

AMILOIDOSES

- ⊗ Depósito de proteína anormal derivada da união de polissacarídeo com globulina.
- ⊗ Vamos ter algumas substâncias amiloides.
- ⊗ **Cadeia leve – AL**, encontrada na amiloidose sistêmica primária e mieloma múltiplo.
- ⊗ **AA** – amiloidose sistêmica reativa, febre do mediterrâneo familiar e síndrome de Muckle-Wells.
- ⊗ Substâncias amiloides diferentes, relacionadas a várias doenças:
 - A beta – doença de Alzheimer
 - ATTR – amiloidose hereditária
 - AH – mieloma múltiplo
 - Agel – amiloidoses familiares
 - ApoAII – mpolineuropatia amiloidótica familiar
 - A beta 2M – hemodialisados crônicos
 - AIAPP – insulinomas e DMII
 - Acal – carcinoma medular de tireoide

- ⊗ AMILOIDOSES LOCALIZADAS
- ⊗ Mais comuns, patogênica relacionada ao atrito, há predisposição genética e associação com EBV.

- ⊗ **AMILOIDOSE LOCALIZADA CUTÂNEA PRIMÁRIA**
- ⊗ **FORMA MACULOSA**
- ⊗ Maculas hiperpigmentadas pardo acastanhadas ou enegrecidas.
- ⊗ Arredondadas ou ovais, compostas por elementos puntiformes. Predileção interescapular, prurido pode estar ausente.
- ⊗ Paciente com notalgia parastésica cocam muito a região e pode fazer dx diferencial com amiloidose primária.
- ⊗ Macula, pode ter discreta liquenificação, coloração castanha, normalmente no dorso.

- ⊗ **FORMA MACULO-PAPULOSA**
- ⊗ Sobre as lesões maculosas surgem elementos papulosos.

- ⊗ **LIQUEN AMILOIDÓTICO**
- ⊗ Papulas cor da pele ou hiperpigmentares, acometem principalmente pernas e braços, numerosas, formam placas, prurido intenso.
- ⊗ Face extensora de pernas e braços.

- ⊗ **AMILOIDOSE NODULAR**
- ⊗ Nódulos ou placas infiltradas e eritemato-acastanhadas, lesões únicas ou múltiplas, acomete face genitais e membros.
- ⊗ A substância amiloide é da cadeia lambda com origem plasmocitária e **7% estão associadas com paraproteinemia ou amiloidose sistêmica.**

- Ⓢ Muito importante – é a que mais tem associação com a forma sistêmica.
- Ⓢ **AMILOIDOSE BOLHOSA**
- Ⓢ Variante do líquen amiloide, tbm associada com amiloidose sistêmica, principalmente na presença do mieloma. Associa-se a bolhas hemorrágicas induzidas por trauma.
- Ⓢ DIAGNOSTICO
- Ⓢ Coram com vermelho congo em verde.
- Ⓢ Pode ter ACS antiqueratina – detecção no AP.
- Ⓢ DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
- Ⓢ Forma maculosa – melanodermias toxicas, prurido melanocito, erupções fixas por drogas, notalgia parestesica.
- Ⓢ Forma maculo-papulosa – líquen simples crônico.
- Ⓢ Líquen amiloide – líquen simpleso crônico, hipertrófico e mucinose papulosa.
- Ⓢ Formas nodulares – linfomas cutâneos, formas nodulares de mucinose, sarcoidose e lúpus vulgar.
- Ⓢ TRATAMENTO
- Ⓢ Corticoides de alta potencia oclusivos, infiltração, acitretina 5mg-kg-dia, fototerapia.
- Ⓢ CAUSAS DE AMILOIDOSE SECUNDARIA
- Ⓢ Queratose seborreica, CBC, doença de Bowen, cilindromas, micose fungoide, nevos intradermicos, pilomatrixomas, dermatofibromas, elastose solar, queratose actínia e poroqueratose de Mibeli.
- Ⓢ **AMILOIDOSE SISTEMICA PRIMARIA HEREDITARIA**
- Ⓢ **FEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR**
- Ⓢ **SINDROME DE MUCKLE WELLS** – nefropatia, surdez, urticaria e angioedema.
- Ⓢ **SINDROME DE SIPPLE** – amiloidose maculosa no dorso com carcinomas múltiplos, carcinoma medular da tireoide, feocromocitoma, hiperparatireoidismo.
- Ⓢ **AMILOIDOSE FAMILIAR DE ANDRADE** – distúrbio em nervos periféricos e gânglios simpáticos com distúrbios do TGI, esfíncteres, hipohidrose, hipotensão postural, lesões ulcerotroficas de MMII.
- Ⓢ **AMILOIDOSE SISTEMICA PRIMARIA NÃO HEREDITARIA (AMILOIDOSE AL)**
- Ⓢ Sempre associada a doença proliferativa plasmocitaria ou Mieloma Multiplo.
- Ⓢ Amiloide que se deposita é composto de Igs de cadeias leves.
- Ⓢ CLINICA
- Ⓢ Sintomas gerais, perda de peso, astenia, dispneia e parestesias.

