 vezes que permite uma acurácia diagnóstica de até 90%.

As estruturas dermatoscópicas e as cores associadas a sua distribuição oferecem ajuda na diferenciação entre as lesões melanocíticas e não melanocíticas, além da diferenciação entre as lesões melanocíticas malignas e benignas (MALVEHY et al. 2007).

1.4.1 Aspectos Dermatoscópicos da Ceratose Seborreica

Segundo BRAUN et al. (2002), as características dermatoscópicas que podem ser observadas na ceratose seborreica são:

1. Pseudocistos córneos (*milia-like cysts*): são estruturas arredondadas, esbranquiçadas ou amareladas que correspondem a pequenos cistos intraepidérmicos preenchidos por queratina;
2. Pseudoaberturas foliculares (*comedo-like openings*): vistas na histopatologia como invaginações da epiderme preenchidas por queratina;
3. Fissuras (*fissures*): são depressões irregulares ou lineares preenchidas por queratina. Quando há múltiplas fissuras a lesão fica com a aparência cerebriforme (*brainlike appearance*).
4. Vasos sanguíneos em forma de “grampo de cabelo” (*hairpin blood vessels*): são vasos longos, irregulares que formam um “looping”. Geralmente presentes na periferia da lesão de ceratose seborreica irritada.
5. Estruturas similares à rede pigmentada alargada (*networklike structures*): formadas por ceratinócitos pigmentados ou melanócitos ao longo da junção dermoepidérmica (JDE).
6. Bordas em “mordida de traça” (*moth-eaten borders*): presentes nas ceratoses seborreicas iniciais e nos lentigos solares.
7. Rede similar à impressão digital (*fingerprinting*): rede acastanhada com padrão de impressão digital. Pode ser vista em ceratoses seborreicas iniciais e lentigos solares.
8. Demarcação da borda da lesão (*sharp demarcation*): corte abrupto da pigmentação na borda da lesão.

Além destas características dermatoscópicas mencionadas, outros aspectos podem ser visualizados (AHLGRIMM-SIESS et al. 2013):

1. Ausência ou presença de pigmentação que pode ser marrom claro a escuro, preta, branca, róseo a vermelho-leitoso e azul-acinzentada.
2. Vasos sanguíneos pontuais ou lineares (*dotted and linear vessels*).

KOPF et al. (2006) descreveram os “dedos gordos” (*fat fingers*), tipicamente vistos na ceratose seborreica. São estruturas dermatoscópicas digitiformes espessas com diversos formatos: linear, curvilíneo, ramificado e circular-oval.

Nas Figuras 1 e 2 evidenciam-se alguns exemplos dermatoscópicos das ceratoses seborreicas com a descrição das características dermatoscópicas encontradas em cada lesão.

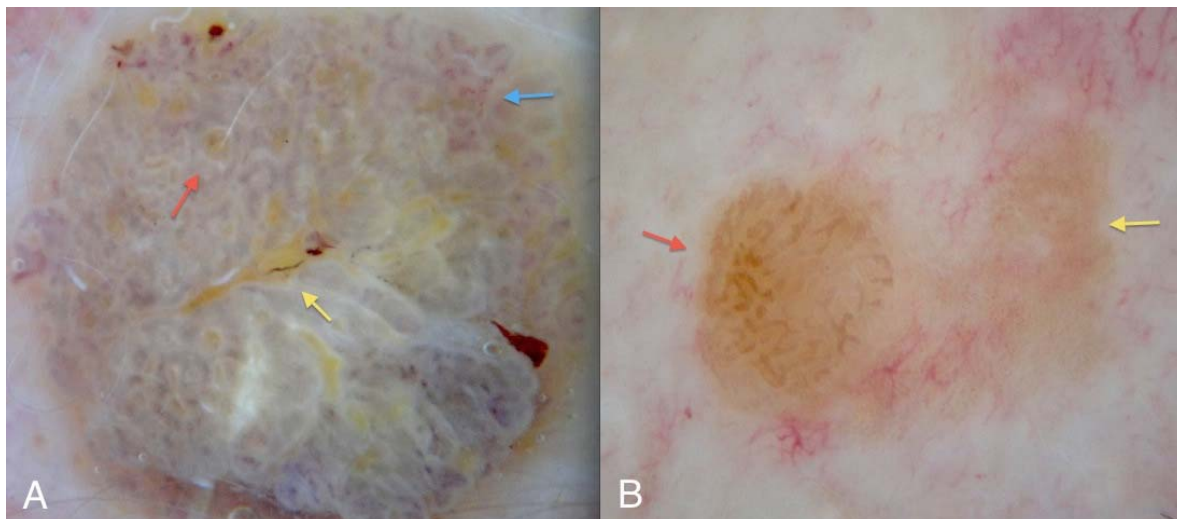


Figura 1 - Fotos dermatoscópicas de ceratoses seborreicas (10X). A. Lesão com pigmentação esbranquiçada. Apresenta fissuras e criptas (seta amarela), pseudoaberturas foliculares (seta vermelha) e vasos na periferia (seta azul). B. Lesão com pigmentação acastanhada, padrão cerebriforme (seta vermelha) e em impressão digital (seta amarela).

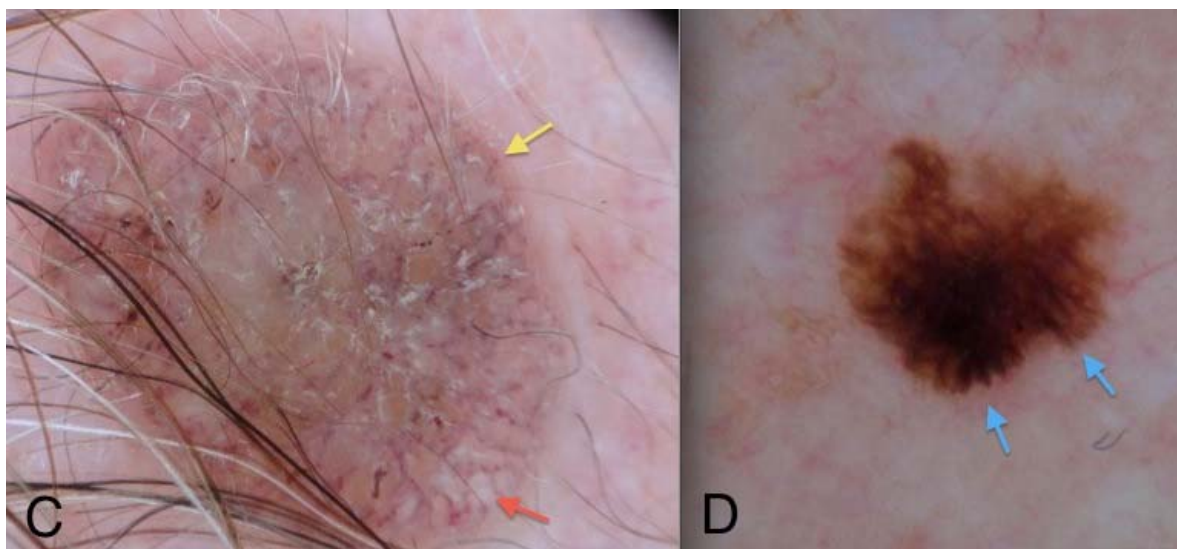


Figura 2 - Fotos dermatoscópicas de ceratoses seborreicas (10X). C. Lesão de fundo esbranquiçado com pseudo mílios (seta vermelha) e vasos em grampo de cabelo (seta amarela). D. Lesão de fundo castanho escuro apresentando padrão de rede pigmentar-like (setas azuis).

O Quadro 1 a seguir resume as características dermatoscópicas encontradas na ceratose seborreica:

Quadro 1 - Características dermatoscópicas da ceratose seborreica

1 - Sem pigmentação
2 - Com pigmentação
1. Marrom claro a escuro
2. Preta
3. Branca
4. Rósea ou vermelho-leitoso
5. Cinza-azulada
3 - Estruturas focais
1. Epiderme com fissuras, giros e sulcos
- superfície cerebriforme (<i>brainlike appearance</i> or <i>"fat fingers"</i>)
2. Corte abrupto da pigmentação na borda da lesão (<i>sharp demarcation</i>)
3. Pseudocisto córneo (<i>milialike cysts</i>)
4. Pseudoabertura folicular (<i>comedolike opening</i>)
5. Estruturas similares a rede pigmentada alargada (<i>networklike structures</i>)
6. Borda em "mordida de traça" (<i>moth-eaten borders</i>)
7. Rede com aspecto de impressão digital (<i>fingerprinting</i>)
8. Pontos e glóbulos acastanhados
9. Vasos sanguíneos irregulares (<i>looped</i> or <i>"hairpin" blood vessels</i>)
10. Vasos sanguíneos lineares e pontilhados (<i>dotted and linear blood vessels</i>)

1.4.2 Aspectos Dermatoscópicos do Hemangioma Rubi

A dermatoscopia do hemangioma rubi é caracterizada por lagos venosos vermelhos entremeados por fibrose. Quando trombosado, o hemangioma adquire uma coloração enegrecida.

O Quadro 2 abaixo ilustra as características dermatoscópicas encontradas no hemangioma rubi:

Quadro 2 - Características dermatoscópicas do hemangioma rubi

1. Lagos venosos vermelhos entremeados por fibrose
--

A Figura 3 exemplifica um nevo rubi à dermatoscopia.



Figura 3 - Nevo rubi à dermatoscopia (10X). Presença dos lagos vermelhos e fibrose entre os lagos.

1.4.3 Aspectos Dermatoscópicos do Dermatofibroma

Com base nas estruturas dermatoscópicas mais comumente encontradas, ZABALLOS et al. (2008) descreveram 10 padrões globais para os dermatofibromas divididos em dois grupos:

Grupo 1 - Dermatofibromas com rede pigmentada delicada na periferia

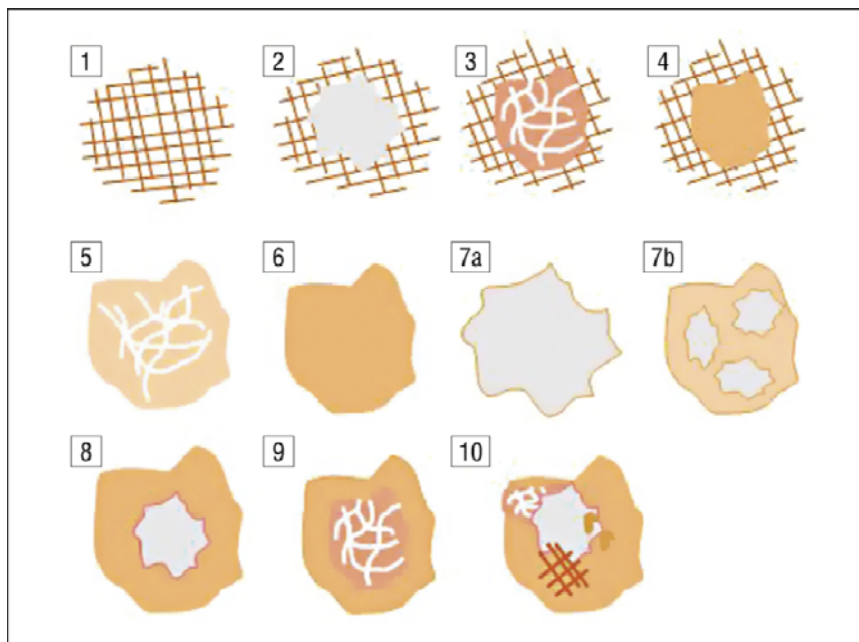
Grupo 2 - Dermatofibromas sem rede pigmentada delicada na periferia

O **Quadro 3** a seguir resume as características dermatoscópicas encontradas no dermatofibroma:

Quadro 3 - Características dermatoscópicas do dermatofibroma

1 - Rede delicada pigmentada na periferia: Padrão 1: rede pigmentada delicada em toda lesão Padrão 2: rede pigmentada delicada na periferia e centro com padrão cicatricial esbranquiçado Padrão 3: rede pigmentada delicada na periferia e centro com rede branca Padrão 4: rede pigmentada delicada na periferia e pigmentação central homogênea
2 - Sem rede pigmentada delicada na periferia: Padrão 5: rede branca em toda a lesão Padrão 6: pigmentação homogênea em toda lesão Padrão 7a: padrão cicatricial em toda lesão Padrão 7b: variante com múltiplos padrões cicatriciais brancos regularmente distribuídos Padrão 8: pigmentação periférica homogênea e padrão cicatricial branco no centro Padrão 9: pigmentação periférica homogênea e rede branca no centro Padrão 10: padrão atípico que consiste na presença de rede pigmentada atípica, padrão cicatricial atípico ou rede branca, pigmentação homogênea atípica ou distribuição irregular destas estruturas
3 - Estruturas focais: 1. Eritema periférico 2. Estruturas vasculares 3. Fissuras e rachaduras

A Figura 4 presente no estudo de ZABALLOS et al. (2008) ilustra os 10 padrões dermatoscópicos de dermatofibroma:



Fonte: ZABALLOS et al. (2008)

Figura 4 - Esquema dos diferentes padrões dermatoscópicos de dermatofibroma. Dermatofibromas com rede pigmentada delicada na periferia: 1. Rede pigmentada delicada em toda lesão; 2. Rede pigmentada delicada na periferia e centro com padrão cicatricial esbranquiçado; 3. Rede pigmentada delicada na periferia e centro com rede branca; 4. Rede pigmentada delicada na periferia e pigmentação central homogênea. Dermatofibromas sem rede pigmentada delicada na periferia: 5. Rede branca em toda lesão; 6. Pigmentação homogênea em toda lesão; 7 a. Padrão cicatricial em toda lesão; 7 b. Variante com múltiplos padrões cicatriciais brancos regularmente distribuídos; 8. Pigmentação homogênea periférica e padrão cicatricial branco no centro; 9. Pigmentação periférica homogênea e rede branca no centro; 10. Padrão atípico.

A Figura 5 apresenta dois exemplos dermatoscópicos de dermatofibroma.



Figura 5 - Fotos dermatoscópicas de dermatofibromas (10X). A. Observa-se a presença de pigmentação castanha irregular (seta azul), eritema periférico (seta laranja) e vasos lineares (seta amarela). B. Observa-se a presença de rede pigmentada delicada na periferia (seta vermelha) e padrão cicatricial no centro da lesão (seta amarela).

1.5 LIMITAÇÕES DA DERMATOSCOPIA E IMPORTÂNCIA DA MICROSCOPIA CONFOCAL *IN VIVO*

A existência de limitações do exame dermatoscópico na realização do diagnóstico de lesões benignas com aspecto dermatoscópico sugestivo de melanoma cutâneo levou à utilização da microscopia confocal como um método diagnóstico auxiliar nas lesões consideradas difíceis (GUITERA et al. 2009).

Atualmente, a busca pela melhoria da acurácia diagnóstica das lesões pigmentadas da pele levou ao desenvolvimento de técnicas de imagem como a microscopia confocal a laser, que surgiu como um método de exame

não invasivo para o estudo *in vivo* de condições fisiológicas e patológicas da pele (GERGER et al. 2005; PELLACANI et al. 2005).

1.6 A MICROSCOPIA CONFOCAL *IN VIVO* (RCM)

A microscopia confocal *in vivo* (RCM) tem a finalidade de fornecer imagens instantâneas, em tempo real, de alta resolução, *in vivo*, e permite a visualização das estruturas microanatômicas (células, núcleos e arquitetura tecidual) da pele em uma resolução próxima à histopatológica. As imagens obtidas por este método são em planos paralelos à pele, diferente dos cortes histológicos convencionais. Por esta razão a correlação entre estes dois métodos é considerada um desafio (BUSAM et al. 2001; LANGLEY et al. 2001; SCOPE et al. 2007).

Tradicionalmente, os microscópios confocais que utilizam marcadores fluorescentes têm sido considerados ferramentas importantes no estudo dos processos biológicos celulares.

Atualmente, os microscópios confocais representam uma oportunidade única no exame não invasivo da pele sem a necessidade de utilização dos marcadores fluorescentes ou corantes teciduais. O contraste das imagens confocais ocorre devido às variações naturais do índice de refração das organelas e microestruturas nas diferentes camadas da pele.

A ceratina epidérmica, por exemplo, apresenta diferentes índices de refração dependendo do estado de diferenciação do ceratinócito. Conforme a maturação dos ceratinócitos na epiderme, o peso molecular da ceratina

dentro destes aumenta, tornando-os mais refringentes, assim aumentando seu índice de refração e resultando em uma imagem confocal mais brilhante com ceratinócitos bem definidos (RAJADHYAKSHA et al. 1995).

A pigmentação melânica na epiderme também tem um índice de refração alto, de fato, mais alto que o dos ceratinócitos. Clínica e dermatoscopicamente a melanina é vista como uma coloração preta ou marrom devido à absorção da luz visível. Quando iluminada pela luz infravermelha, a absorção é bem menor. Esta baixa absorção combinada ao seu alto índice de refração leva ao aumento da luz refletida e dispersada e, conseqüentemente, a melanina à microscopia confocal aparece como uma coloração branca e brilhante (RAJADHYAKSHA et al. 1999).

Com a RCM é possível a visualização não só dos ceratinócitos epidérmicos e dos melanócitos como também dos eritrócitos e leucócitos dos capilares da papila dérmica e bandas de colágeno na derme. A interpretação das imagens confocais baseia-se na morfologia celular e no reconhecimento de padrões, ainda em estudo, associados aos achados histopatológicos e dermatoscópicos (RAJADHYAKSHA et al. 1995).

1.6.1 Realização do Exame e Princípios Físicos

Para a realização do exame, seleciona-se a lesão cutânea de interesse e sobre ela é aplicado um anel metálico acoplado a um disco adesivo com o centro transparente utilizando-se um óleo na interface entre o anel e a pele.

O microscópio confocal possui um braço articulado que permite um melhor encaixe ao anel metálico e utiliza-se também um gel na interface entre o anel e a lente do microscópio contida na extremidade do braço articulado para obtenção de uma melhor qualidade de imagem.

O índice de refração da epiderme é de aproximadamente 1.375 e do estrato córneo é próximo de 1.470. A melanina tem um índice de refração por volta de 1.700. Para obter imagens de qualidade, é necessária a utilização de um fluido de contato com índice de refração entre 1.330 e 1.500. Assim, pode ser utilizado água ou gel de ultrassom (RAJADHYAKSHA et al. 1999).

