JULIANA NAKANO DE MELO

**Queilite glandular: estudo de 22 casos com análise
clínico-patológica e da expressão das aquaporinas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Marcello Menta Simonsen
Nico

**SÃO PAULO
2011**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Melo, Juliana Nakano de

Queilite glandular : estudo de 22 casos com análise clínico-patológica e da expressão das aquaporinas / Juliana Nakano de Melo.-- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Dermatologia.

Orientador: Marcello Menta Simonsen Nico.

Descritores: 1.Queilite glandular 2.Aquaporinas 3.Carcinoma de células escamosas
4.Neoplasias labiais

USP/FM/DBD-204/11

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Odair e Shizuyo, os grandes responsáveis por minha formação moral e profissional.

Aos meus irmãos, André e Humberto, pelo carinho e amizade.

Ao meu marido, Roger, pelo amor e companheirismo em todos os momentos.

Ao meu amado filho, Eduardo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcello Menta Simonsen Nico, modelo de sucesso acadêmico e profissional, meu respeito, admiração e gratidão pela orientação desta jornada. Agradeço as oportunidades, incentivo e a confiança em mim depositada.

À Prof^a. Dr^a. Sílvia Vanessa Lourenço, pela amizade e auxílio fundamental no manejo das fotos e do material histopatológico.

Ao Prof Dr. Cyro Festa Neto e à Prof^a. Dr^a. Mirian Nacagami Sotto, por seu apoio decisivo para que esse trabalho passasse de dissertação de mestrado para tese de doutorado.

Aos amigos membros da banca de qualificação, Professores Dr. Eugênio Pimentel, Dr^a. Neusa Yuriko Sakai Valente, Dr^a. Celina Wakisaka Maruta, Dr^a. Cláudia Giuli Santi e Dr^a. Juliana Dumêt Fernandes, pelas valiosas sugestões.

Ao meu querido sogro, Prof. Dr. Agildo Alvarenga Godinho, exemplo de profissional, pelo carinho e auxílio na revisão bibliográfica dessa tese.

À bióloga Dirce Mary Correia Lima Meisel, pela amizade e pelo apoio técnico essencial na realização desse trabalho.

Às técnicas do laboratório de Histopatologia, Maria Cristina Galhardo e Jacqueline Maria Cruz Meneghin, sempre dispostas a ajudar.

À Dona Eli Maria, sempre eficiente, pela paciência e ajuda nas questões da pós-graduação.

Aos meus colegas de trabalho, pela amizade, compreensão e estímulo durante essa longa jornada.

Aos doentes, motivo inicial e final de todo o nosso trabalho.

Ao Hospital das Clínicas e à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por me proporcionarem aprendizado constante e enriquecimento intelectual diário.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de quadros

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Queilite Glandular	2
1.2 Glândulas Salivares e Aquaporinas	3
2 OBJETIVOS.....	5
3 REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1 Lábio	8
3.2 Glândulas Salivares	9
3.2.1 Anatomia e fisiologia	9
3.2.2 Glândulas salivares menores	16
3.3 Carcinoma Epidermóide do Lábio.....	17
3.4 Queilite.....	18
3.4.1 Queilite glandular	18
3.4.2 Conceito	21
3.4.3 Epidemiologia.....	21
3.4.4 Manifestações clínicas da queilite glandular	22
3.4.5 Achados histopatológicos na queilite glandular	23
3.4.6 Diagnóstico diferencial da queilite glandular	25
3.4.7 Tratamento da queilite glandular	26
3.5 Aquaporinas.....	28
3.5.2 Aquaporinas nas glândulas salivares	32
3.5.2.1 Aquaporina 1	32
3.5.2.2 Aquaporina 2.....	33
3.5.2.3 Aquaporina 3.....	33
3.5.2.4 Aquaporina 4.....	34
3.5.2.5 Aquaporina 5.....	35
3.5.2.6 Aquaporinas 6 e 7	38
3.5.2.7 Aquaporina 8.....	38
4 MÉTODOS	39
4.1 Casuística	40
4.2 Métodos.....	40
4.2.1 Coleta de dados clínicos	40
4.2.2 Vermilionectomia	40
4.2.3 Histopatologia.....	41
4.2.4 Técnica de imuno-histoquímica	41
4.2.5 Aspectos éticos	44

5 RESULTADOS	45
5.1 Dados Gerais dos Doentes	46
5.2 Achados Clínicos	48
5.3 Achados Histopatológicos	51
5.4 Aquaporinas	55
6 DISCUSSÃO	68
6.1 Aquaporinas	73
7 Conclusões	77
8 ANEXOS	80
9 REFERÊNCIAS	82
10 APÊNDICE	94