- ⊗ Elemento cutâneo é fundamental e temos hemorragia decorrente do depósito de substância amiloide nas paredes vasculares – sempre há petequias, equimoses, hematomas e bolhas hemorrágicas.
- ⊗ A o sinal do guaxinim – **Racoon sign** – hematoma ao redor dos olhos, acometimento de face, pálpebra e pescoço. Pode ser precipitadas por tosse ou atrito. Papulas, nódulos e placas amarelas e translúcidas em couro cabeludo, pescoço e face.
- ⊗ Paciente caucasiano, idoso, com placas amareladas na pele e sinal de guaxinim. Pensar em amiloidose sistêmica. Pode ter infiltração na pálpebra.
- ⊗ Regiões palmares e extremidades dos dedos – eritema e infiltração cerea.
- ⊗ Eventualmente pode ter aspecto esclerodermoide da pele pela infiltração de amiloide, pode ter alopecia, cútis vértice girata-like, **macroglossia** em 40%, rouquidão e disfagia.
- ⊗ Macroglossia, placas amareladas infiltradas ao redor das pálpebras.
- ⊗ Lesões renais – proteinúria, hipoalbuminemia e edema, IC, alterações do SN autonômico.

- ⊗ ANATOMOPATOLOGICO
- ⊗ Depósitos na adventícia de pequenos vasos e colágeno perivascular próximo a derme papilar e em torno às glândulas sudoríparas. Se não houver lesões cutâneas – **biópsia gengiva, mucosa renal ou gordura abdominal**.

- ⊗ DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
- ⊗ Lipidoproteinose
- ⊗ Líquen mixedematoso
- ⊗ Escleromixedema
- ⊗ TRATAMENTO
- ⊗ Não cura, paciente morre em 2 anos, **melfalan e prednisona** são paliativos.

- ⊗ **AMILOIDOSE SISTEMICA REATIVA SECUNDARIA**
- ⊗ Tuberculose, hanseníase, osteomielite, enterite regional, retocolite ulcerativa, colagenoses, espondilite anquilosante, doença de Hodgkin, leucemias.
- ⊗ Geralmente não acomete a pele. Pode acometer o rim principalmente na hanseníase virchowiana, eventualmente Baco, trato digestivo e adrenais.

- ⊗ **AMILOIDOSE ASSOCIADA A HEMODIALISE**
- ⊗ Paciente com Insuficiência renal em hemodiálise, beta-2-microglobulina acumulada.
- ⊗ Tem principalmente acometimento das MB sinoviais com sd do túnel do carpo, cistos ósseos e artropatias, eventualmente renais crônicos não dialisados.

- ⊗ Diferenciar manifestações cutâneas primárias, associar a forma nodular e bolhosa com as formas sistêmicas – paraproteinemias e mieloma múltiplo.