Com a utilização do anel adesivo, a pele torna-se estável lateralmente e permite que a lente se movimente para que toda a lesão seja examinada. A luz laser incide sobre uma pequena área da lesão de interesse e é refletida e dispersada devido às variações no índice de refração de organelas e estruturas teciduais e aos elementos teciduais com o mesmo comprimento de onda da fonte de luz resultando no contraste das imagens confocais (imagens em preto e branco) (NEHAL et al. 2008).

Utilizando-se o comprimento de luz de 830 nm, os melanossomos e a melanina produzem intensa refração e dispersão. Assim, os melanócitos e os ceratinócitos basais que são ricos em melanina e melanossomos apresentam-se extremamente brilhantes (NEHAL et al. 2008).

As imagens obtidas com o microscópio confocal permitem a visualização de detalhes celulares das diferentes camadas da pele no plano horizontal com resolução lateral de 0,5 a 1,0 μm e resolução axial entre 1 e 5

μm (espessura da secção óptica) e uma profundidade máxima de 300 a 400 μm (derme papilar) (MARGHOOB et al. 2003; RAJADHYAKSHA 2009).

Após passar pela lente objetiva, a luz incide sobre a área de interesse e é refletida e dispersada. A luz refletida e dispersada atravessa novamente a lente objetiva e alcança a abertura seletiva (*pinhole*) que impede a passagem da luz fora do foco (*out of focus*). A confocalidade do microscópio é proveniente basicamente do diâmetro da abertura seletiva (*pinhole*) que determina a resolução axial, quanto menor a abertura, maior é a qualidade da imagem (RAJADHYAKSHA 2009).

O microscópio confocal disponível para comercialização é produzido pela Lucid-Tech, em Rocherter, NY, EUA. O microscópio confocal Vivascope 1500® utiliza uma lente objetiva de imersão em água (índice de refração da água é semelhante ao índice de refração da epiderme, resultando em menor dispersão) com aumento de 30X, com abertura 0,9 NA e sua imagem tem campo de visão de 0,5 x 0,5 mm (NEHAL et al. 2008).

A imagem de todo o campo pode ser capturada e armazenada. Os campos são capturados em sequência formando uma imagem total (mosaico) com área de 4 x 4 mm (magnificação aproximadamente de 4X). Atualmente, este equipamento produz mosaicos com campos de visão de 8 x 8 mm (magnificação aproximadamente de 2X) (NEHAL et al. 2008).

O microscópio confocal também pode produzir imagens verticais (*Z stacks*) com a captura de 16 imagens desde a superfície até a profundidade de 200 μm . Com a utilização de um *software*, as imagens verticais podem

ser animadas simulando imagens em tempo real *in vivo* (RAJADHYAKSHA 2009).

Algumas características encontradas na microscopia confocal *in vivo* foram descritas e podem ser aplicadas no diagnóstico de algumas lesões pigmentadas da pele.

1.6.2 Microscopia Confocal da Pele Normal

O estrato córneo consiste de células grandes (10 - 30 μm) poligonais brilhantes anucleadas e apresenta fissuras e rugas de coloração escura (dermatóglifos). A camada granulosa se localiza 15 - 20 μm abaixo do estrato córneo e apresenta células brilhantes grandes (25 - 35 μm) com citoplasma granuloso e grande núcleo oval escuro. A camada espinhosa apresenta o padrão em "favo de mel" (*honeycomb*) com células poligonais (10 - 25 μm) com núcleo escuro, citoplasma brilhante e se localiza 20 - 100 μm abaixo do estrato córneo. A camada suprapapilar (basal) é formada por células basais brilhantes contendo melanina e agrupadas na região do topo da papila configurando o padrão em "pedra de calçamento" (*cobblestone*) (CALZAVARA - PINTON et al. 2008; NEHAL et al. 2008).

Na junção dermoepidérmica (JDE), os melanócitos e os ceratinócitos basais (células pequenas de 7 - 12 μm) apresentam-se de formato redondo, formando anéis de células brilhantes ao redor de uma área escura (padrão riniforme), a derme papilar com vasos centrais (CALZAVARA - PINTON et al. 2008; NEHAL et al. 2008).

Na derme papilar há presença de fibras colágenas reticuladas ou em feixes e melanófagos ao redor de pequenos vasos. Os melanófagos apresentam-se como células grandes, com bordas definidas e brilhantes na derme superior (*plump-bright cells*) (CALZAVARA - PINTON et al. 2008; NEHAL et al. 2008; MALVEHY et al. 2012) (**Quadro 4**).

Quadro 4 - Características da pele normal na microscopia confocal

1 – Camada epidérmica 1.Estrato córneo: presença de células grandes poligonais brilhantes anucleadas 2.Camada granulosa: células grandes brilhantes com citoplasma granuloso e núcleo oval escuro 3.Camada espinhosa: padrão em “favo de mel” (<i>honeycomb</i>); células poligonais com núcleo escuro e citoplasma brilhante 4.Camada basal: células basais brilhantes contendo melanina agrupadas no topo da papila formando o padrão em “pedra de calçamento” (<i>cobblestone</i>)
2 – Junção dermoepidérmica 1.Melanócitos e ceratinócitos basais pequenos e com formato redondo formando anéis de células brilhantes ao redor de uma área escura (padrão riniforme)
3 – Derme papilar 1.Fibras colágenas reticuladas ou em feixes 2.Melanófagos: células grandes e brilhantes com bordas bem definidas ao redor de pequenos vasos (<i>plump-bright cells</i>)

1.6.3 Importância da Microscopia Confocal *In Vivo* (RCM)

A microscopia confocal tem um papel promissor no diagnóstico clínico das lesões pigmentadas da pele quando a dermatoscopia não consegue fazê-lo. Em um trabalho realizado por GUITERA et al. (2009), 12% dos melanomas não foram diagnosticados pela dermatoscopia enquanto apenas 9% deles não foram diagnosticados pela microscopia confocal *in vivo*. Este estudo reforça a importância da microscopia confocal como um potencial método diagnóstico das lesões melanocíticas quando a dermatoscopia não realiza o diagnóstico clínico.

1.6.4 Microscopia Confocal das Lesões Pigmentadas da Pele Não Melanocíticas

Existem poucos estudos publicados que avaliam a contribuição da RCM para o diagnóstico das lesões não melanocíticas.

- **Ceratose Seborreica**

Imagens de ceratose seborreica e verruga plana obtidas pela RCM foram analisadas com o objetivo de testar a habilidade deste método em diferenciar tais lesões por vezes tão semelhantes clinicamente. As características encontradas pela RCM de cada uma delas comparadas com os achados histopatológicos estão no **Anexo 1**. No estudo apresentado, incluíram dois dermatologistas sem conhecimento prévio da técnica e dois com experiência prévia para analisar as imagens obtidas e os dois grupos

classificaram as lesões de forma igual, provando o valor do método não invasivo no diagnóstico destas lesões (LIU et al. 2010).

Foram descritas as características vasculares da ceratose seborreica na microscopia confocal (RCM) também observadas à dermatoscopia. Na RCM, a ceratose seborreica tem uma aparência cerebriforme com projeções bulbosas (*bulbous projections*), invaginações de queratina, pseudocistos córneos, padrão em “favo de mel” (*honeycomb*) na epiderme, estruturas tubulares e brilhantes alongadas na periferia da lesão (*cords*), papila polimorfa na junção dermoepidérmica (JDE) e melanófagos com vasos em “looping” (*looped vessels*) na papila dérmica (AHLGRIMM-SIESS et al. 2010).

As Figuras 6 e 7 evidenciam algumas das características da microscopia confocal descritas acima.

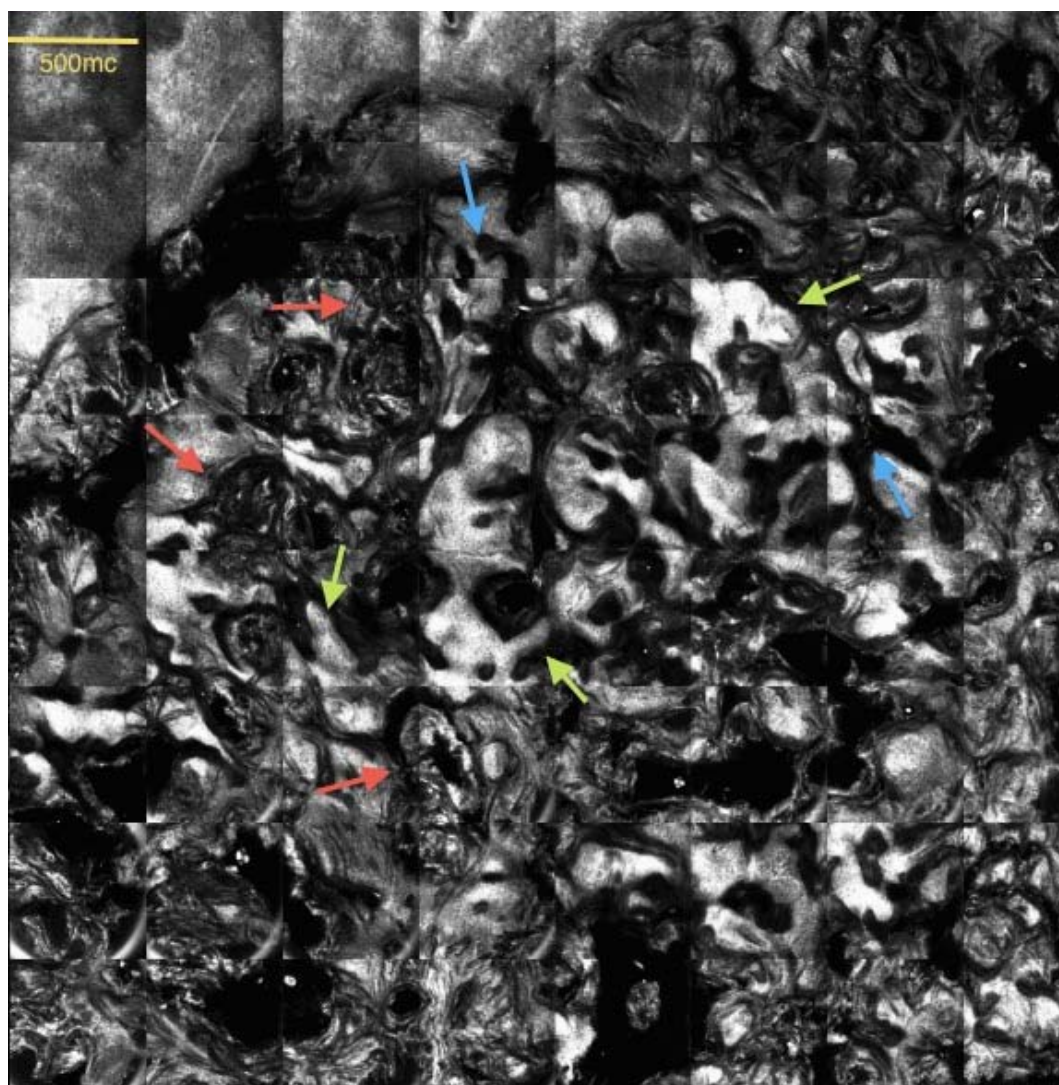


Figura 6 - Microscopia confocal *in vivo* de ceratose seborreica. Invaginações de queratina (setas vermelhas), projeções bulbosas (setas amarelas) e criptas e fissuras (setas azuis) na epiderme.

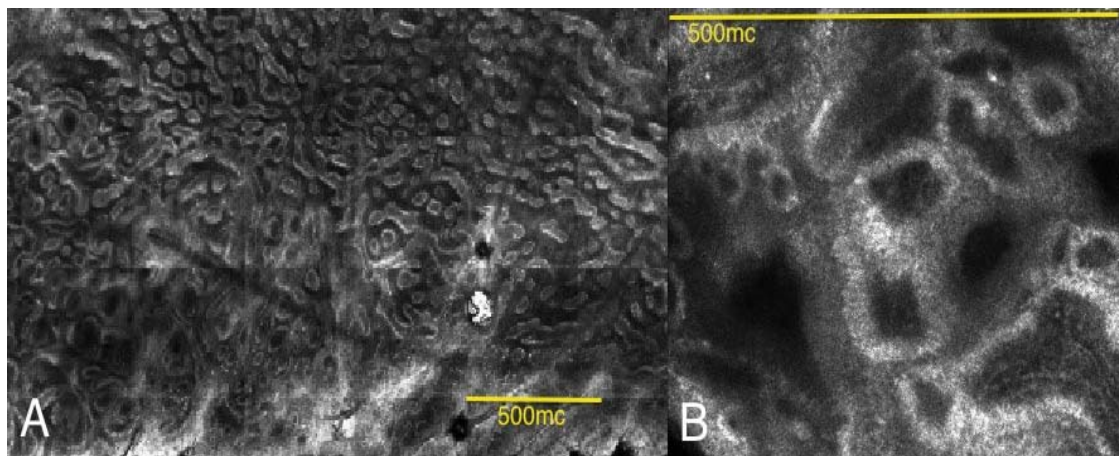


Figura 7 - Microscopia confocal *in vivo* de ceratoses seborreicas. A. Presença de *cords* na JDE. B. Presença de papilas polimorfas na JDE.

Novo estudo correlacionou as características encontradas na microscopia confocal (RCM) e na dermatoscopia de 45 ceratoses seborreicas. Apesar de pequena, a amostra evidenciou que a maioria dos critérios de ceratose seborreica na RCM mostrou boa correlação com os achados dermatoscópicos e que algumas características como o padrão regular em “favo de mel” (*honeycomb*) da epiderme podem apenas ser vistas através da RCM (AHLGRIMM-SIESS et al. 2013) .

- **Hemangioma Rubi**

ASTNER et al. (2010) realizaram um estudo com sete caucasianos que apresentavam diagnóstico clínico de lesão vascular, incluindo angioma, lago venoso, nevos rubi, granuloma piogênico, mancha vinho do porto, angioceratoma e linfangioma com o objetivo de definir os critérios específicos da microscopia confocal (RCM) para as lesões vasculares e determinar quando esses critérios poderiam contribuir para o diagnóstico

diferencial das mesmas. As características clínico morfológicas das lesões e seus achados na histologia e na RCM estão no **Anexo 2**. Neste estudo, concluíram que a RCM permite analisar a biologia vascular e quantificar o tamanho do vaso, sua densidade e intensidade do fluxo, contribuindo assim para o diagnóstico diferencial das lesões vasculares benignas congênitas e adquiridas. Além disso, a RCM pode ajudar a diferenciar lesões indeterminadas, como o granuloma piogênico, de um melanoma antes de um procedimento invasivo.

Foram publicados dois casos de hemangiomas trombosados nos quais a correlação de achados dermatoscópicos e da microscopia confocal (RCM) mostrou forte evidência diagnóstica. Foram vistos espaços escuros e dilatados na RCM que correspondem às lagoas vermelho-azuladas vistas na dermatoscopia (MOSCARELLA et al. 2012b).

A Figura 8 evidencia um nevo rubi na microscopia confocal *in vivo*.

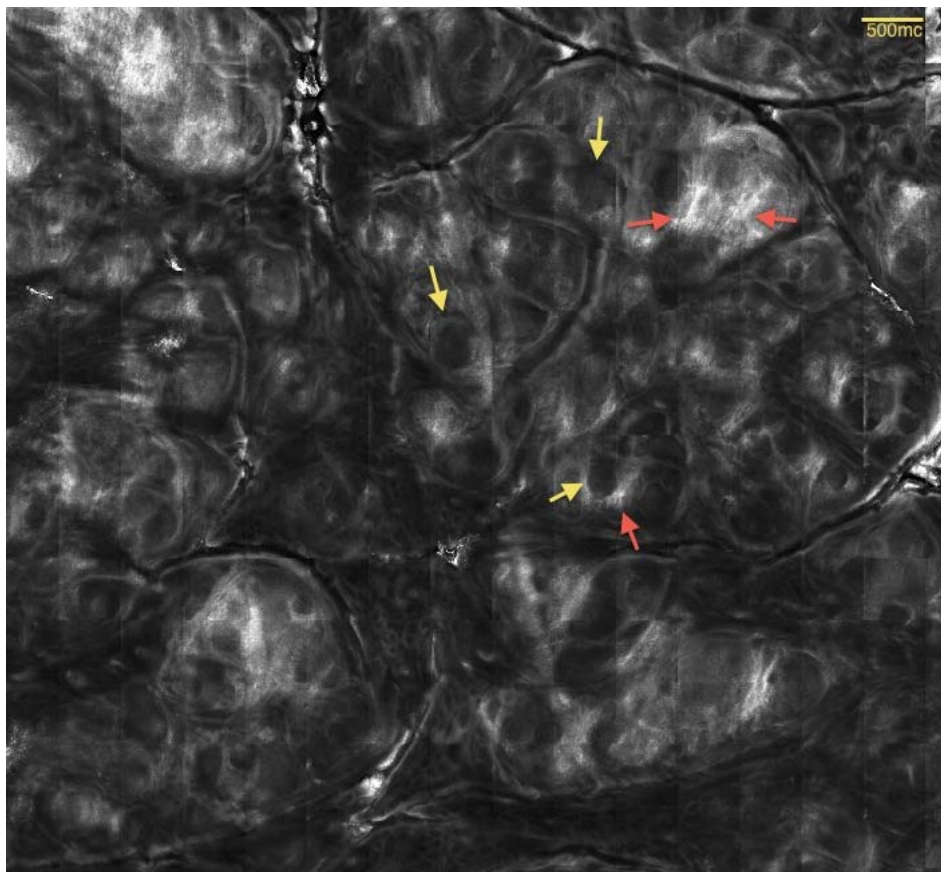


Figura 8 - Microscopia confocal de um hemangioma rubi. Lagos venosos (setas amarelas) e a fibrose entre eles (setas vermelhas) na JDE.

- **Dermatofibroma**

SCOPE et al. (2008) correlacionaram os achados dermatoscópicos com os achados observados na microscopia confocal de um dermatofibroma pigmentado, um tumor benigno que clinicamente muitas vezes pode ser confundido com um melanoma, mostrando a utilidade da técnica.

Um estudo recente apresentou cinco casos de lesões nodulares avermelhadas isoladas de aspecto clínico duvidoso submetidas à dermatoscopia e à RCM. O intuito dos autores foi analisar o papel da RCM na avaliação destas lesões. Em quatro dos cinco casos, diagnosticados histopatologicamente como sendo um nevo de Spitz, um granuloma

piogênico, uma metástase de melanoma e um poroma écrino, a RCM contribuiu para tais avaliações. No entanto, no caso diagnosticado como sendo um dermatofibroma, a RCM não realizou uma boa avaliação, uma vez que este tumor apresenta alteração histopatológica característica na derme, camada não atingida pelo aparelho. Esta limitação de profundidade pode ainda ser afetada pela hiperqueratose ou crostas presentes na superfície de algumas lesões nodulares, o que fez com que os autores não considerassem a RCM indicada para a avaliação de lesões nodulares (MOSCARELLA et al. 2012a).