LISTA DE ABREVIATURAS SÍMBOLOS E SIGLAS

%	- Por cento
AMPc	- Adenosina monofosfato cíclico
anti-TNF α	- Anti-fator de necrose tumoral alfa
AP	- Anátomo-patológico
AQP	- Aquaporina
CAPPesq	- Comitê de Ética e Pesquisa
CEC	- Carcinoma epidermóide
Cl ⁻	- Cloro
et al.	- E outros
F	- Feminino
H ₂ O	- Água
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCO ₃ ⁻	- Bicarbonato
HE	- Hematoxilina eosina
Ig	- Imunoglobulina
K ⁺	- Potássio
K-Da	- Quilodáton
Li	- Lábio inferior
Ls	- Lábio superior
M	- Masculino
mm	- Milímetros
mM	- Miliosmol
Na ⁺	- Sódio
NOS	- Óxido nítrico sintase
PCR	- Reação em cadeia de polimerase
pH	- Potencial hidrogeniônico

QA	- Queilite actínica
QG	- Queilite glandular
RNA _m	- Ácido ribonucleico mensageiro
UV	- Ultravioleta
Verm	- Vermilionectomy
x	- Vezes
α	- Alfa
β	- Beta

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - (A) Estrutura túbulo-acinar de uma glândula salivar e (B) Histologia de glândula salivar normal, com ductos e ácinos preservados (HE, aumento original 250x)11
- Figura 2 - Aspectos clínicos da queilite glandular. (A) e (B): Macroqueilia com presença de crostas aderentes e ostíolos salivares dilatados antes (A) e após cirurgia (B) (doente 1). (C) e (D): Presença de aumento importante do lábio inferior em doente de pele clara, antes (C) e após cirurgia (D) (doente 6). (E) e (F): Acometimento do lábio superior e inferior em doente albino (E), aspecto após a vermilionectomia do lábio inferior (F) (doente 2). (G): Doente com lábio duplo e queilite glandular nos lábio superior e inferior (doente 16) e (H): Óstios salivares dilatados em doente feminina (doente 7).....49
- Figura 3 - Vermilionectomia do lábio inferior. (A): Dissecção das glândulas salivares menores labiais após a remoção do vermilião (doente 1). (B) Peça cirúrgica mostrando o vermilião removido junto às glândulas salivares aumentadas em volume (doente 17)53
- Figura 4 - Aspectos histopatológicos encontrados nos lábios operados. (A) Espongiose no epitélio, edema e presença de vasos congestos na lâmina própria (doente 1), HE, aumento original 100x. (B) Histopatologia das glândulas salivares menores: presença de sialadenite crônica e metaplasia ductal (doente 1), HE, aumento original 250x. (C) Histopatologia do vermilião: presença de carcinoma epidermóide superficialmente invasivo (doente 5), HE, aumento original 250x. (D) Carcinoma epidermóide do vermilião em maior aumento: presença de pleomorfismo, mitoses atípicas, HE, aumento original 400x.....53

Figura 5 -	Marcação imuno-histoquímica para AQP1. (A), (B), (C), (D), (E) e (F): positividade focal nas glândulas salivares, nas células mioepiteliais e no endotélio dos vasos, junto à presença de áreas com sialadenite importante e intensa angiogênese nos doentes submetidos a vermilionectomia; (G, H e I): glândulas salivares controles mostrando positividade para AQP1 de maneira mais homogênea em relação aos casos com diagnóstico de queilite glandular [aumento original 40x (A, B e G), 100x (C, D, H e I), 250x (E) e 400x (F)]57
Figura 6 -	Marcação imuno-histoquímica para AQP2. (A), (B), (C), (D), (E) e (F): positividade nas células mioepiteliais e em grumos no interior do citoplasma de alguns ácinos atróficos em doentes com queilite glandular; (G), (H) e (I): marcação para AQP2 nas células mioepiteliais e nos ductos das glândulas salivares controles [aumento original 40x (B, D e E), 100x (A, G e I) e 250x (F e H)]59
Figura 7 -	Marcação imuno-histoquímica para AQP4. (A), (B), (C), (D), (E) e (F): Casos de queilite glandular: positividade nas células mioepiteliais e no polo apical dos ductos excretores; (H) e (I): aspecto semelhante encontrado nas glândulas salivares controles [aumento original 100x (A, B, C D e G), 250x (E e F)]61
Figura 8 -	Marcação imuno-histoquímica para AQP5. (A), (B), (C), (D), (E) e (F): marcação nas membranas das células acinares e nas células mioepiteliais dos casos de queilite glandular; (G), (H) e (I): mesmo aspecto encontrado no estudo imuno-histoquímico para AQP5 nos casos controles [aumento original 100x (A, B, G, H e I), 250x (D, E e F) e 400x (C)]63
Figura 9 -	Marcação imuno-histoquímica para AQP8. (A), (B), (C), (D), (E) e (F): positividade heterogênea nas membranas ápico-laterais das células acinares e mioepiteliais, além do polo apical dos ductos excretores nos casos estudados; (G), (H) e (I): casos controles: marcação de AQP8 na mesma topografia dos casos estudados, porém de maneira mais homogênea [aumento original 40x (G), 100x (A, B, C e H) e 250x (D, E, F e I)]65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Distribuição principal das aquaporinas nos tecidos humanos.....	30
Quadro 2 - Distribuição das aquaporinas nas glândulas salivares humanas.....	32
Quadro 3 - Anticorpos e controles utilizados na técnica de imuno-histoquímica para detecção das aquaporinas nas glândulas salivares menores labiais	44
Quadro 4 - Dados dos doentes com queilite glandular, terapêutica realizada e achados histopatológicos dos doentes tratados cirurgicamente	47
Quadro 5 - Expressão das aquaporinas	67