MUCINOSES

- ⊗ Glicosaminoglicanas ácidas (previamente conhecidas como mucopolissacarídes), que provavelmente atuam nas trocas extravasculares de metabolitos.
- ⊗ *Mucina é produzida em pequenas quantidades pelos fibroblastos.*
- ⊗ Presença de mucina geralmente:
 - Mixedema pré tibial
 - Mucínose cutânea juvenil de cura espontânea
 - Líquido mixedematoso
 - REM
 - *Escleredema encontramos mucina só na fase inicial*
 - *Mixedema generalizado a quantidade é muito pequena para ser demonstrável*
- ⊗ Há mucínoses que não achamos mucina.
- ⊗ Glicosaminoglicanas ácidas, como ácido hialurônico e heparina coram com:
 - Azul de toluidina
 - Ferro coloidal
 - Alcian blue no pH 2,5
 - PAS – cora heparina mas não cora ácido hialurônico.
 - Coram mais em tecido congelado, ou em solução de cloreto de cetilpiridínio do que no formol.

⊗ CLASSIFICAÇÃO

⊗ PRIMÁRIAS

- Difusas – mucínoses degenerativas inflamatórias:
 - Mixedema generalizado
 - Mixedema pré-tibial
 - Líquen mixedematoso (escleromixedema)
 - Mucínose eritematosa reticular (REM)
 - Escleredema
 - Mucínose cutânea juvenil de cura espontânea
 - Mucínose cutânea da infância
 - Mucínose nodular e papulosa com Lupus Eritematoso
- Focais – mucínoses neoplásicas – hamartomatosas
 - Mucínose cutânea focal
 - Cisto mixoide
 - Mucínose papulosa acral persistente
 - Nevo mucinoso
- Foliculares
 - Mucínose folicular (alopecia mucinosa)
 - Mucínose folicular urticária símile

📍 SECUNDARIAS

- Doenças do colágeno – dermatomiosite, LE
- Papulose atrofica maligna – doença de Degos
- Histiocitose hereditária progressiva
- Mucinoses acompanhando tumores mesenquimais e neurais
- Mucinose papulosa na Síndrome do L-triptofano induzindo mialgia e eosinofilia (rara)

📍 MIXEDEMA GENERALIZADO (HIPO)

- 📍 Ocorre no hipotireoidismo. Acúmulo principalmente de condroitin sulfato e ácido hialurônico, retem água e da aparência edematosa.
- 📍 Tem o **sinal de Hertoghe** – pele amarelada com carotenemia e vasoconstrição (espessamento, não é perda distal da sobancelha), edema não depressível, pele seca, lábios e nariz alargados.
- 📍 **Uleritema ofriogenes** é diagnóstico diferencial de mucinose folicular e esta presente em um tipo de queratose pilar.

📍 MIXEDEMA PRE-TIBIAL (HIPER)

- 📍 Mais comum em pacientes com doença de Graves, com ou sem tireotoxicose, pode ser encontrada na Tireoidite de Hashimoto.
- 📍 Infiltração de ácido hialurônico na derme e subcutâneo. Normalmente associado ao **exoftalmia** .
- 📍 Tipos – ***nodular, difuso ou elefantiasico*** .
- 📍 Placas e nódulos endurecidos, folículos pilosos proeminentes, hipertricose.

📍 ETIOLOGIA

- 📍 Soro dos pacientes aumenta em 2 a 3x a produção de ácido hialurônico em cultura de fibroblastos de região pré-tibial e não de ombro ou prepúcio.

- 📍 Fatores locais – circulantes.

📍 HISTOPATOLOGIA

- 📍 Mucina na derme – terço médio e inferior, ***fibroblastos em números normais*** , pode ser estrelado, pode ter espaço vazio por retração da mucina durante o processo de fixação e desidratação.

📍 TRATAMENTO

- 📍 Corticoide tópico, remoção cirúrgica, plasmaferese, fotoquimioterapia, compressão pneumática.

📍 LIQUEN MIXEDEMATOSO

- 📍 Papulas liquenoides numerosas que coalescem em placas, causando espessamento e endurecimento da pele. É rara. ***Proliferação de fibroblastos*** com fibrose e depósito de glicosaminoglicanas na pele.

📍 Tipos:

- ***Escleromixedema*** (erupção generalizada papular liquenoide)
- ***Forma papular*** (discreta)
- ***Forma placas liquenoides*** (localizada a generalizada)
- ***Forma placa urticariforme***

- ⊗ **Escleromixedema** – associado com gamopatia monoclonal (importante).
- ⊗ Formas localizadas não tem presença de paraproteína sérica.