A Figura 9 apresenta um exemplo de dermatofibroma padrão cicatricial central e rede periférica à microscopia confocal *in vivo*.

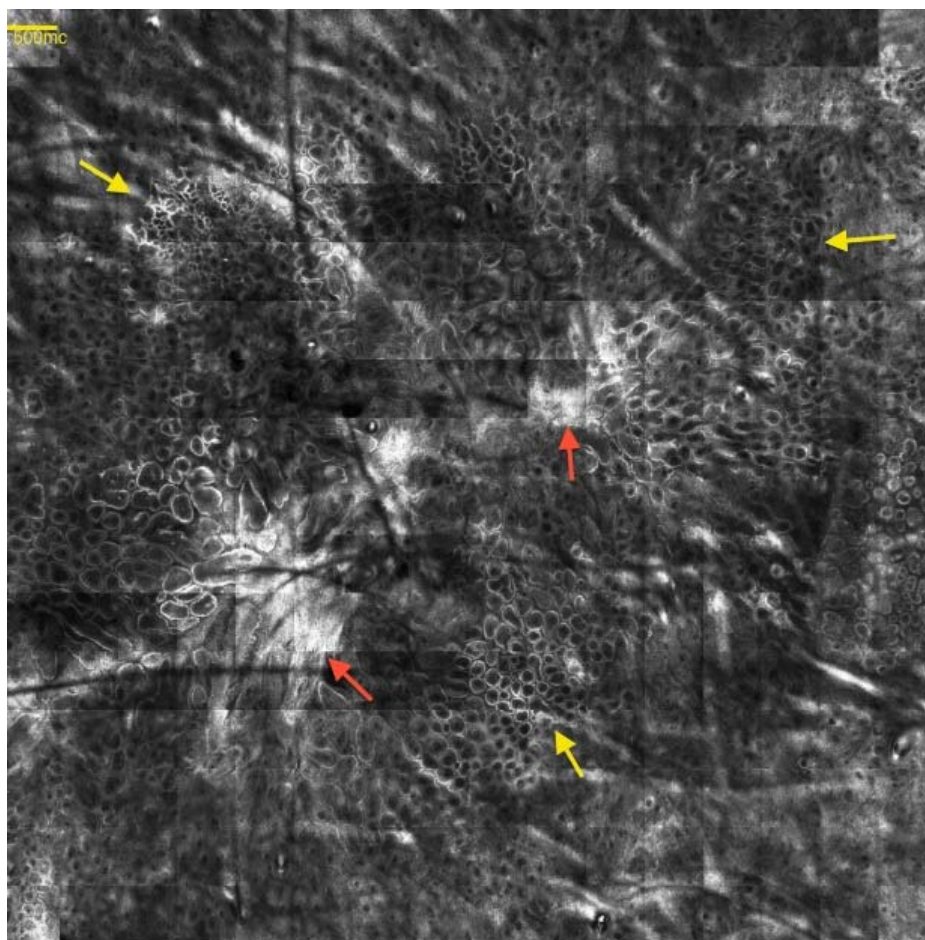


Figura 9 - Microscopia confocal *in vivo* de um dermatofibroma. Papilas demarcadas periféricas (setas amarelas) e área brilhante homogênea central (setas vermelhas) na JDE.

1.7 CARACTERÍSTICAS DERMATOSCÓPICAS, DA MICROSCOPIA CONFOCAL E HISTOLOGIA EM CORTES PERPENDICULARES E TRANSVERSAIS

Existem poucos trabalhos publicados na literatura médica internacional que comparam as características dermatoscópicas com os achados da microscopia confocal das lesões pigmentadas da pele e a histopatologia em cortes perpendiculares.

- **Ceratose Seborreica**

Recentemente houve a publicação de quatro casos clínicos envolvendo lesões de face suspeitas em pele severamente danificada pelo sol no qual a microscopia confocal (RCM) mostrou-se útil como adjuvante na acurácia e precisão do diagnóstico suspeito. Os autores correlacionaram as características observadas na RCM com as características dermatoscópicas e histopatológicas das lesões. Um dos casos citados tratava-se de uma lesão com características dermatoscópicas sugestivas de uma ceratose seborreica na face, mas com áreas cinza-azuladas que deixaram dúvida. O exame RCM revelou um padrão normal em “favo de mel” (*honeycomb*) na epiderme, ausência de células pagetóides (sugestivas de melanoma), estruturas tubulares e brilhantes na periferia da lesão (*cords*), melanófagos na derme papilar (*plump cells*), papilas demarcadas (*edged papillae*) e pequenas células brilhantes homogêneas correspondentes a ceratinócitos pigmentados. A histopatologia confirmou o diagnóstico (WURM et al. 2012).

Não existem relatos da comparação entre as características dermatoscópicas, a microscopia confocal e os achados histopatológicos em cortes transversais (mesmo plano da dermatoscopia e microscopia confocal), como proposto neste estudo.

2 JUSTIFICATIVA

A comparação entre a microscopia confocal *in vivo*, a histopatologia em cortes transversais e a dermatoscopia poderá trazer novos conhecimentos em relação às lesões pigmentadas da pele não melanocíticas, favorecer o diagnóstico de lesões que são extremamente duvidosas à dermatoscopia e também contribuirá na determinação dos padrões diagnósticos que atualmente estão sendo estudados.

Este projeto tem por meta estudar as bases da microscopia confocal das lesões pigmentadas da pele não melanocíticas baseado nas características dermatoscópicas já padronizadas e amplamente utilizadas e nos achados histopatológicos em cortes perpendiculares e transversais, utilizando a experiência prévia e bem sucedida do trabalho realizado por REZZE et al. (2006).

3 OBJETIVOS

- 1) Descrever os achados celulares e arquiteturais das lesões pigmentadas não melanocíticas da pele observados no exame de microscopia confocal *in vivo* e estabelecer os padrões diagnósticos para cada lesão.
- 2) Correlacionar os achados da microscopia confocal *in vivo* com as características dermatoscópicas encontradas nas lesões pigmentadas não melanocíticas da pele e com os achados histopatológicos em cortes perpendiculares e transversais.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional e não aleatório.

4.1.2 População de Estudo

Os participantes deste estudo prospectivo foram recrutados no ambulatório do Núcleo de Câncer da Pele e Dermatologia do A.C. Camargo Cancer Center durante o período de agosto de 2011 até abril de 2013.

Foram incluídas as lesões não melanocíticas de ceratose seborreica, hemangioma rubi e dermatofibroma de pacientes submetidos aos exames clínico, dermatoscópico, de microscopia confocal e histopatológico das lesões.

4.2 CASUÍSTICA

Esperava-se um total de 70 casos, sendo 30 ceratoses seborreicas, 20 hemangiomas rubi e 20 dermatofibromas. Foram obtidos 72 casos, sendo 31 ceratoses seborreicas, 21 hemangiomas rubi e 20 dermatofibromas.

4.2.1 Critérios de Inclusão

- 1 Lesões com diagnóstico dermatoscópico de ceratose seborreica, hemangioma e dermatofibroma (lesões não melanocíticas).
- 2 Os casos em que os pacientes concordaram com o estudo e assinaram o termo de consentimento pós-informado (**Anexo 3**).

4.2.2 Critérios de Exclusão

1. Pacientes que não desejaram participar da pesquisa.
2. As lesões em região do couro cabeludo, região palmo-plantar, face, aparato ungueal e mucosa coletadas antes de agosto de 2012, quando não tínhamos disponível o Vivascope 3000 handheld.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Dermatoscopia e Microscopia Confocal

Após a coleta dos dados iniciais, o paciente foi submetido ao exame clínico, dermatoscópico e de microscopia confocal. Os exames dermatoscópico e da microscopia confocal *in vivo* foram realizados nas lesões selecionadas utilizando-se câmera digital Sony® Cyber Shot DSC-W290 12.1 MP acoplado ao dermatoscópio DermLite II Pro HR (DermLite®) com uso do adaptador (DermLite® II/III adapters) e o VivaScope® (1500 ou 3000) e VivaCam® Dermoscope (Lucid-Tech, Rochester, New York, EUA) respectivamente.



Figura 10 - VivaScope 1500



Figura 11 - VivaScope 3000 handheld

4.3.2 Exame Dermatoscópico

O método dermatoscópico escolhido para montagem do protocolo das lesões foi o de análise de padrões (**Anexo 5**).

- **Ceratose Seborreica**

As ceratoses seborreicas foram avaliadas dermatoscopicamente quanto à ausência ou presença de pigmentação (cor marrom claro a escuro, preta, branca, rósea ou vermelho-leitoso e cinza-azulada) e a presença das seguintes estruturas focais: (1) epiderme com superfície cerebriforme, (2) corte abrupto da pigmentação na borda da lesão, (3) presença de pseudocisto córneo, (4) presença de pseudoabertura folicular, (5) estruturas similares à rede pigmentada alargada, (6) borda em “mordida de traça”, (7) rede com aspecto de impressão digital, (8) pontos e glóbulos acastanhados, (9) vasos sanguíneos irregulares e (10) vasos lineares e pontilhados (**Quadro 1**).

- **Hemangioma Rubi**

Os hemangiomas rubi foram dermatoscopicamente caracterizados pela presença de lagos venosos vermelhos entremeados por fibrose (**Quadro 2**).

- **Dermatofibroma**

Os dermatofibromas foram avaliados dermatoscopicamente quanto à (1) presença de rede pigmentada delicada na periferia (grupo 1) e (2) ausência de rede pigmentada delicada na periferia (grupo 2). As lesões do grupo 1 foram enquadradas nos padrões dermatoscópicos de 1 a 4 e as do grupo 2 nos padrões de 5 a 10 (**Quadro 3**).

4.3.3 Exame da Microscopia Confocal

O exame de microscopia confocal baseou-se na utilização de um protocolo com a descrição de todas as características encontradas nas lesões não melanocíticas. Foram utilizados termos previamente estabelecidos pelo Consenso de Terminologia da Microscopia Confocal (PELLACANI et al. 2009) além de descrições de outras literaturas sobre o assunto (BRAUN et al. 2002; KROPF et al. 2006; ZABALLOS et al. 2008; ASTNER et al. 2010; WURM et al. 2012; MALVEHY et al. 2012; AHLGRIMM-SIESS et al 2010 e 2013) (**Anexo 4**).

- **Ceratose Seborreica**

As ceratoses seborreicas foram avaliadas quanto à presença das seguintes características na microscopia confocal:

1. **Camada epidérmica:** (1) padrão em “favo de mel” típico (*typical honeycomb*); (2) padrão em “favo de mel” atípico (*atypical honeycomb*); (3) padrão em “pedra de calçamento” típico (*typical cobblestone*); (4) padrão em “pedra de calçamento” atípico (*atypical cobblestone*); (5) mílios ou pseudocistos córneos (*corneal pseudocysts*); (6) plugs córneos (*corneal plugs*); (7) criptas correspondentes a estruturas redondas a lineares (*crypts*); (8) estruturas redondas a ovais denominadas de projeções bulbosas (*bulbous projections*).
2. **Junção dermoepidérmica:** (1) papilas demarcadas (*edged papillae*); (2) papilas não demarcadas (*nonedged papillae*); (3) estruturas tubulares e alongadas na periferia da lesão (*cords*); (4) projeções bulbosas (*bulbous projections*).
3. **Derme papilar:** (1) padrão vascular misto; (2) *plump cells*; (3) ceratinócitos pigmentados na papila.
4. **Estruturas focais:** (1) Células nucleadas ou dendríticas na epiderme; (2) células inflamatórias, (3) vasos circulares focais; (4) camada basal em paliçada na papila dérmica.

- **Hemangioma Rubi**

Os hemangiomas rubi na microscopia confocal foram avaliados quanto à presença das seguintes características:

1. **Camada epidérmica:** (1) epiderme normal; (2) epiderme diminuída e retificada; (3) padrão em “favo de mel” típico (*typical honeycomb*); (4) padrão em “favo de mel” atípico (*atypical honeycomb*); (3) padrão em “pedra de calçamento” típico (*typical cobblestone*); (4) padrão em “pedra de calçamento” atípico (*atypical cobblestone*).
2. **Derme papilar:** (1) colágeno espesso na derme logo abaixo da epiderme; (2) colágeno entre os espaços vasculares; (3) espaços vasculares escuros e tortuosos na derme superficial (*clods*); (3.1) com fluxo lento de células sanguíneas; (3.2) com fluxo rápido de células sanguíneas; (3.3) com fluxo lento e rápido de células sanguíneas e (4) espaços vasculares com rolamento de hemácias.

- **Dermatofibroma**

Os dermatofibromas foram avaliados na microscopia confocal quanto a presença das seguintes características:

- 1 **Camada epidérmica:** (1) padrão em “favo de mel” típico (*typical honeycomb*); (2) padrão em “favo de mel” atípico (*atypical honeycomb*); (3) padrão em “pedra de calçamento” típico (*typical cobblestone*); (4) padrão em “pedra de calçamento” atípico (*atypical cobblestone*).

- 2 **Junção dermoepidérmica:** (1) padrão de anéis com células basais refráteis; (2) sem padrão de anéis com células basais refráteis; (3) anéis alongados e (4) estruturas tubulares alongadas (*cords-like*).
- 3 **Derme papilar:** (1) estruturas fibrilares densas de colágeno e (2) vasos sanguíneos dilatados ou lineares.
- 4 **Estruturas focais:** (1) células dendríticas; (2) polarização dos núcleos celulares (núcleos alongados); (3) ceratinócitos pigmentados na epiderme; (4) células amorfas e nucleadas refráteis (*plump cells*).

Na maior parte dos casos, foi realizado o armazenamento das imagens em 6 diferentes níveis da epiderme: camada córnea/granulosa, espinhosa, suprabasal, junção dermoepidérmica, derme papilar e início da derme reticular.

4.3.4 Exame Histopatológico

Todas as lesões foram excisadas cirurgicamente e encaminhadas para o exame anatomopatológico seguindo a rotina do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo.

A maioria das lesões foi totalmente excisada e a peça cirúrgica obtida foi fixada em formol tamponado a 10% por no mínimo 24 horas, emblocada em parafina e processada em cortes perpendiculares a epiderme como padronizado pelo Departamento de Anatomia Patológica do Hospital.

Após a divulgação do laudo histopatológico, a peça cirúrgica parafinada foi desemblocada pelo método de aquecimento e reemblocada

transversalmente no bloco de parafina com a superfície de corte sendo a epiderme. Parafina extra foi adicionada à superfície de corte para evitar o desgaste do estrato córneo nas primeiras fatias. Secções consecutivas (5 µm) foram realizadas das camadas mais superficiais do estrato córneo em direção à derme, e então, coradas com Hematoxilina e Eosina para posterior correlação com os achados da RCM.

Esta metodologia utilizada baseou-se no método de Headington, uma técnica de fácil execução que permitiu a realização dos cortes histológicos transversais sem causar prejuízo para os pacientes e resultou em uma publicação em revista médica indexada. Consiste na retirada de um *punch* cilíndrico de 4 mm da peça cirúrgica e posterior secção longitudinal (perpendicular à epiderme) em dois fragmentos de tamanhos semelhantes. Um fragmento é incluído transversalmente para a realização dos cortes transversais e o outro é utilizado para a realização de cortes perpendiculares à epiderme, semelhantes aos da rotina diagnóstica (HEADINGTON 1984; REZZE et al. 2006).

Também foi criado um protocolo de aspectos histopatológicos para cada lesão não melanocítica contendo as características histopatológicas mais comuns a serem observadas nos cortes perpendiculares e nos transversais (RABINOVITZ et al. 2012) (**Anexo 5**).

- **Ceratose Seborreica**

As ceratoses seborreicas foram avaliadas quanto a presença das seguintes estruturas histopatológicas:

1. **Estruturas típicas:** (1) proliferação epidérmica com hiperkeratose, papilomatose e acantose; (2) rolha córnea; (3) pseudoabertura folicular; (4) pigmentação na camada basal; (5) fusão de cristas epidérmicas com padrão “em blocos”; (6) fusão de cristas epidérmicas com padrão “rendilhado”.
2. **Estruturas focais:** (1) melanófagos na derme; (2) camada basal em paliçada na papila dérmica; (3) infiltrado inflamatório na derme papilar.

- **Hemangioma Rubi**

Os hemangiomas rubi foram avaliados histopatologicamente quanto à presença de:

- 1 **Estruturas típicas:** (1) epiderme normal; (2) epiderme atrófica e (3) proliferação vascular dérmica com espaços vasculares;
- 2 **Estruturas focais:** (1) malformação de vasos (parede de vasos mais espessa com poucas hemácias e muitos linfáticos).

- **Dermatofibroma**

Os dermatofibromas foram avaliados pela presença das seguintes estruturas histopatológicas:

- 1 **Estruturas típicas:** (1) acantose; (2) hiperplasia pseudoepiteliomatosa; (3) alongamento de cristas; (4) proliferação basalóide; (5) hiperpigmentação da camada basal e (6) células fusiformes com depósito de colágeno;

- 2 **Estruturas focais:** (1) xantomização (células agrupadas contendo lipídios ou hemossiderina); (2) hemorragia (derrame pigmentar); (3) melanócitos e (4) pequenos vasos sanguíneos.

5 RESULTADOS

Foram avaliadas 72 lesões de pacientes do Núcleo de Câncer da Pele e Dermatologia do A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo, no período de agosto de 2011 a abril de 2013. Todos os pacientes foram analisados quanto ao sexo, idade, cor da pele, tipo e localização da lesão não melanocítica.

5.1 RESULTADOS GERAIS DAS CERATOSES SEBORREICAS

Foram analisadas 31 lesões de ceratose seborreica.

A idade média dos 25 pacientes avaliados com ceratose seborreica foi de 61 anos.

Destes, 12 (48%) eram do sexo feminino e 13 (52%) do sexo masculino.

Tabela 1 - Classificação em relação ao sexo

Sexo	Frequência	Porcentagem
Feminino	12	48,0
Masculino	13	52,0
Total	25	100,0

Dos 25 participantes, 23 (92%) eram brancos, um (4%) era não branco e um (4%) era amarelo.