RESUMO

Melo JN. *Queilite glandular: estudo de 22 casos com análise clínico-patológica e da expressão das aquaporinas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

Introdução: A queilite glandular (QG) é uma doença inflamatória rara, de causa desconhecida, que afeta as glândulas salivares menores, principalmente do lábio inferior. Há secreção de saliva espessa através das glândulas salivares alteradas, causando desconforto ao doente. O quadro clínico consiste em graus variáveis de macroqueilia, acompanhada pela presença de ostíolos dilatados de glândulas salivares menores no vermilhão. À expressão, há saída de material espesso e mucóide, que geralmente adere ao lábio acometido. A palpação cuidadosa pode revelar a presença de áreas nodulares endurecidas, que raramente podem supurar e drenar material purulento. O lábio inferior é o mais frequentemente acometido, e a doença tende a ser crônica e de difícil manejo. As opções terapêuticas incluem uso de corticóides tópicos ou intralesionais, antibioticoterapia oral, fotoproteção e cirurgia. A queilite glandular é considerada por alguns autores como uma condição pré-maligna, com alguns relatos de desenvolvimento de carcinoma epidermóide no lábio acometido. Aquaporinas são proteínas transmembrana que possuem a capacidade de transportar água entre os meios extra e intracelular. Desempenham, dessa maneira, papel importante na homeostase corporal. São proteínas amplamente distribuídas pelos tecidos humanos, existindo mais publicações sobre sua importância na fisiopatologia renal e do sistema nervoso central, até o momento. Os estudos sobre o papel das aquaporinas nas glândulas salivares são escassos, muitos realizados apenas em animais, não em humanos. Na queilite glandular, há alteração clínica evidente da viscosidade da saliva, o que é uma das queixas mais importantes. A alteração da expressão das aquaporinas na queilite glandular poderia corroborar o achado clínico-patológico de composição da saliva nesses doentes. **Objetivos:** Apresentar os achados clínicos e histopatológicos de 22 doentes com diagnóstico de queilite glandular, revisar os aspectos histopatológicos, assim como as terapias utilizadas e estudar a expressão das aquaporinas nas glândulas salivares menores labiais dos doentes em relação a controles de glândulas normais. **Método:** Foram analisados 22 doentes com diagnóstico de QG, acompanhados no

Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP. Todos foram avaliados quanto aos dados clínicos e demográficos. Dez dos 22 doentes foram submetidos a tratamento cirúrgico, que consistiu na vermillionectomia do lábio inferior, seguida da dissecação das glândulas salivares menores, sendo o material analisado histopatologicamente. Em sete doentes foi realizada a análise da expressão das aquaporinas nas glândulas salivares menores labiais, comparando-os a glândulas salivares normais, através da técnica de imuno-histoquímica. **Resultados:** Os achados clínicos e histopatológicos evidenciaram maior prevalência de QG em indivíduos de pele clara. Observaram-se graus variáveis de sialadenite crônica e alterações epiteliais nos doentes submetidos a biopsias ou a tratamento cirúrgico. Dos 22 doentes, 3 apresentaram focos de carcinoma epidermóide no lábio inferior. A análise da expressão das aquaporinas nas glândulas salivares menores labiais mostrou positividade para AQP1, AQP2, AQP4, AQP5 e AQP8, em intensidades e localizações diversas em relação aos casos controles. **Conclusões:** Na queilite glandular, há aumento da chance de desenvolvimento de carcinoma epidermóide do lábio. A doença parece ter origem tanto a partir de causas exógenas, como a exposição aos raios ultravioleta, como causas endógenas, fato sugerido pelo encontro de alteração na expressão das aquaporinas nas glândulas salivares menores labiais dos doentes. Na literatura, algumas aquaporinas ainda não haviam sido detectadas por imuno-histoquímica na glândula salivar menor labial humana.