- ⊗ HISTOPATOLOGIA
- ⊗ Depósitos de mucina nas camadas intermediárias e profundas da derme, onde desarranjam fibras do colágeno. Não envolvem papila dérmica ou se acumulam ao redor dos vasos. Coram em alcian blue e azul de toluidina. Fibroblastos longos e estelados no estroma mucinoso. Pode haver infiltração dos músculos esqueléticos com linfócitos.
- ⊗ Raro, 114 casos publicados até 2001. Associado a paraproteinemia – normalmente gamopatia monoclonal com cadeia lambda leve. 10% evolui para mieloma múltiplo. Associação também com linfomas Hodking e não Hodking, macroglobulinemia de Waldstrom e leucemia principalmente pos quimioterapia.

- ⊗ CLINICA
- ⊗ Padrões confluentes, papular e esclerótico.
- ⊗ Espessamento e eritema da pele sobre as papulas, limitação das flexões dos dedos e limitação das mãos, simulando esclerodactilia. Mixomas periorbitais múltiplos, papulas uniformes em padrões lineares.
- ⊗ Erupção de 2 a 3 mm, papulas firmes, brilhantes em mãos, antebraços e face, pescoço, tronco superior e coxas, arranjo linear. Esclerodactilia e não acomete mucosas e couro cabeludo. Não há telangiectasias e calcinose.
- ⊗ Pele brilhante, próximo as pálpebras, lembra esclerodermia, sulcos profundos, eritema e edema de coloração amarronzada, pode ou não ter prurido.
- ⊗ Não tem alterações endocrinológicas, alterações cardiovasculares em 10% dos pacientes, fraqueza muscular por comprometimento mioneurológico, ocasionalmente comprometimento de órgãos internos.
- ⊗ **Paraproteinemia por IgG na eletroforese de proteínas.**

- ⊗ HISTOPATOLOGIA
- ⊗ Mucina intersticial com aumento do número de fibroblastos, aumento de colágeno na derme reticular.

- ⊗ LOCALIZADO
- ⊗ O líquen mixedematoso localizado tem papulas pequenas, firmes, com aparência de cera de distribuição limitada, raramente forma nodular.

- ⊗ DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
- ⊗ Sarcoidose nas cicatrizes – pode ter depósito de mucina em cicatrizes.
- ⊗ Granuloma anular – papulas e orelhas próximas e lineares
- ⊗ Esclerodermia sistêmica – escleromixedema tem papulas, é espessada e móvel sobre a pele. Esclerodermia não tem mobilidade e o espessamento é diferente.

- Ⓜ Escleroedema não tem papulas.
- Ⓜ PROGNOSTICO
- Ⓜ Ruim, morte por broncopneumonia, oclusão coronariana ou malignidade hematológica.
- Ⓜ TRATAMENTO
- Ⓜ Melfalan.
- Ⓜ **ESCLEREDEMA**
- Ⓜ Escleredema adutorum, escleredema de Buschke
- Ⓜ Doença de etiologia desconhecida na qual há áreas de endurecimento na pele, frequentemente **após infecção e também em diabetes**, com resolução espontânea em meses ou anos. Há excesso de mucopolissacarídeos ácidos na derme.
- Ⓜ ETIOLOGIA
- Ⓜ Desconhecida, obstrui linfáticos por inflamação e tbm pode ser chamada de escleredema diutinum quando tem relação com diabetes. Tbm tem relação com insulinoma, paraproteinemia, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, Artrite Reumatoide, Síndrome de Sjögren, hiperparatireoidismo, púrpura anafilactoide.
- Ⓜ CLINICA
- Ⓜ Mais em mulheres, 29% antes dos 10 anos e 22% entre 10 e 30 anos.
- Ⓜ Espessamento principalmente no dorso das mãos, infiltração no lábio, placas amareladas no mento (sugestivo de depósito de mucina com áreas de alopecia)
- Ⓜ LABORATORIO
- Ⓜ VHS aumentado, anormalidades discretas inespecíficas, paraproteinemias de IgG, IgA e pode ter ASLo aumentado em ccas (associação com infecções principalmente por estreptococo).
- Ⓜ HISTOPATOLOGIA
- Ⓜ Aumento da espessura da derme. Feixes de colágeno espessados e separados por espaços claros, fenestração do colágeno, grande parte da gordura substituída por colágeno denso. **Não há aumento do número de fibroblastos**, em casos iniciais há depósito de mucina. Pode ser difícil diferenciar de esclerodermia.
- Ⓜ O difícil nas mucinoses é diferenciar entre elas, não é difícil saber que é mucinose. Temos que saber onde existe ou não mucina e se há aumento do número dos fibroblastos.
- Ⓜ Alcian blue – cora mucina.
- Ⓜ DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
- Ⓜ Esclerodermia, pseudoescleredema (endurecimento das pernas em função de edema crônico), dermatomiosite.