Tabela 2 - Classificação em relação à raça

Raça	Frequência	Porcentagem
Branca	23	92,0
Não Branca	1	4,0
Amarela	1	4,0
Total	25	100,0

Das 31 lesões de ceratose seborreica, 18 (58%) estavam localizadas no tronco, 9 (29%) nos membros e 04 (13%) na cabeça/pescoço.

Tabela 3 - Classificação em relação a localização da lesão

Localização	Frequência	Porcentagem
Cabeça/pescoço	04	13,0
Tronco	18	58,0
Membros	09	29,0
Total	31	100,0

5.2 RESULTADOS GERAIS DOS HEMANGIOMAS RUBI

Foram analisadas 21 lesões de hemangioma rubi.

A idade média dos 11 pacientes avaliados com hemangioma rubi foi de 52 anos.

Destes, 05 (45,5%) eram do sexo feminino e 06 (54,5%) do sexo masculino.

Tabela 4 - Classificação em relação ao sexo

Sexo	Frequência	Porcentagem
Feminino	05	45,5
Masculino	06	54,5
Total	11	100,0

Todos os participantes eram brancos. Nenhum não branco ou asiático foi recrutado.

Tabela 5 - Classificação em relação à raça

Raça	Frequência	Porcentagem
Branca	11	100,0
Não Branca	0	0
Amarela	0	0
Total	11	100,0

Das 21 lesões de hemangioma rubi, 14 (66,7%) estavam localizadas no tronco, 05 (23,8%) nos membros e 02 (9,5%) na cabeça/pescoço.

Tabela 6 - Classificação em relação à localização da lesão

Localização	Frequência	Porcentagem
Cabeça/pescoço	02	9,5
Tronco	14	66,7
Membros	05	23,8
Total	21	100,0

5.3 RESULTADOS GERAIS DOS DERMATOFIBROMAS

Foram analisadas 20 lesões de dermatofibroma.

A idade média dos 16 pacientes avaliados com dermatofibroma foi de 48,9 anos.

Destes, 13 (81,25%) eram do sexo feminino e 03 (18,75%) do sexo masculino.

Tabela 7 - Classificação em relação ao sexo

Sexo	Frequência	Porcentagem
Feminino	13	81,25
Masculino	03	18,75
Total	16	100,0

Dos 16 participantes, 15 (93,75%) eram brancos e apenas um (6,25%) era não branco. Nenhum asiático foi recrutado.

Tabela 8 - Classificação em relação à raça

Raça	Frequência	Porcentagem
Branca	15	93,75
Não Branca	01	6,25
Amarela	0	0
Total	16	100,0

Das 20 lesões de dermatofibroma, 02 (10%) estavam localizadas no tronco, 17 (85%) nos membros e 01 (5%) na cabeça/pescoço.

Tabela 9 - Classificação em relação à localização da lesão

Localização	Frequência	Porcentagem
Cabeça/pescoço	01	5,0
Tronco	02	10,0
Membros	17	85,0
Total	20	100,0

5.4 CARACTERÍSTICAS DERMATOSCÓPICAS DAS CERATOSES SEBORREICAS

Todas as 31 lesões de ceratose seborreica estudadas eram pigmentadas, sendo 28 (90,32%) delas com pigmentação marrom claro a escuro, 02 (6,45%) com pigmentação preta, 05 (16,12%) com pigmentação branca, 08 (25,80%) com pigmentação rósea (ou vermelho-leitoso) e 03 (9,67%) com pigmentação cinza-azulada.

Com relação às estruturas focais, 15 (48,38%) das lesões de ceratose seborreica estudadas apresentaram aspecto cerebriforme (*"fat fingers"*), 03 (9,67%) tinham corte abrupto da pigmentação na borda da lesão (*sharp demarcation*), 13 (41,93%) apresentaram pseudocistos córneos (*milialike cysts*) e 12 (38,70%) tinham pseudoaberturas foliculares (*comedolike openings*).

Quatro (12,90%) destas lesões apresentaram estruturas similares a rede pigmentada alargada (*networklike structures*), 01 (3,22%) apresentou borda em mordida de traça (*moth-eaten borders*) e 02 (6,45%) apresentaram rede de aspecto de impressão digital (*fingerprinting*).

Com relação aos vasos sanguíneos da derme papilar, 07 (22,58%) apresentaram vasos irregulares em “grampo de cabelo” (*“hairpin” blood vessels*) e 05 (16,12%) apresentaram vasos lineares e pontilhados (*dotted and linear blood vessels*).

Cinco (16,12%) lesões também apresentaram pontos e glóbulos acastanhados.

Tabela 10 - Características dermatoscópicas encontradas nas 31 lesões de ceratose seborreica

Características dermatoscópicas das ceratoses seborreicas	Número de casos / Porcentagem
Sem pigmentação	0
Com pigmentação:	31 / 100,0
Marrom claro a escuro	28 / 90,32
Preta	02 / 6,45
Branca	05 / 16,12
Rósea ou vermelho-leitoso	08 / 25,80
Cinza-azulada	03 / 9,67
Estruturas focais:	
Epiderme com fissuras, giros e sulcos	15 / 48,38
Corte abrupto da pigmentação na borda da lesão	03 / 9,67
Pseudocisto córneo	13 / 41,93
Pseudoabertura folicular	12 / 38,70
Estruturas similares à rede pigmentada alargada	04 / 12,90
Borda em “mordida de traça”	01 / 3,22
Rede com aspecto de impressão digital	02 / 6,45
Pontos e glóbulos acastanhados	05 / 16,12
Vasos sanguíneos irregulares	07 / 22,58
Vasos sanguíneos lineares e pontilhados	05 / 16,12
Total	31 / 100,0

5.5 CARACTERÍSTICAS DERMATOSCÓPICAS DOS HEMANGIOMAS RUBI

Todas as 21 lesões de hemangioma rubi estudadas apresentaram lagos venosos vermelhos entremeados por fibrose como característica dermatoscópica.

Tabela 11 - Características dermatoscópicas encontradas nas 21 lesões de hemangioma rubi

Características dermatoscópicas dos hemangiomas rubi	Número de casos / Porcentagem
Lagos venosos vermelhos entremeados por fibrose	21 / 100,0
Total	21 / 100,0

5.6 CARACTERÍSTICAS DERMATOSCÓPICAS DOS DERMATOFIBROMAS

Dos 20 dermatofibromas analisados, 16 (80%) pertenceram ao grupo 1 (com rede pigmentada delicada na periferia) e 04 (20%) ao grupo 2 (sem rede pigmentada delicada na periferia).

No grupo 1, 08 (40%) lesões apresentaram o padrão 2 (padrão cicatricial esbranquiçado no centro), 07 (35%) apresentaram padrão 3 (padrão central com rede branca) e 01 (5%) apresentou o padrão 4 (pigmentação homogênea central). Nenhum dos dermatofibromas

analisados apresentou o padrão 1 (rede pigmentada delicada em toda lesão).

No grupo 2, 02 (10%) lesões apresentaram o padrão 8 (pigmentação homogênea periférica e cicatriz esbranquiçada no centro) e 01 (5%) apresentou o padrão 9 (pigmentação homogênea periférica e rede branca no centro). Nenhum dermatofibroma do estudo apresentou os padrões 5 (rede branca em toda lesão), 6 (pigmentação homogênea em toda lesão), 7 a (padrão cicatricial total), 7 b (múltiplos padrões cicatriciais esbranquiçados regularmente distribuídos) ou 10 (padrão cicatricial atípico).

Eritema periférico foi encontrado em 06 (30%) dos dermatofibromas estudados e estruturas vasculares em 05 (25%) dos casos.

Tabela 12 - Características dermatoscópicas encontradas nas 20 lesões de dermatofibroma

Características dermatoscópicas nos dermatofibromas	Número de casos / Porcentagem
Grupo 1	16 / 80,0
Padrão 1	0
Padrão 2	08 / 40,0
Padrão 3	07 / 35,0
Padrão 4	01 / 5,0
Grupo 2	04 / 20,0
Padrão 5	0
Padrão 6	0
Padrão 7a	0
Padrão 7b	0
Padrão 8	02 / 10,0
Padrão 9	01 / 5,0
Padrão 10	0
Outras estruturas:	
Eritema periférico	06 / 30,0
Estruturas vasculares	05 / 25,0
Total	20 / 100,0

5.7 CARACTERÍSTICAS DAS CERATOSES SEBORREICAS NA MICROSCOPIA CONFOCAL *IN VIVO*

Na camada epidérmica encontramos padrão em “favo de mel” típico (*typical honeycomb*) em 06 (19,35%) lesões, representando a maioria dos casos. O padrão em “favo de mel” atípico (*atypical honeycomb*) foi encontrado em 03 (9,67%) lesões e padrão em “pedra de calçamento” atípico (*atypical cobblestone*) em 02 (6,45%) lesões. O padrão em “pedra de calçamento” típico (*typical cobblestone*) foi visualizado em 04 (12,90%) lesões. Mílios ou pseudocistos córneos foram observados em 09 (29,03%) lesões, pseudoaberturas foliculares em 13 (41,93%), criptas em 22 (70,96%) e projeções bulbosas em 13 (41,93%) lesões.

Na junção dermoepidérmica foram vistas 24 (77,41%) lesões com papilas demarcadas, nenhuma lesão com papilas não demarcadas, 10 (32,25%) lesões com estruturas tubulares, brilhantes e alongadas na periferia (*cords*) e 09 (29,03%) apresentaram projeções bulbosas (*bulbous projections*). **(Figura 14).**

Na derme papilar, o padrão vascular misto foi encontrado em 05 (16,12%) lesões. Quinze (48,38%) lesões apresentaram melanófagos na derme (*plump cells*) e 07 (22,58%) ceratinócitos pigmentados na papila.

Quanto às estruturas focais, 12 (38,70%) lesões evidenciaram células nucleadas ou dendríticas na epiderme. Células inflamatórias foram encontradas em 08 (25,80%) lesões. Vasos circulares focais foram vistos em

02 (6,45%) lesões e outras 02 (6,45%) evidenciaram camada basal em paliçada na papila dérmica (**Figura 15**).

Tabela 13 - Características das 31 lesões de ceratose seborreica na microscopia confocal

Características na microscopia confocal	Número de casos / Porcentagem
1 - Camada epidérmica:	
1. Padrão em "favo de mel" típico	06 / 19,35
2. Padrão em "favo de mel" atípico	03 / 9,67
3. Padrão em "pedra de calçamento" típico	04 / 12,9
4. Padrão em "pedra de calçamento" atípico	02 / 6,45
5. Mílios (pseudocistos córneos)	09 / 29,03
6. Plugs córneos	13 / 41,93
6. Criptas	22 / 70,96
7. Projeções bulbosas	13 / 41,93
2 - Junção dermoepidérmica:	
1. Papilas demarcadas	24 / 77,41
2. Papilas não demarcadas	0
3. <i>Cords</i>	10 / 32,25
4. Projeções bulbosas	09 / 29,03
3 - Derme papilar:	
1. Padrão vascular misto	05 / 16,12
2. <i>Plump cells</i>	15 / 48,38
3. Ceratinócitos pigmentados na papila	07 / 22,58
4 - Estruturas focais:	
1. Células nucleadas ou dendríticas na epiderme	12 / 38,7
2. Células inflamatórias	08 / 25,8
3. Vasos circulares focais	02 / 6,45
4. Camada basal em paliçada na papila dérmica	02 / 6,45
Total	31 / 100,0

5.8 CARACTERÍSTICAS DOS HEMANGIOMAS RUBI NA MICROSCOPIA CONFOCAL *IN VIVO*

Foi observada uma epiderme diminuída e retificada em 02 (9,52%) hemangiomas rubi analisados. O padrão “em favo de mel” típico foi visualizado em 07 (33%) hemangiomas e o padrão “em pedra de calçamento” típico em um (4,76%) caso apenas.

A derme papilar com colágeno espesso logo abaixo da epiderme foi vista em 07 (33%) lesões. Quatorze (67%) lesões apresentaram colágeno entre os espaços vasculares. Os espaços vasculares escuros e tortuosos denominados de “*clods*” com fluxo sanguíneo lento foram predominantemente vistos em 15 (71,42%) lesões. Os “*clods*” com fluxo sanguíneo rápido foram observados em 07 (33%) lesões. Três (14,28%) lesões apresentaram os 02 fluxos sanguíneos ao mesmo tempo e em apenas uma (4,76%) observamos espaços vasculares com rolamento de hemácias.

Tabela 14 - Características dos 21 hemangiomas rubi na microscopia confocal

Características na microscopia confocal	Número de casos / Porcentagem
1 - Camada epidérmica:	
1. Epiderme normal	0
2. Epiderme diminuída e retificada	02 / 9,52
3. Padrão em “favo de mel” típico	07 / 33,0
4. Padrão em “favo de mel” atípico	0
5. Padrão em “pedra de calçamento” típico	01 / 4,76
6. Padrão em “pedra de calçamento” atípico	0
2 - Derme papilar:	
1. Colágeno espesso na derme	07 / 33,0
2. Colágeno entre os espaços vasculares	14 / 67,0
3. <i>Clods</i>	
3.1. com fluxo sanguíneo lento de células sanguíneas	15 / 71,42
3.2. com fluxo sanguíneo rápido de células sanguíneas	07 / 33,0
3.3 com fluxo sanguíneo lento e rápido de células sanguíneas	03 / 14,28
4. Espaços vasculares com rolamento de hemácias	01 / 4,76
Total	21 / 100,0

5.9 CARACTERÍSTICAS DOS DERMATOFIBROMAS NA MICROSCOPIA CONFOCAL *IN VIVO*

Na camada epidérmica, 09 (45%) dermatofibromas tinham padrão “em favo de mel” (*honeycomb*) típico e 01 (5%) atípico. O padrão “em pedra de calçamento” (*cobblestone*) típico não foi visualizado enquanto que o padrão atípico foi visto em 02 (10%) lesões.

Nas lesões de dermatofibroma em que pudemos visualizar a junção dermoepidérmica, 14 (70%) tinham o padrão de anéis com células basais refráteis e quatro (20%) apresentaram anéis alongados. Em 16 (80%) lesões observamos estruturas tubulares alongadas (*cords-like*) que podem justificar a rede pigmentar delicada vista na dermatoscopia do dermatofibroma.

Na derme papilar, foram vistas estruturas fibrilares densas de colágeno em todos os 20 casos (100%). Cinco (25%) lesões possuíam vasos sanguíneos visíveis.

Quanto às estruturas focais presentes, 02 (10%) dermatofibromas possuíam células dendríticas na epiderme e outros 03 (15%) possuíam *plump cells*. Uma (5%) lesão evidenciou polarização dos núcleos celulares (núcleos alongados) e uma (5%) apresentou ceratinócitos pigmentados na epiderme.

Tabela 15 - Características dos 20 dermatofibromas na microscopia confocal

Características na microscopia confocal	Número de casos / Porcentagem
1 - Camada epidérmica:	
1. Padrão em “favo de mel” típico:	09 / 45,0
2. Padrão em “favo de mel” atípico	02 / 10,0
3. Padrão em “pedra de calçamento” típico:	0
4. Padrão em “pedra de calçamento” atípico	02 / 10,0
2 - Junção Dermoepidérmica:	
1. Padrão de anéis com células basais refráteis	14 / 70,0
2. Sem padrão de anéis com células basais refráteis	0
3. Anéis alongados	04 / 20%
4. Estruturas tubulares alongadas (<i>cords-like</i>)	16 / 80,0
3 - Derme papilar:	
1. Estruturas fibrilares densas de colágeno	20 / 100,0
2. Vasos sanguíneos	05 / 25,0
4 - Estruturas focais:	
1. Células dendríticas	02 / 10,0
2. Polarização dos núcleos celulares (núcleos alongados)	01 / 5,0
3. Ceratinócitos pigmentados na epiderme	01 / 5,0
4. <i>Plump cells</i>	03 / 15,0
Total	20 / 100,0

5.10 CARACTERÍSTICAS DAS CERATOSES SEBORREICAS NOS CORTES HISTOLÓGICOS

Das 31 ceratoses seborreicas estudadas, não foi possível analisar criteriosamente os cortes perpendiculares de 03 (9,67%) delas e os cortes transversais de 11 (35,48%). O principal fator que impossibilitou a análise de alguns cortes foi a dificuldade na confecção das peças cirúrgicas que muitas vezes apresentavam hiperkeratose acentuada e esfrelamento fácil quando em contato com o formol tamponado a 10%.

Nos 28 cortes perpendiculares disponíveis, as 28 (100%) ceratoses seborreicas avaliadas apresentaram proliferação epidérmica com hiperkeratose, papilomatose e acantose, 20 (71,42%) possuíam rolha córnea (mílio) e 17 (60,71%) tinham pseudoaberturas foliculares visíveis. Vinte e quatro (85,71%) lesões apresentavam pigmentação na camada basal, 12 (42,85%) tinham fusão de cristas epidérmicas com padrão em “blocos” e 04 (14,28%) tinham fusão com padrão “rendilhado”.

Quanto às estruturas focais observadas nestes cortes perpendiculares, 07 (25%) mostraram melanóforos na derme. A camada basal em paliçada na papila dérmica foi vista em uma lesão apenas (3,57%) e o infiltrado inflamatório na derme superficial foi marcante em 05 (17,85%) lesões.

Nos 20 cortes transversais disponíveis, 19 (95%) ceratoses seborreicas analisadas apresentaram proliferação epidérmica com hiperkeratose, papilomatose e acantose, 14 (70%) tinham rolha córnea

(mílio) e apenas 04 (20%) possuíam pseudoaberturas foliculares visíveis. Dezesete (85%) ceratoses apresentaram pigmentação na camada basal, 02 (10%) lesões tinham fusão de cristas com padrão em “blocos” e 03 (5%) tinham fusão com padrão “rendilhado”.

Quanto às estruturas focais destes cortes transversais, 02 (10%) apresentaram a camada basal em paliçada na papila dérmica e 02 (10%) tinham um infiltrado inflamatório na derme superficial importante.

Tabela 16 - Características das 28 ceratoses seborreicas nos cortes perpendiculares

Características histopatológicas nos cortes perpendiculares	Número de casos / Porcentagem
1 - Estruturas típicas:	
1. Proliferação epidérmica com hiperkeratose, papilomatose e acantose	28 / 100,0
2. Rolha córnea	20 / 71,42
3. Pseudoaberturas foliculares	17 / 60,71
4. Pigmentação na camada basal	24 / 85,71
5. Fusão de cristas epidérmicas: padrão em "blocos"	12 / 42,85
6. Fusão de cristas epidérmicas: padrão "rendilhado"	04 / 14,28
2 - Estruturas focais:	
1. Melanóforos na derme	07 / 25,0
2. Camada basal em paliçada na papila dérmica	01 / 3,57
3. Infiltrado inflamatório na derme superficial	05 / 17,85
Total	28 / 100,0

Tabela 17 - Características das 20 ceratoses seborreicas nos cortes transversais

Características histopatológicas nos cortes transversais	Número de casos / Porcentagem
1 - Estruturas típicas:	
1. Proliferação epidérmica com hiperkeratose, papilomatose e acantose	19 / 95,0
2. Rolha córnea	14 / 70,0
3. Pseudoaberturas foliculares	04 / 20,0
4. Pigmentação na camada basal	17 / 85,0
5. Fusão de cristas epidérmicas: padrão em "blocos"	02 / 10,0
6. Fusão de cristas epidérmicas: padrão "rendilhado"	03 / 5,0
2 - Estruturas focais:	0
1. Melanófagos na derme	04 / 20,0
2. Camada basal em paliçada na papila dérmica	02 / 10,0
3. Infiltrado inflamatório na derme superficial	02 / 10,0
Total	20 / 100,0

5.11 CARACTERÍSTICAS DOS HEMANGIOMAS RUBI NOS CORTES HISTOLÓGICOS

Dos 21 hemangiomas rubi analisados, apenas um (4,76%) apresentou epiderme atrófica visível. Não foi possível a visualização da epiderme nas demais lesões (95,23%). Todos os 21 (100%) hemangiomas apresentaram proliferação vascular dérmica com espaços vasculares e em apenas um (4,76%) deles foi vista malformação de vasos (parede dos vasos mais espessa com poucas hemácias e muitos linfáticos). Ambos os cortes histológicos apresentaram as mesmas características.

Tabela 18 - Características dos 21 hemangiomas rubi nos cortes transversais e perpendiculares

Características histopatológicas nos cortes transversais	Número de casos / Porcentagem
1 - Estruturas típicas:	
1. Epiderme normal	0
2. Epiderme atrófica	01 / 4,76
3. Proliferação vascular dérmica com espaços vasculares	21 / 100,0
2 - Estruturas focais:	
1. Malformação de vasos	01 / 4,76
Total	21 / 100,0

5.12 CARACTERÍSTICAS DOS DERMATOFIBROMAS NOS CORTES HISTOLÓGICOS

Foi possível a avaliação de todos os cortes perpendiculares dos 20 dermatofibromas estudados. Já os cortes transversais foram avaliados em apenas 06 (30%) lesões. Isto porque o processamento do corte transversal faz desaparecer a epiderme e/ou não avalia lesões situadas na derme profunda.

Nos cortes perpendiculares, todos (100%) os 21 hemangiomas tinham acantose, 04 (20%) apresentaram hiperplasia pseudoepiteliomatosa, 01 (5%) apresentou alongamento de cristas e 17 (85%) possuíam proliferação basalóide. Onze (55%) lesões possuíam hiperpigmentação da camada basal, 16 (80%) apresentaram células fusiformes com depósitos de colágeno e 05 (25%) tinham xantomização (células agrupadas contendo lipídios ou hemossiderina). Onze (55%) lesões apresentaram pequenos vasos

sanguíneos (55%). Hemorragia foi vista em 03 (15%) lesões e os melanócitos em 11 (55%).

Nos cortes transversais analisados, 05 (83,33%) dermatofibromas tinham acantose, 03 (50%) possuíam proliferação basalóide, 06 (100%) apresentavam hiperpigmentação da camada basal visível e 03 (50%) possuíam melanócitos. Hemorragia foi vista em uma (16,66%) lesão assim como os pequenos vasos sanguíneos (16,66%). Hiperplasia pseudoepiteliomatosa, alongamento de cristas, células fusiformes com depósitos de colágeno e xantomização não foram visualizados nestes cortes.

Tabela 19 - Características dos dermatofibromas em 20 cortes perpendiculares

Características dos cortes perpendiculares	Número de casos / Porcentagem
Estruturas típicas:	
1. Acantose	20 / 100,0
2. Hiperplasia pseudoepiteliomatosa	04 / 20,0
3. Alongamento de cristas	01 / 5,0
4. Proliferação basalóide	17 / 85,0
5. Hiperpigmentação da camada basal	11 / 55,0
6. Células fusiformes com depósitos de colágeno	16 / 80,0
Estruturas focais:	
1. Xantomização	05 / 25,0
2. Hemorragia	03 / 15,0
3. Melanócitos	11 / 55,0
4. Pequenos vasos sanguíneos	11 / 55,0
Total	20 / 100,0

Tabela 20 - Características dos dermatofibromas em 06 cortes transversais

Características nos cortes transversais	Número de casos / Porcentagem
Estruturas típicas:	
1. Acantose	05 / 83,33
2. Hiperplasia pseudoepiteliomatosa	0
3. Alongamento de cristas	0
4. Proliferação basalóide	03 / 50,0
5. Hiperpigmentação da camada basal	06 / 100,0
6. Células fusiformes com depósitos de colágeno	0
Estruturas focais:	
1. Xantomização	0
2. Hemorragia	01 / 16,66
3. Melanócitos	03 / 50,0
4. Pequenos vasos sanguíneos	01 / 16,66
Total	06 / 100,0

Foi feita uma tabela geral descritiva das características dermatoscópicas, na microscopia confocal e na histopatologia encontradas nas lesões de ceratose seborreica, hemangioma rubi e dermatofibroma de cada caso estudado (**Anexo 6**).

6 DISCUSSÃO

Na maioria dos casos o exame clínico é suficiente para diagnosticar as lesões não melanocíticas. Entretanto, existem lesões clínicas de difícil diagnóstico e que podem se assemelhar a um melanoma cutâneo. Para estes casos podemos utilizar técnicas diagnósticas não invasivas antes mesmo da realização de uma biópsia para a avaliação histopatológica. Dentre estas técnicas está a dermatoscopia e mais recentemente a microscopia confocal *in vivo*.

A dermatoscopia é uma técnica não invasiva, *in vivo*, que permite a visualização amplificada em 10 a 20 vezes de características morfológicas não vistas a olho nu (SENEL 2011). As estruturas dermatoscópicas e as cores associadas a sua distribuição oferecem ajuda na diferenciação entre as lesões melanocíticas e não melanocíticas, benignas e malignas (MALVEHY et al. 2007).

Entretanto, algumas características dermatoscópicas não são exclusivas de uma classe de lesões e podem causar dúvida diagnóstica. Nesta situação, o acesso a uma tecnologia não invasiva com a capacidade de analisar com mais detalhe a morfologia celular lesional pode ser de grande ajuda.

A microscopia confocal *in vivo* é uma técnica não invasiva que fornece imagens *in vivo* e em planos horizontais das estruturas anatômicas da epiderme e derme papilar. As imagens apresentam alta resolução, próxima à

observada na histologia (BUSAM et al. 2001; LANGLEY et al. 2001; SCOPE et al. 2007; BRAGA et al. 2009).

A aplicação da microscopia confocal *in vivo* como auxiliadora no diagnóstico de lesões pigmentadas duvidosas pode também contribuir para a seleção do método mais indicado de biópsia (BRAGA et al. 2009).

Existem poucos estudos na literatura que avaliam a contribuição da microscopia confocal no diagnóstico de lesões não melanocíticas. Além disso, os padrões visualizados por esta técnica estão ainda em estudo.

Considerando-se que as imagens da confocal mostram estruturas anatômicas da epiderme e derme papilar semelhantes à histopatologia, porém em planos transversais (não perpendiculares como os obtidos pelos cortes convencionais) e de forma não invasiva, a análise de cortes histopatológicos transversais das lesões e a correlação destes com os padrões dermatoscópicos e da microscopia confocal (também transversais) pode contribuir para a determinação dos padrões lesionais na microscopia confocal.

Neste estudo examinamos 72 lesões pigmentadas da pele não melanocíticas na microscopia confocal e correlacionamos estes achados com a dermatoscopia e os cortes histológicos (perpendicular e transversal).

6.1 CERATOSE SEBORREICA

Foram avaliadas 31 ceratoses seborreicas. Os elementos dermatoscópicos mais característicos destas lesões são pseudocistos córneos, pseudoaberturas foliculares, fissuras e cristas e rede em impressão digital (BRAUN et al. 2002; BASSOLI et al. 2012).

Pseudocistos córneos (*milia-like cysts*) à dermatoscopia apresentam-se como estruturas arredondadas, esbranquiçadas ou amareladas que correspondem a pequenos cistos intraepidérmicos preenchidos por queratina. Em nossa casuística, estiveram presentes em 13 casos. Quando observadas à microscopia confocal, estas estruturas denominadas de cistos córneos mostraram-se brilhantes, arredondadas, homogêneas e intraepidérmicas. Na histopatologia de cortes transversais, o aspecto coincidiu com a microscopia confocal, quando lamelas de queratina em disposição concêntrica podem ser observadas represadas em meio à epiderme.

Pseudoaberturas foliculares, por sua vez, foram encontradas em 12 lesões. Sua definição dermatoscópica é a de uma “cratera” ou plug oval amarelo, marrom ou preto na superfície da lesão de ceratose seborreica. Ao exame de microscopia confocal, estas formações são chamadas de plugs córneos e se mostram como estruturas brilhantes lamelares cebola-like na superfície da epiderme. Na histopatologia de cortes transversais, não esperávamos ver diferença entre pseudoaberturas foliculares e pseudocistos córneos, uma vez que são processos de natureza coincidente – o

represamento de lamelas concêntricas de queratina na epiderme. O aspecto que as diferencia histologicamente em cortes convencionais é a existência ou não de conexão com o exterior, que não esperávamos observar nos cortes transversais. No entanto, nossas preparações mostraram-se por vezes oblíquas, o que possibilitou a diferenciação em alguns casos.

Fissuras dermatoscopicamente são depressões irregulares ou lineares preenchidas com queratina. Quando múltiplas formam a aparência cerebriforme da ceratose seborreica. Correspondem às criptas na microscopia confocal, que são estruturas lineares ou arredondadas e mais escuras do que a superfície epidérmica ao redor. Histologicamente, seriam de difícil avaliação pelos cortes transversais. Porém, dada à obliquidade de alguns cortes, puderam ser percebidas como invaginações epidérmicas. Em nossa casuística estiveram presentes em 15 casos.

Cristas (*“fat fingers”*) são estruturas digitiformes lineares, curvilíneas, ovais ou em “ramos” que representam os giros do aspecto cerebriforme. À microscopia confocal são denominadas projeções bulbosas (*bulbous projections*), estruturas ovais a arredondadas contíguas com ou adjacentes aos *cords*. Histologicamente visualizamos a epiderme acantótica entre as invaginações epidérmicas ou a fusão de cristas epidérmicas com padrão em “blocos”.

A rede em impressão digital, por sua vez, é definida dermatoscopicamente como linhas finas marrons e paralelas formando uma rede similar à impressão digital. Corresponde aos *cords* na microscopia confocal, que são estruturas tubulares brilhantes epidérmicas formadas por

células monomórficas na junção dermoepidérmica. Histologicamente são correspondentes ao aspecto de fusão de cristas epidérmicas de padrão “rendilhado”. Foram encontradas em 02 casos.

Analisando nossos achados de ceratose seborreica à microscopia confocal, definem-se os seguintes padrões característicos, conforme as camadas da pele:

- **Camada epidérmica:**

Nas camadas granulosa e espinhosa, a ceratose seborreica pode mostrar-se predominantemente com o padrão em favo de mel” típico (06 casos) ou com o padrão em “favo de mel” atípico, nos casos de maior acantose epidérmica, com ceratinócitos nas camadas granulosa e espinhosa apresentando núcleos anormalmente hipercromáticos ou em ceratoses seborreicas irritadas (casos 3, 4 e 28).

Algumas células dendríticas esparsas, ou células nucleadas superficialmente dispostas podem estar presentes (em nosso estudo foram 12 casos), correspondendo a melanócitos, células de Langerhans (dendríticas) ou paraceratose (células nucleadas). Pela dificuldade em distinguir os melanócitos atípicos (células dendríticas) de células de Langerhans através da coloração histológica convencional, optamos por não correlacionar estas células vistas na microscopia confocal com os cortes histológicos.

Também podem ser observados pseudocistos (9 casos) e pseudoaberturas foliculares (13 casos), além de projeções bulbosas (13 casos) e criptas (22 casos).

Nos casos de ceratoses seborreicas bastante pigmentadas, padrão em “pedra de calçamento” típico pode ser visualizado (4 casos).

- **Junção dermoepidérmica:**

As projeções bulbosas podem ser observadas em toda a espessura da epiderme, inclusive na junção dermoepidérmica (9 casos).

Neste estrato, também podem ser visualizadas estruturas tubulares (*cords*) (10 casos) e, quando observadas, as papilas são bem demarcadas (24 casos), podendo ser policíclicas e/ou polimórficas.

Raramente o aspecto das células basais nas papilas dérmicas pode simular paliçada. Nestes casos outros elementos devem ser considerados para o diagnóstico diferencial com carcinoma basocelular (caso 8 e 31).

Um dos casos estudados (caso 28) apresentou características dermatoscópicas de uma ceratose seborreica inicial. As imagens da lesão na microscopia confocal mostraram um padrão em “favo de mel” atípico (granulosa espessada), células dendríticas na epiderme, projeções bulbosas e vasos na derme papilar. Por outro lado, o laudo histopatológico considerou a lesão como sendo uma verruga plana que apresentava papilomatose, hipergranulose, macrófagos com processo inflamatório importante e tinha ausência de rolhas córneas. Tratou-se de um caso difícil porque não visualizamos imagens na confocal características de uma verruga plana.

Conforme estudo de LIU et al. (2010), uma verruga plana na microscopia confocal apresenta: estruturas em “pétala de rosa” (*rose petal-like structures*) nas camadas granulosa e espinhosa que caracterizam a lesão; espessura aumentada da camada espinhosa e camada basal com contraste mais brilhante. Histopatologicamente essas características da microscopia confocal podem ser correlacionadas respectivamente com: células vacuolizadas na epiderme, acantose e pigmentação melânica variável na camada basal.

- **Derme papilar:**

Na derme papilar, podem ser observados vasos em padrão misto (5 casos) ou circulares focais (2 casos), células refráteis anucleadas (*plump cells*) (15 casos), que correspondem a melanófagos, além de eventuais células inflamatórias (8 casos).

As figuras abaixo exemplificam algumas características dermatoscópicas, de microscopia confocal *in vivo* e histopatologia das ceratoses seborreicas.

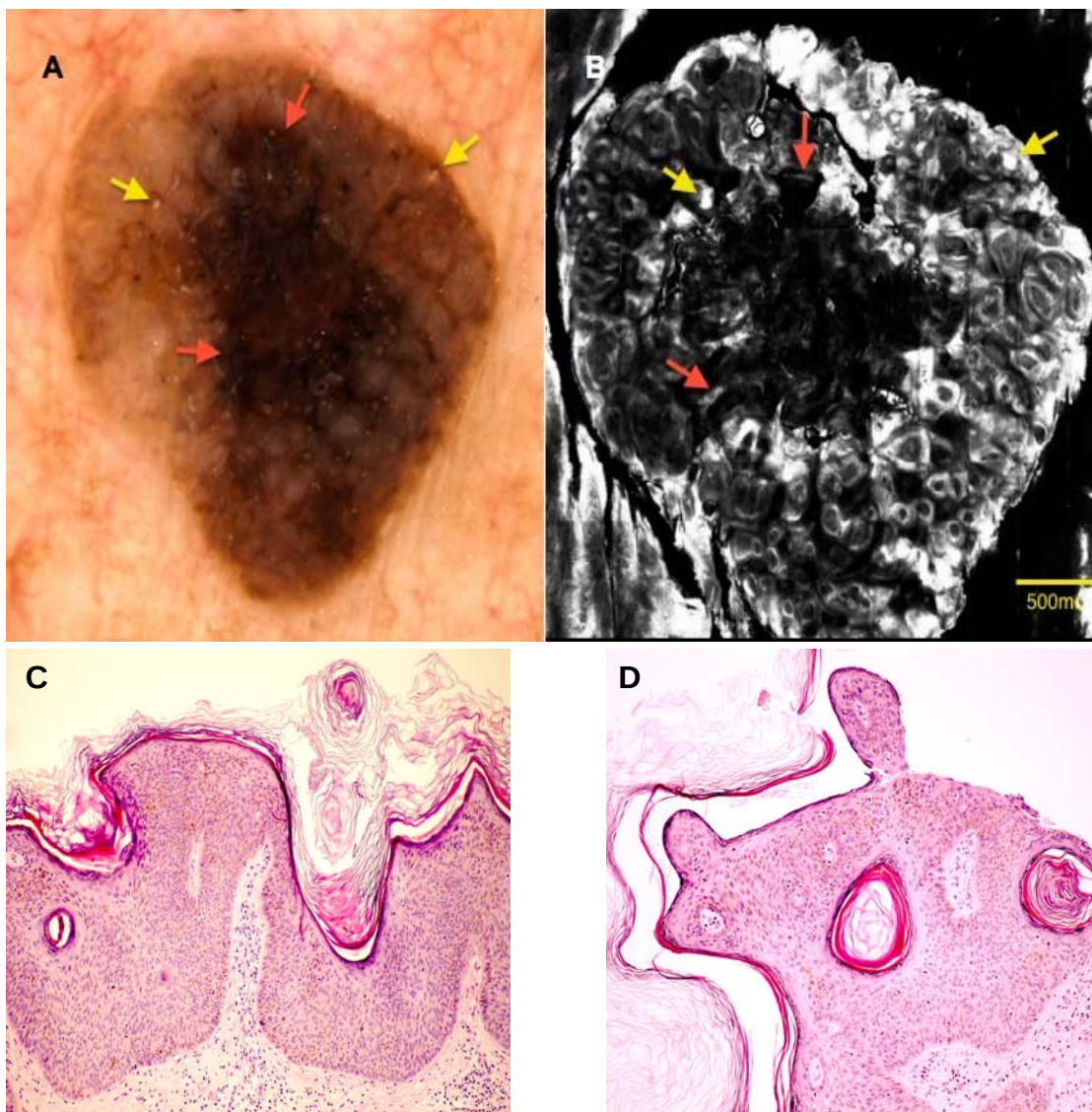


Figura 12 - Fotos dermatoscópica (10X), da microscopia confocal *in vivo* e corte histológico de uma ceratose seborreica. (A e B). Pseudoaberturas foliculares, giros e sulcos (setas vermelhas) e pseudo-mílios (setas amarelas). C. Corte histológico convencional de uma ceratose seborreica com proliferação epidérmica e fusão de cristas epidérmicas padrão em “blocos”. D. Corte histológico transversal da ceratose seborreica com hiperqueratose e rolha córnea.