☉ TRATAMENTO

- ☉ Não é mto específico – pulso de ciclofosfamida eventualmente.
- ☉ Corticoides sistêmicos e intralesionais, ciclosporina, PUVA, MTX, muitos casos tem resolução espontânea.

☉ **REM – MUCINOSE ERITEMATOSA RETICULADA**

☉ MUCINOSE RETICULAR ERITEMATOSA

- ☉ **Eritema reticular do tronco** com mucinose associada, associação com exposição solar, paraproteína monoclonal. Possível overlap com infiltração linfocitária de Jessner.
- ☉ Mulheres na meia idade, região esternal e dorso superior, pode ter prurido e há quadro relacionado com LES.
- ☉ Epiderme normal com infiltrado perifolicular, células mononucleadas, alguns dendrocitos e separação do colágeno e fragmentação de fibras elásticas.
- ☉ Associações diversas principalmente com tireoide, LED, LES, carcinomas e púrpuras.
- ☉ **Tratamento com antimaláricos.**

☉ **MUCINOSE CUTANEA JUVENIL DE CURA ESPONTANEA**

- ☉ Rara, idade precoce com surgimento abrupto. Tem fenômenos inflamatórios e resolução espontânea em poucos meses.
- ☉ Clínica com papulas noduls ou placas na cabeça e tronco.
- ☉ Patologia –mucinose dérmica, aumento de fibroblastos e mastocitos. Postula-se ser disfunção de fibroblastos após virose.

☉ **MUCINOSE CUTANEA DA INFANCIA**

- ☉ Rara, papulas opalescentes ao nascimento ou alguns meses após. Disseminados no dorso das mãos e cotovelos. Podem ter distribuição linear.
- ☉ Há depósito de mucina na derme papilar sem proliferação de fibroblastos. Alguns casos é uma apresentação do líquen mixedematoso da infância.

☉ **MUCINOSE PAPULONODULAR ASSOCIADA A LES**

- ☉ Rara, com papulas nódulos ou placas por mucinose difusa, principalmente em pescoço, tronco e MMSS. Um terço precede alterações do LES, há mucina na derme, mesmo onde não há lesões de lúpus.

☉ **MUCINOSE CUTANEA NA SINDROME DO OLEO TOXICO**

- ☉ Ingestão de óleo adulterado, há erupção papulas assintomática, em braços, pernas e coxas. Há resolução espontânea ou evolução para alterações esclerodermoides.

☉ **MUCINOSE CUTANEA FOCAL**

- Ⓢ Papula ou nodulo solitário eritematoso na face, tronco ou extremidades, AP com aumento de mucina e fibroblastos na derme.
- Ⓢ Tratamento excisional.
- Ⓢ Pode ter overlap com REM e escleromixedema.

Ⓢ ANGIOMIXOMA SUPERFICIAL

- Ⓢ Papula ou nódulo solitário em face, tronco ou extremidades. Os fibroblastos parecem ser mucoblastos com grandes vacúolos ou grânulos secretórios em seu citoplasma.

Ⓢ MUCINOSE PAPULAR ACRAL PERSISTENTE

- Ⓢ Papulas ou lesões anulares discretas na superfície extensora das mãos e punhos. Depósitos de mucina na derme, sem anormalidades sistêmicas.
- Ⓢ Face extensora das mãos e punhos com mucina, persiste por anos, pode ser forma de líquen mixedematoso e pode estar associado a síndrome do túnel do carpo.