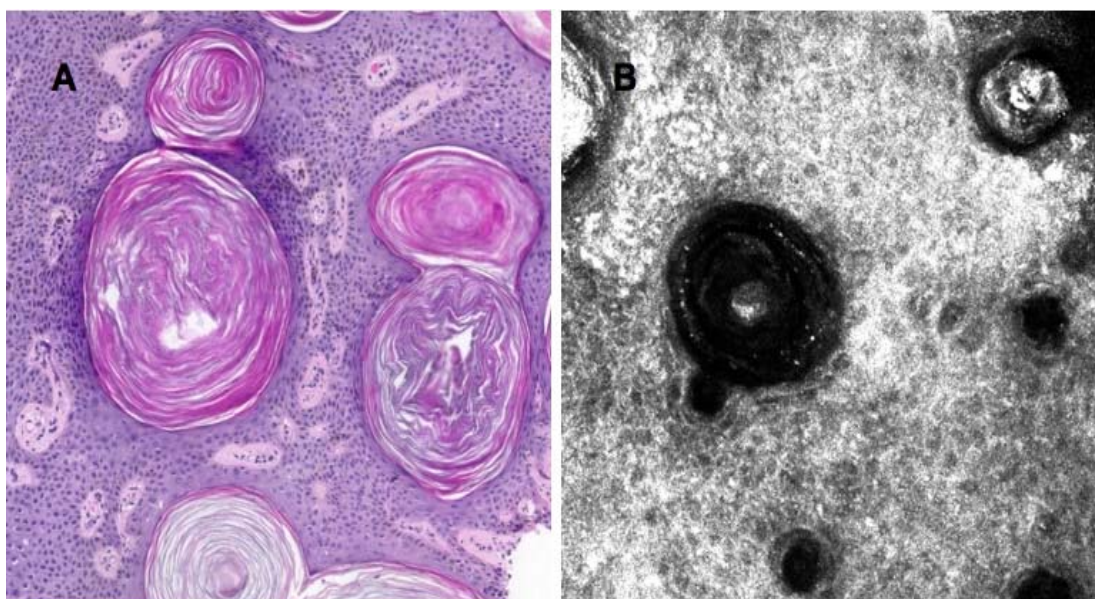


Figura 13 - Corte histológico transversal (200X) e microscopia confocal *in vivo* de uma ceratose seborreica. A. Rolhas córneas. B. Imagem na microscopia confocal *in vivo* de plugs e cistos córneos na epiderme.

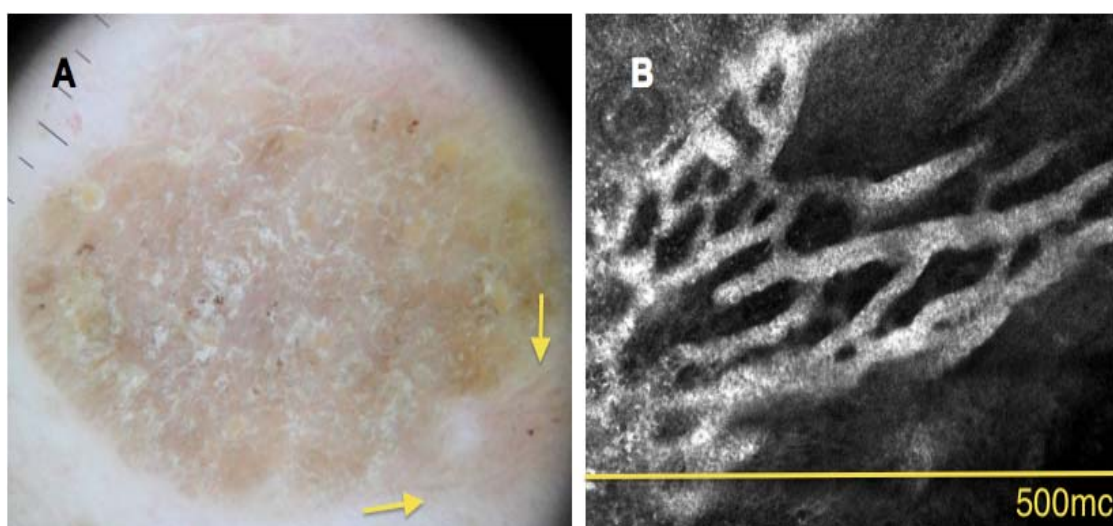


Figura 14 - Fotos dermatoscópica (10X) e da microscopia confocal *in vivo* de uma ceratose seborreica. A. Estruturas em impressão digital (“*fingerprinting structures*”), (setas amarelas). B. Imagem na microscopia confocal *in vivo* da estrutura em impressão digital: “*cords*”.

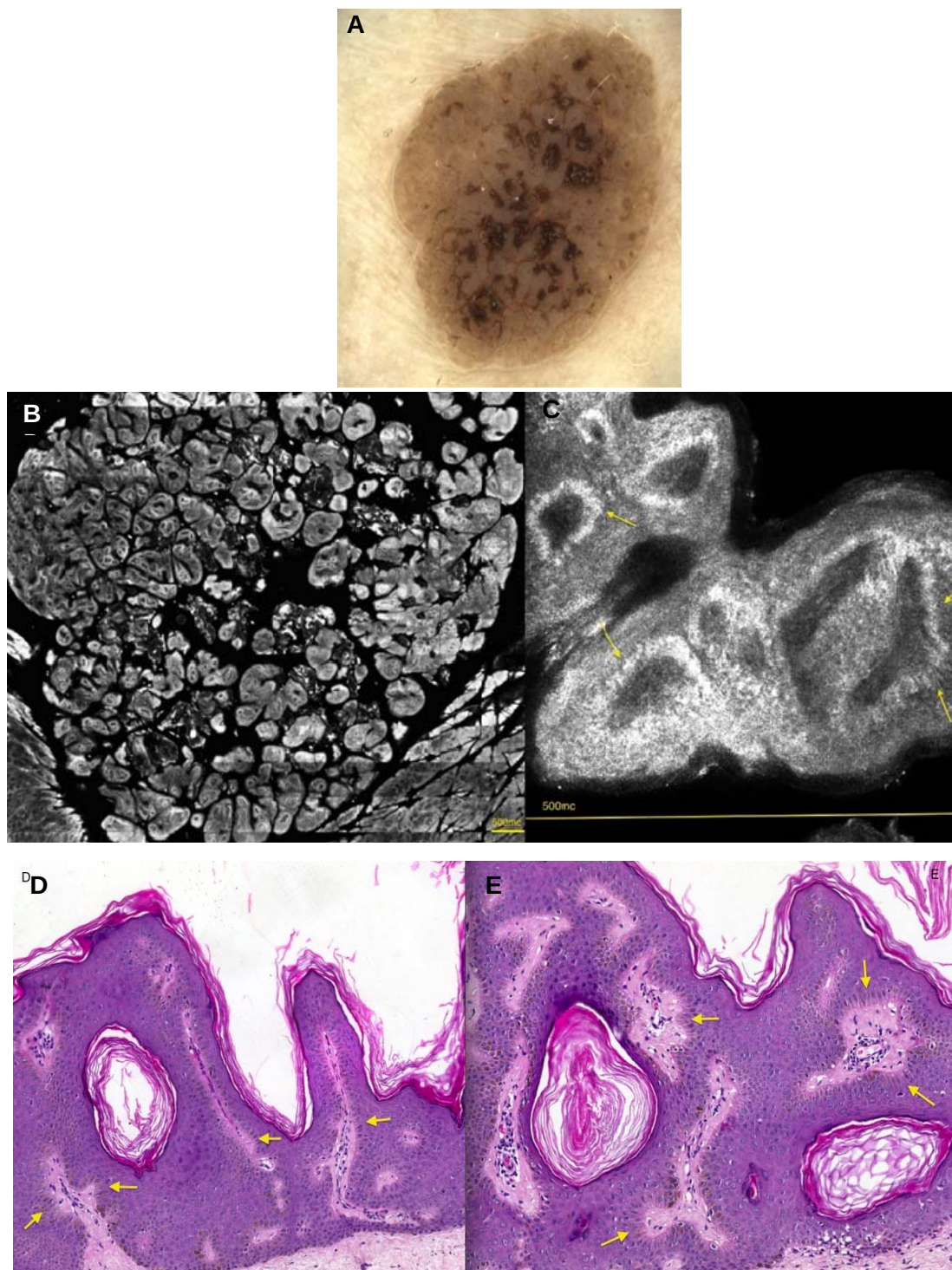


Figura 15 - Fotos dermatoscópica (10X), da microscopia confocal e da histologia de uma ceratose seborreica. (A, B e C). Dermatoscopia, Microscopia confocal *in vivo* da JDE visualizando-se o mosaico no qual a lesão está em grande parte representada e em maior aumento a visualização da células em paliçada na papila demarcada. (D e E). Histopatologia em cortes convencionais e transversais respectivamente. Observam-se células em paliçada ao redor da papila dérmica (setas amarelas).

6.2 HEMANGIOMA RUBI

Foram analisadas 21 lesões de hemangioma rubi. A característica dermatoscópica que define esta entidade é a presença de lagos venosos entremeados por fibrose.

À microscopia confocal, o aspecto dos lagos venosos foi muito semelhante ao observado na dermatoscopia, com a particularidade de poderem ser observados em tempo real, em movimento, o que permitiu a visualização das células sanguíneas em fluxo lento e rápido. Em um caso, pudemos observar rolamento leucocitário no endotélio vascular, sugerindo o recrutamento celular inflamatório (caso 18). Estes aspectos correspondem histopatologicamente à proliferação vascular dérmica com espaços vasculares.

Os septos fibrosos entre os espaços vasculares puderam ser observados como bandas espessas refráteis à microscopia confocal, correspondendo a fibras de colágeno densas na derme.

Os achados esperados de microscopia confocal para angioma rubi, segundo a profundidade na pele, são:

- **Camada epidérmica:**

A epiderme pode estar diminuída e retificada (2 casos) ou mesmo apresentar padrão em “favo de mel” típico (7 casos) ou “em pedra de calçamento” típico (1 caso).

- **Derme papilar:**

Na derme papilar, podem ser observadas bandas de colágeno espesso logo abaixo da epiderme (7 casos) e entre os espaços vasculares (14 casos). Estes, por sua vez, aparecem como espaços escuros e tortuosos (*clods*), e em seu interior pode haver fluxo sanguíneo lento ou rápido. A pressão do aparelho sobre a pele pode obstruir ou lentificar o fluxo de hemácias.

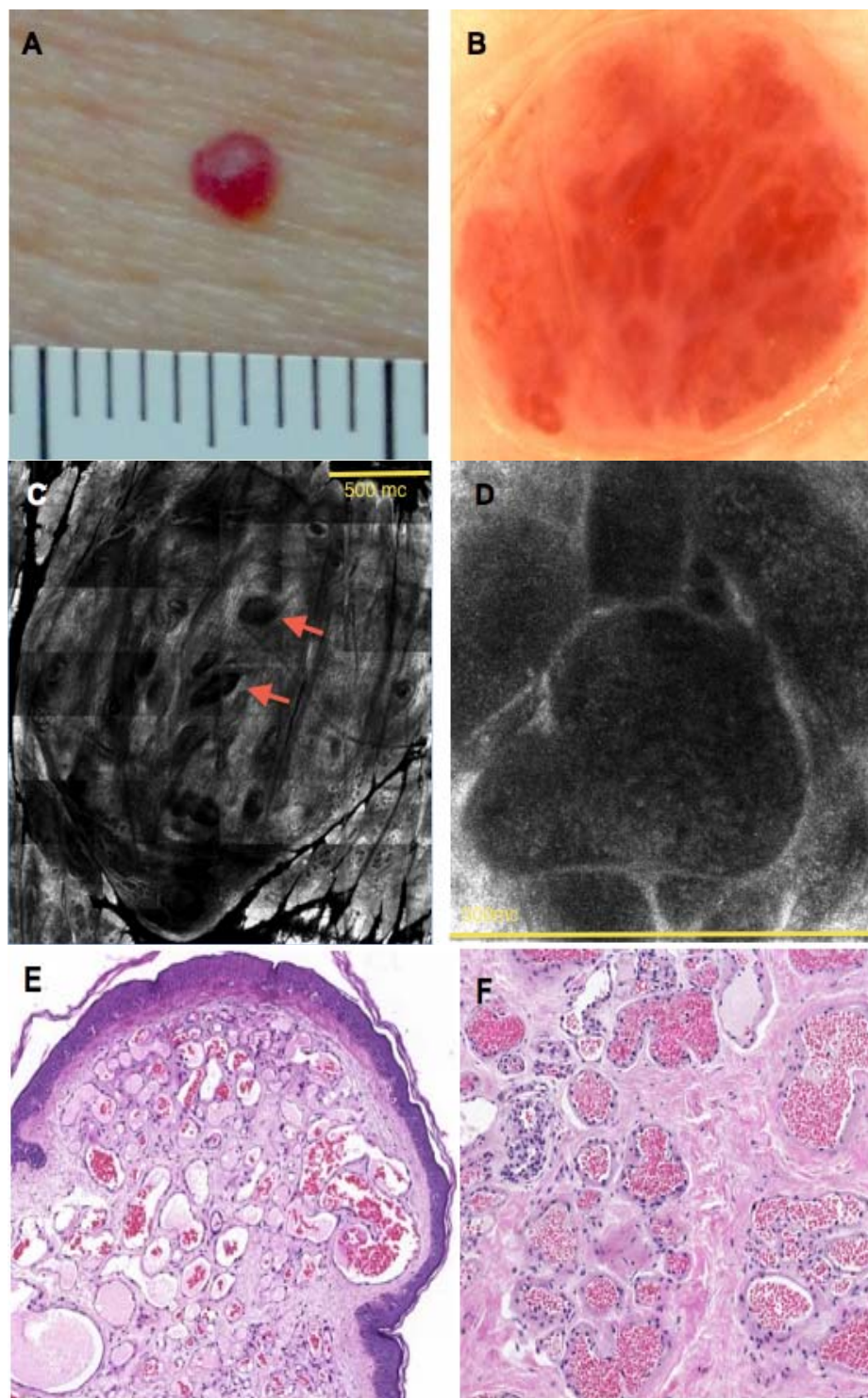


Figura 16 - Fotos Clínica, dermatoscópica (10X), microscopia confocal *in vivo* e histologia de um hemangioma rubi. (A e B). Foto clínica e Dermatoscópica (10X) da mesma lesão de hemangioma rubi com lagos venosos vermelhos. C. Imagem em mosaico de um hemangioma rubi na microscopia confocal *in vivo*, na JDE. D. Imagem da mesma lesão na microscopia confocal com espaços vasculares (*clots*) contendo células sanguíneas no seu interior. E. Imagem de um hemangioma rubi em corte histológico (100X) convencional. F. Imagem de um hemangioma rubi em corte histológico (200X) transversal.

6.3 DERMATOFIBROMA

Como descrito no **Quadro 3**, há diversos padrões de dermatoscopia para os dermatofibromas. Em nossa casuística, predominaram os padrões 2 (8 casos) e 3 (7 casos), nos quais há rede pigmentar delicada periférica e centro cicatricial ou em rede branca. Outros padrões encontrados foram o padrão 4 com rede pigmentada delicada na periferia e pigmentação central homogênea (01 caso) e os padrões 8 (2 casos) e 9 (1 caso) que não apresentam rede pigmentar delicada na periferia e centro cicatricial ou em rede branca.

A rede pigmentar periférica delicada foi observada na microscopia confocal na maior parte dos casos (16 casos) como estruturas tubulares alongadas (*CORDS-LIKE*) ou padrão de anéis, com células basais refráteis (14 casos), ou mesmo padrão em “pedra de calçamento” (na camada suprabasal). Nos cortes histológicos transversais, estas estruturas correspondem à proliferação epidérmica basalóide, com hiperpigmentação da camada basal.

A área central cicatricial ou rede branca correspondeu, na microscopia confocal, a área central refrátil, composta por estruturas fibrilares refráteis, e, na histopatologia, à proliferação não encapsulada de células fusiformes na epiderme, entremeadas por bandas espessas de colágeno.

Em nosso estudo, muitos dermatofibromas tiveram suas avaliações prejudicadas na microscopia confocal, uma vez que estes tumores

apresentam alteração histopatológica característica na derme, camada não bem atingida pelo aparelho. Esta limitação de profundidade também foi reportada no estudo de MOSCARELLA et al. (2012b).

Descrevemos, então, os padrões esperados para dermatofibromas à microscopia confocal, com base em nossos achados:

- **Camada epidérmica:**

Nas camadas superiores da epiderme dos dermatofibromas, observa-se padrão em “favo de mel” (*honeycomb*) típico na maior parte dos casos (9 casos) e eventualmente padrão em “pedra de calçamento” (*cobblestone*) típico ou atípico (2 casos).

- **Junção dermoepidérmica:**

Na junção dermoepidérmica, pode ser visto predominantemente padrão em anéis refráteis (14 casos) ou, algumas vezes, anéis alongados (4 casos). No centro da lesão, estes anéis podem estar mais espaçados e entremeados por bandas de colágeno. Alternativamente, é observado padrão de estruturas tubulares alongadas (*cords-like*) (16 casos).

- **Derme papilar:**

Na derme papilar pode-se notar a presença de estruturas fibrilares densas de colágeno (20 casos) e vasos sanguíneos dilatados ou lineares (5 casos) e, eventualmente, células amorfas a nucleadas refráteis (*plump cells*) (3 casos), possivelmente correspondendo a melanófagos.

A **Figura 17** mostra um exemplo de dermatoscopia, microscopia confocal *in vivo* e histopatologia de um dermatofibroma.

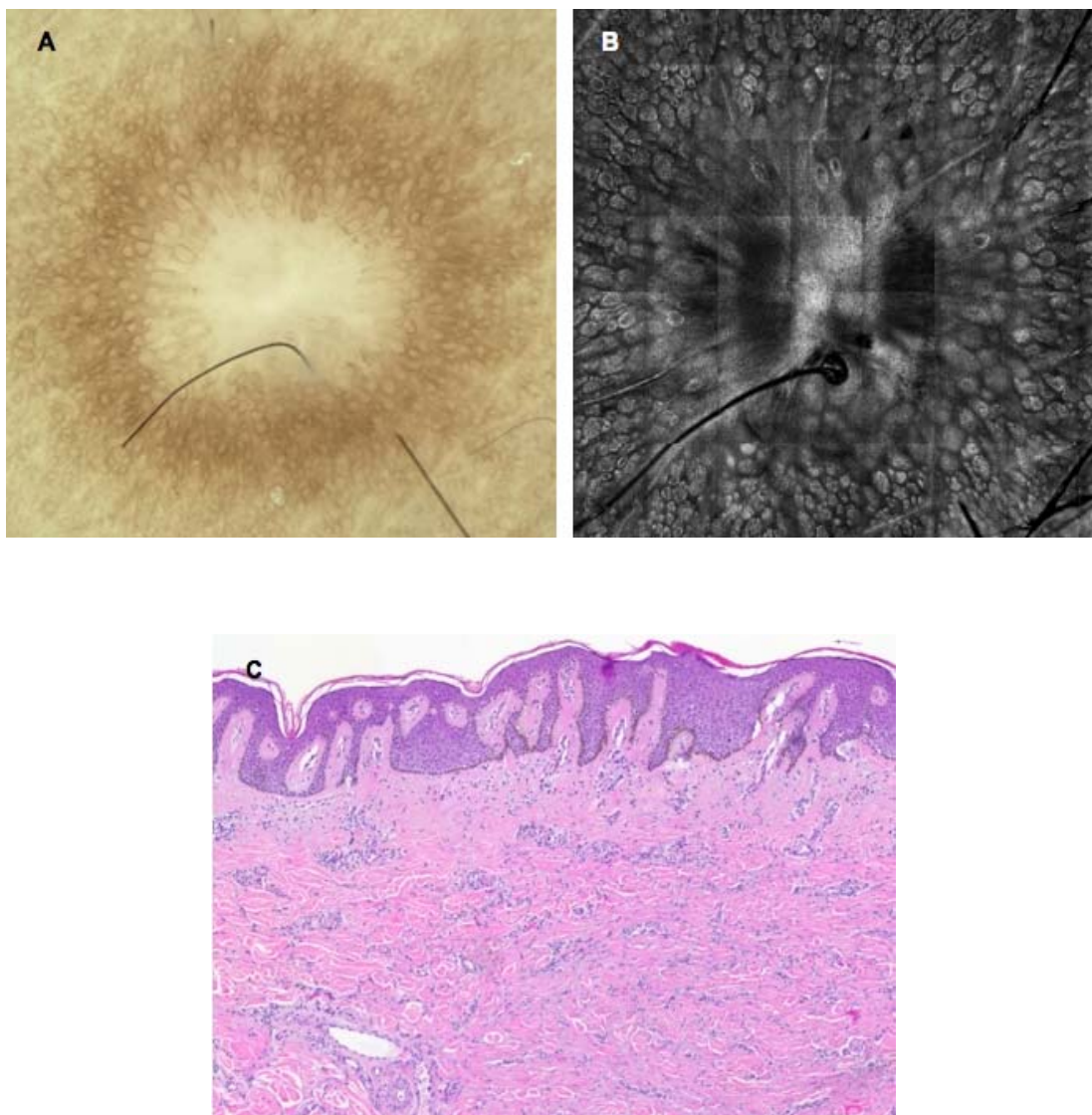


Figura 17 - Fotos dermatoscópica (10X), da microscopia confocal *in vivo* e corte histológico convencional de um dermatofibroma. A. Dermatofibroma com padrão central esbranquiçado (*white scarlike patch*). B. Imagem em mosaico de um dermatofibroma na microscopia confocal *in vivo* na JDE. C. Corte histológico convencional (100X) de um dermatofibroma demonstrando ceratinócitos pigmentados na camada basal.

Quadro 5 - Correlação das estruturas dermatoscópicas das lesões não melanocíticas com as características da microscopia confocal in vivo e da histopatologia

	Dermatoscopia	Definição	RCM	Descrição	Histopatologia
Ceratose Seborreica	Pseudocistos córneos (<i>milia-like cysts</i>)	Estruturas brilhantes arredondadas, esbranquiçadas ou amareladas; pequenos cistos intraepidérmicos com queratina	Cistos córneos (<i>corneal cysts</i>)	Estruturas brilhantes arredondadas, homogêneas e intraepidérmicas	Estruturas intraepidérmicas preenchidas por queratina sem conexão com o exterior. Rolha córnea
	Pseudoaberturas foliculares (<i>comedo-like openings</i>)	"Crateras" ou plugs ovais amarelos, marrom ou preto na superfície da lesão	Plugs córneos (<i>corneal plugs</i>)	Estruturas brilhantes lamelares cebola-like na superfície da epiderme	Invaginações da epiderme preenchidas por queratina no estrato córneo
	Fissuras (<i>fissures</i>)	Depressões irregulares ou lineares com queratina. Quando múltiplas formam aspecto cerebriforme	Criptas (<i>crypts</i>)	Depressões irregulares ou lineares preenchidas por queratina na superfície epidérmica	Invaginações da superfície da ceratose seborreica
	Cristas (<i>fat fingers</i>)	Estruturas digitiformes lineares, curvilíneas, em "ramos" ou ovais que representam os giros (aspecto cerebriforme)	Projeções bulbosas	Estruturas arredondadas a ovais contíguas com ou adjacentes aos "cords"	Epiderme acantótica entre as invaginações
	Rede acastanhada similar a impressão digital (<i>fingerprint-like structures</i>)	Rede acastanhada com padrão de impressão digital	Estruturas tubulares (<i>cords</i>)	Estruturas brilhantes epidérmicas formadas por células monomórficas na junção dermoepidérmica	Cristas alongadas com pigmentação da camada basal ("dirty feet")
Hemangioma rubi	Lagos venosos vermelhos		Espaços vasculares (<i>clods</i>)	Espaços vasculares com fluxo lento de células sanguíneas na derme	Proliferação vascular dérmica com espaços vasculares
Dermatofibroma	Rede pigmentar periférica delicada		Estruturas tubulares (cords-like) ou padrão de anéis refráteis		Proliferação epidérmica basalóide com hiperpigmentação da camada basal
	Mancha branca central		Fibras dérmicas alargadas e brilhantes	Fibras dérmicas alargadas e brilhantes	Espessamento do colágeno da derme

7 CONCLUSÃO

- 1) O estudo permitiu determinar os achados celulares e arquiteturais das lesões pigmentadas não melanocíticas da pele observados no exame de microscopia confocal *in vivo* e padronizar o diagnóstico de cada lesão.
- 2) Diversas correlações foram identificadas entre os achados da microscopia confocal *in vivo* com as características dermatoscópicas encontradas nas lesões pigmentadas não melanocíticas da pele e com os achados histopatológicos em cortes perpendiculares e transversais.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahlgrimm-Siess V, Cao T, Oliviero M, Hofmann-Wellenhof R, Rabinovitz HS, Scope A. The vasculature of nonmelanocytic skin tumors in reflectance confocal microscopy: vascular features of seborrheic keratosis. **Arch Dermatol** 2010; 146:694-5.

Ahlgrimm-Siess V, Cao T, Oliviero M, et al. Seborrheic keratosis: reflectance confocal microscopy features and correlation with dermoscopy. **J Am Acad Dermatol** 2013; 69:120-6.

Astner S, Salvador Gonzalez, Cuevas J, et al. Preliminary evaluation of benign vascular lesions using in vivo reflectance confocal microscopy. **Dermatol Surg** 2010; 36:1099-110.

Bassoli S, Rabinovitz H, Pellacani G, et al. Reflectance confocal microscopy criteria of lichen planus-like keratosis. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2012; 26:578-90.

Braga JC, Scope A, Klaz I, et al. The significance reflectance confocal microscopy in the assesment of solitary pink skin lesions. **J Am Acad Dermatol** 2009; 61:230-41.

Braun R, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf AW; Saurat JH. Dermoscopic diagnosis of seborrheic keratosis. **Clin Dermatol** 2002; 20:270-2.

Braun R, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented skin lesions. **J Am Acad Dermatol** 2005; 52:109-21.

Busam KJ, Charles C, Lee G, Halpern AC. Morphologic features of melanocytes, pigmented keratinocytes, and melanophages by *in vivo* confocal scanning laser microscopy. **Mod Pathol** 2001; 14:862-8.

Calzavara-Pinton P, Longo C, Venturini M, Sala R, Pellacani G. Reflectance confocal microscopy for *in vivo* skin imaging. **Photochem Photobiol** 2008; 84:1421-30.

Dal Pozzo V, Benelli C, Roscetti E. The seven features for melanoma: a new dermoscopic algorithm for the diagnosis of malignant melanoma. **Eur J Dermatol** 1999; 9:303-8.

Gerger A, Koller S, Kern T, et al. Diagnostic applicability of *in vivo* confocal scanning laser microscopy in melanocytic skin tumors. **J Invest Dermatol** 2005; 124:493-8.

Guitera P, Pellacani G, Longo C, Seidenari S, Avramidis M, Menzies SW. *In vivo* reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions. **J Invest Dermatol** 2009; 129:131-8.

Headington JT. Transverse microscopic anatomy of the human scalp a basis for a morphometric approach to disorders of the hair follicle. **Arch Dermatol** 1984; 120:449-56.

Kopf A, Rabinovitz H, Marghoob A, et al. "Fat fingers": a clue in the dermoscopic diagnosis of seborrheic keratoses. **J Am Acad Dermatol** 2006; 55:1089-91.

Langley RG, Rajadhyaksha M, Dwyer PJ, Sober AJ, Flotte TJ, Anderson RR. Confocal scanning laser microscopy of benign and malignant melanocytic skin lesions *in vivo*. **J Am Acad Dermatol** 2001; 45:365-76.

Liu H, Chen S, Zhang F, et al. Seborrheic keratosis or verruca plana? A pilot study with confocal laser scanning microscopy. **Skin Res Technol** 2010; 16:408-12.

Malvehy J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP, International Dermoscopy Society Board members. Dermoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. **J Am Acad Dermatol** 2007; 57:84-95.

Malvehy J, Hanke-Martinez M, Costa J, Salerni G, Carrera C, Puig S. Semiology and pattern analysis in nonmelanocytic lesions In: Hofmann-Wellenhof R, Pellacani G, Malvehy J, Soyer HP, editores. **Reflectance confocal microscopy for skin diseases**. Berlin: Springer; 2012. p.239-52.

Marghoob AA, Swindle LD, Moricz CZ, et al. Instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. **J Am Acad Dermatol** 2003; 49:777-97; quiz 798-9.

Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. **Br J Dermatol** 2000; 142:1154-9.

Moscarella E, Zalaudek I, Agozzino M, et al. Reflectance confocal microscopy for the evaluation of solitary red nodules. **Dermatology** 2012a; 224:295-300.

Moscarella E, Zalaudek I, Buccini P, Cota C, Catricalà C, Argenziano G. Dermoscopy and confocal microscopy of thrombosed hemangiomas. **Arch Dermatol** 2012b; 148:410.

Nehal KS, Gareau D, Rajadhyaksha M. Skin imaging with reflectance confocal microscopy. **Semin Cutan Med Surg** 2008; 27:37-43.

Pellacani G, Cesinaro AM, Longo C, Grana C, Seidenari S. Microscopic *in vivo* description of cellular architecture of dermoscopic pigment network in nevi and melanomas. **Arch Dermatol** 2005; 141:147-54.

Pellacani G, Vinceti M, Bassoli S, et al. Reflectance confocal microscopy and features of melanocytic lesions: an internet-based study of the reproducibility of terminology. **Arch Dermatol** 2009; 145:1137-43.

Rabinovitz H, Oliviero M, Malvehy J, Puig S. Dermoscopic and histopathologic correlations. In: Hofmann-Wellenhof R, Pellacani G, Malvehy J, Soyer HP, editors. **Reflectance confocal microscopy for skin diseases**. Berlin: Springer; 2012. p.253-8.

Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb RH, Anderson RR. *In vivo* confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. **J Invest Dermatol** 1995; 104:946-52.

Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Zavislan JM, Anderson RR, Webb RH. *In vivo* confocal laser microscopy of human skin ii: advances in instrumentation and comparison with histology. **J Invest Dermatol** 1999; 113:293-303.

Rajadhyaksha M. Confocal microscopy of skin cancers: translational advances toward clinical utility. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc** 2009; 2009:3231-3.

Rezze GG, Scramim AP, Neves RI, Landman G. Structural correlations between dermoscopic features of cutaneous melanoma and histopathology using transverse sections. **Am J Dermatopathol** 2006; 28:13-20.

Scope A, Busam KJ, Malvehy J, et al. *Ex vivo* dermoscopy of melanocytic tumors: time for dermatopathologists to learn dermoscopy. **Arch Dermatol** 2007; 143:1548-52.

Scope A, Ardigo M, Marghood AA. Correlation of dermoscopic globule-like structures of dermatofibroma using reflectance confocal microscopy. **Dermatology** 2008; 216:81-2.

Senel E. Dermoscopy of non-melanocytic skin tumors. **Indian J Dermatol Venereol Leprol** 2011; 77:16-22.

Soyer HP, Argenziano G, Ruocco V, Chimenti S. Dermatoscopy of pigmented skin lesions (Parte II). **Eur J Dermatol** 2001; 11:483-98.

Wurm EMT, Curchin CES, Lambie D, Longo C, Pellacani G, Soyer HP. Confocal features of equivocal facial lesions on severely sun-damaged skin: four case studies with dermoscopic, confocal and histopathologic correlation. **J Am Acad Dermatol** 2012; 66:463-73.

Zaballos P; Puig S, Llambrich A; Malvehy J. Dermoscopy of dermatofibromas - a prospective morphological study of 412 cases. **Arch Dermatol** 2008; 144:75-83.

Anexo 1 - Características da ceratose seborréica e verruga plana na microscopia confocal

Tabela 1. Parâmetros evolutivos da ceratose seborréica na RCM baseados nas características histológicas	
Parâmetros evolutivos na CSLM	Características histológicas
Giro de superfície cerebriforme	Papilomatose
Sulco de superfície cerebriforme	Pseudocistos
Medida de espessura do estrato espinhoso aumentada	Acantose
Contraste mais brilhante na camada basal	Pigmentação de melanina variável na camada basal
Tabela 2. Parâmetros evolutivos da verruga plana na RCM baseados nas características histológicas	
Parâmetros evolutivos na CSLM	Características histológicas
Estruturas em pétala de rosa-like	Vacuolização das células na epiderme
Medida de espessura do estrato espinhoso aumentada	Acantose
Contraste mais brilhante na camada basal	Pigmentação de melanina variável

Anexo 2 - Características clínico morfológicas das lesões vasculares e seus achados na histologia e na RCM

Classificação	Evolução Clínica	Características da RCM	Características Histológicas
Malformação Vascular Benigna Adquirida			
Angioma ou nevus aracneiforme	Mácula telangiectásica com projeções aracneiformes. Arteriola central com pulsação sobre a diascopia	Estruturas canaliculares na derme média a superficial. Diâmetro do vaso: 40-50µm (arteriola); 20-25µm (ramos). Velocidade do fluxo: alta	Pequena arteriola central com ramificação radial telangiectásica na periferia
Lago Venoso	Localização comum: lábios e face. Possíveis localizações múltiplas. Nódulos azulados; pápulas suaves e compressíveis	Vasos pequenos alongados, espaços vasculares lacunares ou ambos na camada da derme; Velocidade fluxo: baixa a média. Altos feixes refratores na derme superior	Ectasia venosa na derme superficial,consistindo no espaço único, dilatado,grande ou em espaços interconectados diversos. Parede do vaso fina; Elastose solar
Tumores vasculares benignos adquiridos			
Angioma cereja	Ocorre comumente no tronco; Geralmente múltiplos, suaves, compressíveis. Pápulas vasculares vermelho-brilhante de 2-4 mm de diâmetro.	Capilares dérmicos em bom número, tortuosidade e dilatação. Diâmetro do vaso: 50-100µm, fino; Velocidade de fluxo: média	Capilares dilatados com proliferação bem circunscrita na derme média e superior
Granuloma Piogênico	Pápula eruptiva, vascular, de 2-5 mm. Começo recente depois de trauma, picada de inseto ou infecção de pele pequena. Pode mostrar escama hiperkeratótica ou crosta aderente serosanguinolenta	Capilares dérmicos em bom número, alongamento e densidade; Diâmetro do vaso: 10-15 µm. Outras características: linfócitos ondulados, estruturas canaliculares proeminentes e com brilho. Epiderme: espongirose e exocitose. Velocidade de fluxo: baixa	Proliferação dos capilares da derme com a parede dos vasos fina e septo fibroso. Mitoses. "Vaso supressor"; Infiltrado inflamatório misturado, constituído de neutrófilos e histiócitos

Cont./Anexo 2

Malformações vasculares benignas congênitas		Características da RCM	Características Histológicas
Malformação capilar (Mancha vinho do porto)	Presente ao nascimento. Mancha vermelho-violácea de distribuição dérmica. Comumente ocorre na face ou na distribuição do trigêmio	Vasos grandes dilatados na derme superficial. Diâmetro do vaso: 75->100 µm em volta de septos trabeculares e fibrosos vascularização ectásica. Velocidade de fluxo: média	Vênulas pós-capilares superficiais com angiectasia. Aumento progressivo do diâmetro dos vasos e da profundidade com o tempo. Hipertrofia focal do tecido conjuntivo
Malformação venosa(Angioqueratoma)	Presente ao nascimento Aparecimento clínico pode acontecer na puberdade. Pápulas vasculares ou placas de milímetros a centímetros. Hiperqueratose superficial ou crosta serosanguinolenta associada	Estrutura angiectásica proeminente na derme superficial. Sem fluxo de sangue aparente. Diâmetro do vaso: 150->300 µm. Outras características: ruptura ou descamação do estrato córneo; estrutura colarete-like na periferia e camada endotelial fina	Parede dos vasos fina na derme papilar. Acantose ou hiperqueratose na epiderme
Malformação linfática(Linfangioma)	Presente ao nascimento. Aparecimento clínico pode acontecer na puberdade. Vesículas, bolhas ou pápulas. Várias cores: do translúcido ao hemorrágico. Localizado no tronco ou em extremidades proximais	Numerosos espaços dilatados na derme superior e projetados na epiderme. Diâmetro do vaso: 80->120 µm. Outras características: septo fibroso separando os canais linfáticos; células brilhantes no lúmen vascular e ausência de fluxo de sangue no exame <i>in vivo</i>	Múltiplos vasos linfáticos dilatados na derme papilar que podem se estender profundamente para a derme ou subcutâneo. Vasos linfáticos alinhados com uma camada única de células endoteliais e preenchidos com fluido linfático, mas pode conter células inflamatórias ou eritrócitos



Anexo 3 - Termo de informação e consentimento livre e esclarecido

Determinação dos padrões da microscopia confocal *in vivo* nas lesões pigmentadas da pele não melanocíticas e comparação com a dermatoscopia e histopatologia em cortes transversais.