Ⓢ NEVO MUCINOSO

- Ⓢ 9 casos descritos até 2005. Representa uma mucinose cutânea congênita.
- Ⓢ Estudos posteriores – pode ser um nevo conectivo do tipo proteoglicano e contendo apenas ácido hialurônico.

Ⓢ MUCINOSE FOLICULAR

- Ⓢ ALOPECIA MUCINOSA
- Ⓢ Assunto mais moderno.
- Ⓢ Placas infiltradas com descamação e perda de cabelo.
- Ⓢ AP com acúmulo de glicosaminoglicanos nas glândulas sebáceas e no ostio folicular. Nem sempre há alopecia presente.
- Ⓢ Etiologia desconhecida, mas geralmente He padrão de reação do epitélio à noxas.
- Ⓢ Há 3 grupos:
 - 1) lesão solitária ou poucas lesões, resolve espontaneamente em 2 meses a 2 anos
 - 2) lesões persistentes ou que continuam aparecendo
 - 3) associada com linfoma
- Ⓢ Formas agudas ou crônicas.
- Ⓢ Quando associada a linfoma incide entre os 40-70 anos, apresenta-se como múltiplas placas generalizadas, infiltradas, associadas a linfomas de células T, especialmente micose fungoide.
- Ⓢ FOLICULITE MUCINOSA
- Ⓢ Placa infiltrada com alopecia em supercílio. Diferente do uleritema ofriogenes, pode ser em toda sobrancelha. No uleritema é só no terço distal e é derivado de ceratose pilar, forma atípica de queratose pilar. Pode ser idêntica ao uleritema ofriogenes.
- Ⓢ PATOLOGIA – degeneração mucinosa na bainha radicular externa com infiltrado inflamatório.
- Ⓢ Se aparece azul – alcian blue – epitélio folicular com acúmulo de mucina.

- Ⓢ TRATAMENTO - com corticoide tópico, radioterapia, dapsona, interferon, acitretina, corticoides sistêmicos em baixas doses.
- Ⓢ DIAGNOSTICO DIFERENCIAL – Eczema, DS, líquen simples crônico, pitiríase, rósea, alopecia traumática, tinea capitis.

Ⓢ **MUCINOSE FOLICULAR URTICARIA SIMILE**

- Ⓢ Variante que acomete homens de meia idade com papulas e placas urticariformes na cabeça e pescoço com um background seboreico. As lesões somem e recorrem espontaneamente. Exposição solar pode causar remissão temporária.

Ⓢ **MUCINOSES SECUNDARIAS**

Ⓢ **Doença do colágeno**

- Ⓢ LE e dermatomiosite x mucinose dérmica – infecção por parvovirus B19. Morfea generalizada, esclerodermia, doença enxerto x hospedeiro.

Ⓢ **Histiocitose mucinosa**

Ⓢ **Mucopolissacaridoses**

- Ⓢ Doenças de acumulo lisossômico por deficiência de enzimas que degradam glicosaminoglicanas – morte em 1 a 2 décadas com fascias característica.
- Ⓢ Há hipertricose, espessamento cutâneo, pouco comprometimento dermatológico, autossomáticas recessivas, retardo mental, alterações ósseas e hérnias abdominais;

Ⓢ **Mucolipidoses**

- Ⓢ Acumulo de polissacarídeos e esfingomielina e lipídeos relacionados.

Ⓢ **Síndrome de Leroy**

- Ⓢ Doença rara das lipoglicosaminoglicanas, espessamento da pele e alterações ósseas, sem alterações corneais.

*cai na prova pratica com alcian blue – pensar em mucina.

*histopatológico – ver se tem muito ou pouco mucina, onde ela esta. Se tem ou não aumento de fibroblastos.

*PRESENÇA DE MUCINA – mixedema pré tibial, mucinose cutânea juvenil de cura espontânea, líquen mixedematoso. REM – pode ou não ter mucina. Escleredema só na fase inicial. Mixedema generalizado tem mucina, mas em pequena quantidade.

*saber - Mixedema generalizado, pré tibial, escleromixedema, REM e escleredema. Cutânea focal, cisto mixoide, mucinose papulosa acral persistente, nevo mucinoso, mucinose folicular e mucinose folicular urticaria símile.