Para obter um maior conhecimento clínico e científico do câncer, o Corpo Clínico deste Hospital (médicos e pesquisadores) desenvolve pesquisa clínica científica. Através da pesquisa é possível conhecer melhor os mecanismos da doença e, portanto, oferecer novas possibilidades de diagnóstico e tratamento.

Você está sendo admitido (a) neste Hospital para estabelecimento de diagnóstico e/ou tratamento de alguma forma de tumor. Para fins de diagnóstico e/ou como parte de seu tratamento, há necessidade da remoção do tumor e/ou material biológico relacionado à enfermidade. É prática rotineira deste Hospital usar parte do tumor e/ou outro material biológico retirado para exames clínicos laboratoriais, necessários para um diagnóstico definitivo. O restante do tumor que é retirado, ou do material biológico, não é utilizado, sendo então armazenado para novos exames se necessário. Caso contrário, são descartados, conforme Legislação Sanitária regulamentar sobre o assunto.

Estamos realizando pesquisa com hemangiomas rubi, dermatofibromas e ceratoses seborreicas para comparar os achados dermatoscópicos (exame da lesão com lupa), achados no exame de microscopia confocal *in vivo* e aqueles realizados ao microscópio óptico utilizado para a confecção do diagnóstico definitivo da lesão. Parte da lesão será examinada separadamente com a finalidade de isolar parâmetros observados à dermatoscopia e microscopia confocal *in vivo* e observar as

alterações ao microscópio. O material será examinado na sua totalidade, não havendo prejuízo para o diagnóstico e/ou tratamento a ser estabelecido.

O fragmento será identificado no laboratório por um código de números e letras, e, portanto, sua privacidade e identidade serão sempre preservadas. A eventual inclusão dos resultados em publicação científica será feita de modo a manter o anonimato do paciente.

Concordando com o uso do material para os fins acima descritos, é necessário esclarecê-lo (a) que não existem quaisquer benefícios ou direitos financeiros a receber sobre os eventuais resultados decorrentes da pesquisa. Se você não concordar em doar o material para pesquisa, sua decisão não influenciará de nenhum modo no seu tratamento.

Caso você ainda tenha questões a fazer sobre este Termo de Consentimento ou alguma dúvida que não tenha sido esclarecida pelo seu médico, por gentileza, entre em contato com a pesquisadora principal, Dra. Gisele Gargantini Rezze pelo telefone (11) 2189-5136. Caso ainda o pesquisador responsável não forneça as informações e/ou esclarecimentos suficientes, favor entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020, de segunda-feira à quinta-feira, das 07 às 18 horas e sexta-feira das 07 às 16 horas.

Você receberá uma cópia deste documento e o original será arquivado nos arquivos do Departamento de Anatomia Patológica. Somente assine este Termo se consentir.

DECLARAÇÃO

Declaro estar ciente das informações ora prestadas, tendo lido atentamente e concordado com todo o teor.

São Paulo, ... de de.....

Responsável ou Paciente:

Nome:

RGH:

RG:

Assinatura:

Nome do pesquisador responsável:

Assinatura:

Anexo 4 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Anexo 5 - Protocolos das lesões de ceratose seborreica, hemangioma rubi e dermatofibroma

Características dermatoscópicas da ceratose seborreica
1 - Sem pigmentação 2 - Com pigmentação 1. Marrom claro a escuro 2. Preta 3. Branca 4. Rósea ou vermelho-leitoso 5. Cinza-azulada 3 - Estruturas focais 1. Epiderme com fissuras, giros e sulcos - superfície cerebriforme (<i>brainlike appearance</i> or "<i>fat fingers</i>") 2. Corte abrupto da pigmentação na borda da lesão (<i>sharp demarcation</i>) 3. Pseudocisto córneo (<i>milia-like cysts</i>) 4. Pseudoabertura folicular (<i>comedo-like opening</i>) 5. Estruturas similares a rede pigmentada alargada (<i>networklike structures</i>) 6. Borda em "mordida de traça" (<i>moth-eaten borders</i>) 7. Rede com aspecto de impressão digital (<i>fingerprinting</i>) 8. Pontos e glóbulos acastanhados 9. Vasos sanguíneos irregulares (<i>looped</i> or "<i>hairpin</i>" <i>blood vessels</i>) 10. Vasos sanguíneos lineares e pontilhados (<i>dotted</i> and <i>linear blood vessels</i>)
Características da ceratose seborreica na microscopia confocal <i>in vivo</i>
1 - Camada epidérmica: 1. Padrão em "favo de mel" típico (<i>typical honeycomb</i>) 2. Padrão em "favo de mel" atípico (<i>atypical honeycomb</i>) 3. Padrão em "pedra de calçamento" típico (<i>typical cobblestone</i>) 4. Padrão em "pedra de calçamento" atípico (<i>atypical cobblestone</i>) 5. Mílios (pseudocistos córneos) (<i>corneal cysts</i>) 6. Pseudoaberturas foliculares (<i>corneal plugs</i>) 7. Criptas (<i>crypts</i>) 8. Projeções bulbosas (<i>bulbous projections</i>) 2 - Junção dermoepidérmica: 1. Papilas demarcadas (<i>edged papillae</i>) 2. Papilas não demarcadas (<i>nonedged papillae</i>) 3. <i>Cords</i> (<i>cordlike structures</i>) 4. Projeções bulbosas (<i>bulbous projections</i>) 3 - Derme papilar: 1. Padrão vascular misto 2. <i>Plump cells</i> 3. Ceratinócitos pigmentados na papila 4 - Estruturas focais: 1. Células nucleadas ou dendríticas na epiderme 2. Células inflamatórias 3. Vasos circulares focais 4. Camada basal em paliçada na papila dérmica

Características da ceratose seborreica nos cortes histológicos
1 - Estruturas típicas: 1. Proliferação epidérmica com hiperkeratose, papilomatose e acantose 2. Rolha córnea 3. Pseudoabertura folicular 4. Pigmentação na camada basal 5. Fusão de cristas epidérmicas: padrão em "blocos" 6. Fusão de cristas epidérmicas: padrão "rendilhado" 2 - Estruturas focais: 1. Melanóforos na derme 2. Camada basal em paliçada na papila dérmica 3. Infiltrado inflamatório na derme papilar

HEMANGIOMA RUBI

Características dermatoscópicas do hemangioma rubi
1. Lagos venosos vermelhos entremeados por fibrose

Características do hemangioma rubi na microscopia confocal <i>in vivo</i>
1 - Camada epidérmica: 1. Epiderme normal 2. Epiderme diminuída e retificada 3. Padrão em "favo de mel" típico (<i>typical honeycomb</i>) 4. Padrão em "favo de mel" atípico (<i>atypical honeycomb</i>) 5. Padrão em "pedra de calçamento" típico (<i>typical cobblestone</i>) 6. Padrão em "pedra de calçamento" atípico (<i>atypical cobblestone</i>) 2 - Derme papilar: 1. Colágeno espesso na derme logo abaixo da epiderme 2. Colágeno entre os espaços vasculares 3. <i>Clods</i> (espaços escuros com células sanguíneas dentro) 3.1. com fluxo sanguíneo lento de células sanguíneas 3.2. com fluxo sanguíneo rápido de células sanguíneas 3.3 com fluxo sanguíneo lento e rápido de células sanguíneas 4. Espaços vasculares com rolamento de hemácias
Características do hemangioma rubi nos cortes histológicos
1 – Estruturas típicas: 1. Epiderme normal 2. Epiderme atrófica 3. Proliferação vascular dérmica com espaços vasculares 2 - Estruturas focais: 1. Malformação de vasos

DERMATOFIBROMA

Características dermatoscópicas do dermatofibroma

1 - Rede delicada pigmentada na periferia:

Padrão 1: rede pigmentada delicada em toda lesão

Padrão 2: rede pigmentada delicada na periferia e centro com padrão cicatricial esbranquiçado

Padrão 3: rede pigmentada delicada na periferia e centro com rede branca

Padrão 4: rede pigmentada delicada na periferia e pigmentação central homogênea

2 - Sem rede pigmentada delicada na periferia:

Padrão 5: rede branca em toda a lesão

Padrão 6: pigmentação homogênea em toda lesão

Padrão 7a: padrão cicatricial em toda lesão

Padrão 7b: variante com múltiplos padrões cicatriciais brancos regularmente distribuídos

Padrão 8: pigmentação periférica homogênea e padrão cicatricial branco no centro

Padrão 9: pigmentação periférica homogênea e rede branca no centro

Padrão 10: padrão atípico que consiste na presença de rede pigmentada atípica, padrão cicatricial atípico ou rede branca, pigmentação homogênea atípica ou distribuição irregular destas estruturas

3 - Estruturas focais:

1. Eritema periférico
2. Estruturas vasculares
3. Fissuras e rachaduras

Características do dermatofibroma na microscopia confocal *in vivo*

1 - Camada epidérmica:

1. Padrão em "favo de mel" típico (*typical honeycomb*)
2. Padrão em "favo de mel" atípico (*atypical honeycomb*)
3. Padrão em "pedra de calçamento" típico (*typical cobblestone*)
4. Padrão em "pedra de calçamento" atípico (*atypical cobblestone*)

2 - Junção Dermoepidérmica:

1. Padrão de anéis com células basais refráteis
2. Sem padrão de anéis com células basais refráteis
3. Anéis alongados
4. Estruturas tubulares alongadas (*cords-like*)

3 - Derme papilar:

1. Estruturas fibrilares densas de colágeno
2. Vasos sanguíneos dilatados ou lineares

4 - Estruturas focais:

1. Células dendríticas
2. Polarização dos núcleos celulares (núcleos alongados)
3. Ceratinócitos pigmentados na epiderme
5. Células amorfas e nucleadas refráteis (*plump cells*)

Características do dermatofibroma nos cortes histológicos
1 – Estruturas típicas: 1. Acantose 2. Hiperplasia pseudoepiteliomatosa 3. Alongamento de cristas 4. Proliferação basalóide 5. Hiperpigmentação da camada basal 6. Células fusiformes com depósitos de colágeno 2 – Estruturas focais: 1. Xantomização (células agrupadas contendo lipídios ou hemossiderina) 2. Hemorragia (derrame pigmentar) 3. Melanócitos 4. Pequenos vasos sanguíneos

Anexo 6 - Quadro descritivo das características dermatoscópicas, na microscopia confocal e na histologia nas lesões de ceratose seborreica, hemangioma rubi e dermatofibroma dos casos estudados.

Características dermatoscópicas da ceratose seborreica	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10
1 - Sem pigmentação										
2 - Com pigmentação										
1. Marrom claro a escuro	X	X		X	X		X	X	X	X
2. Preta										
3. Branca				X						
4. rósea ou vermelho-leitoso			X	X		X				
5. Cinza-azulada				X	X					
3 - Estruturas focais										
1. Epiderme com fissuras, giros e sulcos - superfície cerebriforme (<i>brainlike appearance</i> or " <i>fat fingers</i> ")	X	X			X	X	X	X	X	
2. Corte abrupto da pigmentação na borda da lesão (sharp demarcation)	X	X								
3. Pseudocisto córneo ou rolha córnea (<i>milialike cysts</i>)		X		X	X	X	X		X	X
4. Pseudoabertura folicular (comedolike opening)		X			X					X
5. Estruturas similares a rede pigmentada alargada (networklike structures)			X							
6. Borda em mordida de traça (moth-eaten borders)				X						
7. Rede com aspecto de impressão digital (<i>fingerprinting</i>)										
8. Pontos e glóbulos acastanhados				X			X			
9. Vasos sanguíneos irregulares (looped or "hairpin" blood vessels)						X			X	
10. Vasos sanguíneos lineares e pontilhados (dotted and linear blood vessels)			X	X			X			

Características dermatoscópicas da ceratose seborreica	Caso 11	Caso 12	Caso 13	Caso 14	Caso 15	Caso 16	Caso 17	Caso 18	Caso 19	Caso 20
1 - Sem pigmentação										
2 - Com pigmentação										
1. Marrom claro a escuro	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2. Preta	X									
3. Branca	X							X		
4. Rósea ou vermelho-leitoso								X		
5. Cinza-azulada										
3 - Estruturas focais										
1. Epiderme com fissuras, giros e sulcos - superfície cerebriforme (<i>brainlike appearance</i> or " <i>fat fingers</i> ")		X	X		X	X			X	X
2. Corte abrupto da pigmentação na borda da lesão (sharp demarcation)									X	
3. Pseudocisto córneo ou rolha córnea (milia-like cysts)				X				X		
4. Pseudoabertura folicular (comedo-like opening)		X			X		X	X		
5. Estruturas similares a rede pigmentada alargada (network-like structures)	X									
6. Borda em mordida de traça (moth-eaten borders)										
7. Rede com aspecto de impressão digital (fingerprinting)				X						
8. Pontos e glóbulos acastanhados				X						
9. Vasos sanguíneos irregulares (looped or "hairpin" blood vessels)										
10. Vasos sanguíneos lineares e pontilhados (dotted and linear blood vessels)							X			

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

	Caso 21	Caso 22	Caso 23	Caso 24	Caso 25	Caso 26	Caso 27	Caso 28	Caso 29	Caso 30	Caso 31
Características histopatológicas da ceratose seborreica											
Corte perpendicular			NÃO								
1 - Estruturas típicas:											
1. Proliferação epidérmica com hiperkeratose, papilomatose e acantose	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
2. Rolha córnea		X					X		X	X	X
3. Pseudoaberturas foliculares		X					X	X	X		
4. Pigmentação na camada basal	X	X		X	X	X	X		X	X	X
5. Fusão de cristas epidérmicas: padrão em "blocos"									X		
6. Fusão de cristas epidérmicas: padrão "rendilhado"						X				X	
2 - Estruturas focais:											
1. Melanófagos na derme				X			X		X	X	
2. Camada basal em paliçada na papila dérmica											
3. Infiltrado inflamatório na derme superficial				X				X			
Corte transversal					NÃO			NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
1 - Estruturas típicas:											
1. Proliferação epidérmica com hiperkeratose, papilomatose e acantose	X	X		X		X	X				
2. Rolha córnea		X					X				
3. Pseudoaberturas foliculares							X				
4. Pigmentação na camada basal	X	X		X		X	X				
5. Fusão de cristas epidérmicas: padrão em "blocos"											
6. Fusão de cristas epidérmicas: padrão "rendilhado"						X					
2 - Estruturas focais:											
1. Melanófagos na derme				X							
2. Camada basal em paliçada na papila dérmica											
3. Infiltrado inflamatório na derme superficial				X							

[illegible]

Características dermatoscópicas do hemangioma rubi	Caso 11	Caso 12	Caso 13	Caso 14	Caso 15	Caso 16	Caso 17	Caso 18	Caso 19	Caso 20	Caso 21
1. Lagos venosos vermelhos entremeados por fibrose	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Características do hemangioma rubi na microscopia confocal	Caso 11	Caso 12	Caso 13	Caso 14	Caso 15	Caso 16	Caso 17	Caso 18	Caso 19	Caso 20	Caso 21
1 - Camada epidérmica:											
1. Epiderme normal											
2. Epiderme diminuída e retificada				X					X		
3. Padrão "favo de mel"(<i>honeycomb</i>) típico				X	X	X	X	X			X
4. Padrão "favo de mel"(<i>honeycomb</i>) atípico	X										
5. Padrão "cobblestone" típico											
6. Padrão "cobblestone" atípico											
2 - Derme papilar:											
1. Colágeno espesso na derme logo abaixo da epiderme		X		X						X	
2. Colágeno entre os espaços vasculares				X	X				X		X
3. Espaços vasculares escuros e tortuosos na derme superficial (<i>clods</i>)											
3.1. com fluxo sanguíneo baixo de células sanguíneas				X					X	X	X
3.2. com fluxo sanguíneo rápido de células sanguíneas		X	X	X			X				
3.3. com fluxo sanguíneo lento e rápido de células sanguíneas	X					X		X			
4. Espaços vasculares com rolamento de hemácias								X			

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Características do dermatofibroma na microscopia confocal	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10
1 - Camada epidérmica:										
1. Padrão <i>honeycomb</i> típico		X								X
2. Padrão <i>honeycomb</i> atípico										
3. Padrão <i>cobblestone</i> típico										
4. Padrão <i>cobblestone</i> atípico			X		X					
2 - Junção Dermoepidérmica:										
1. Padrão de anéis com células basais refráteis	X		X	X	X	X			X	X
2. Sem padrão de anéis com células basais refráteis										
3. Anéis alongados na periferia			X			X				
3 - Derme papilar:										
1. Estruturas fibrilares densas de colágeno		X	X	X	X				X	X
2. Estruturas tubulares alongadas (<i>cords-like</i>)	X	X	X		X	X			X	X
3. Vasos sanguíneos dilatados ou lineares		X	X	X						
4 - Estruturas focais:										
1. Células dendríticas										
2. Polarização dos núcleos celulares (núcleos alongados)										
3. Ceratinócitos pigmentados na epiderme										
4. Células amorfas e nucleadas refráteis (<i>plum cells</i>)		X				X				

Características do dermatofibroma na microscopia confocal	Caso 11	Caso 12	Caso 13	Caso 14	Caso 15	Caso 16	Caso 17	Caso 18	Caso 19	Caso 20
1 - Camada epidérmica:										
1. Padrão <i>honeycomb</i> típico		X	X	X		X	X	X	X	
2. Padrão <i>honeycomb</i> atípico					X					
3. Padrão <i>cobblestone</i> típico										
4. Padrão <i>cobblestone</i> atípico										
2 - Junção Dermoepidérmica:										
1. Padrão de anéis com células basais refráteis		X	X		X		X	X	X	X
2. Sem padrão de anéis com células basais refráteis										
3. Anéis alongados na periferia		X								X
3 - Derme papilar:										
1. Estruturas fibrilares densas de colágeno	X		X	X	X	X	X	X	X	X
2. Estruturas tubulares alongadas (<i>cords-like</i>)	X	X	X			X		X	X	X
3. Vasos sanguíneos dilatados ou lineares						X				
4 - Estruturas focais:										
1. Células dendríticas			X		X					
2. Polarização dos núcleos celulares (núcleos alongados)										X
3. Ceratinócitos pigmentados na epiderme		X								
4. Células amorfas e nucleadas refráteis (<i>plump cells</i>)			X							