Descritores: Queilite glandular. Aquaporinas. Carcinoma de células escamosas. Neoplasias labiais.

SUMMARY

Melo, JN. *Cheilitis glandularis: clinicopathological study of 22 patients and analysis of aquaporins expression* [thesis]. São Paulo, Universidade de São Paulo; 2011.

Background: Cheilitis glandularis (CG) is a condition of unknown cause which thick saliva is secreted from swollen minor salivary glands from the lips. The condition is considered rare; there are few published case series, and most reports refer to single cases. The clinical picture of CG consists of variable degrees of macrocheilia accompanied by the presence of red, dilated ostia of minor salivary glands on the vermillion area. A thick, mucoid material can be obtained from these ostia by manual expression. This viscous saliva often sticks to the vermillion causing discomfort to the patient. Changes occur more frequently on the lower lip. The condition tends to be chronic and difficult to manage. Treatments vary from topical or intra lesional steroids, oral antibiotics, sun protection and surgery. Cheilitis glandularis is frequently regarded as a "pre-malignant" condition, with a few reported cases of development of squamous cell carcinoma. Aquaporins are small membrane proteins that exhibit channel activity specific for water and small solutes. They are considered essential for corporal homeostasis, and are widely expressed through human tissues. Until now, most aquaporins studies are based on renal and nervous system fisiopathology, with few studies on situations involving salivary glands, such as Sjögren's disease. Some of them are performed over murine models, not human salivary glands. **Objectives:** In cheilitis glandularis, there is clinical evidence of thick saliva, which is one of the biggest complains of affected patients. We have diagnosed CG at our Oral Diseases Clinic in what seems to be a higher frequency than usually reported. This has prompted us to study these patients and present our results. Most CG reports are about isolated cases. We performed immunohistochemistry analysis to indicate aquaporins expression in human minor salivary glands affected by CG, since there is clinically thick saliva and its production is related to the activity of aquaporin channels. **Methods:** Data from 22 patients with diagnosis of cheilitis glandularis, from Oral Diseases Clinic of HC-FMUSP, were reviewed. Ten of 22 patients were submitted to surgical treatment, which was the surgical removal of the lower lip. We performed, on seven patients, analysis of aquaporins expression in minor

labial salivary glands, in comparison to healthy tissues, through immunohistochemistry studies. **RESULTS:** Clinical findings showed higher prevalence of CG on fair skinned patients. Histopathological exams revealed variable degrees of chronic sialoadenitis and epithelial changes in patients submitted to surgical treatment or biopsy. Three of them have developed epidermoid carcinoma of lower lip. Analysis of aquaporins expression showed positivity for AQP1, AQP2, AQP4, AQP5 e AQP8, that differs from normal minor labial salivary glands. **Conclusions:** In CG, the chance of develop labial epidermoid carcinoma is increased. It seems that exogenous and endogenous components are related to the etiology of CG, as we found different expression of aquaporins in affected glands.

Descriptors: Cheilitis glandularis. Aquaporins. Squamous cell carcinoma. Labial neoplasm.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Queilite Glandular

A queilite glandular (QG) é uma doença incomum, de causa desconhecida, que afeta geralmente o lábio inferior de indivíduos adultos. Nesta condição, há saída de saliva espessa pelas glândulas salivares alteradas presentes nos lábios, associada a graus variáveis de macroqueilia, onde se observa a presença de ostíolos salivares dilatados no vermilhão. À expressão manual, há saída de material mucoso e espesso através desses orifícios. A saliva espessa geralmente adere ao lábio, causando desconforto ao doente. A palpação cuidadosa pode revelar a presença de pequenos nódulos, correspondentes às glândulas salivares menores. Raramente esses nódulos podem supurar e drenar material purulento, forma clínica denominada queilite apostematosa.

A doença afeta mais comumente as glândulas salivares menores do lábio inferior e, mais raramente, do lábio superior.

A classificação é ainda controversa, baseada em achados clínicos e histopatológicos, não havendo critérios diagnósticos histopatológicos definitivos nem consenso quanto à causa.

A QG tende a ser crônica e de difícil manejo. Os tratamentos consistem no uso de corticosteróides tópicos ou intralesionais, antibióticos orais, fotoproteção, cirurgia, e, mais recentemente, na combinação de

antibióticos orais com imunomoduladores tópicos (Swerlick e Cooper, 1984; Oliver e Picket, 1980; Yacobi e Brown, 1989; Bovenschen, 2009).

Alguns autores consideram que a doença tem origem endógena, nas glândulas salivares menores labiais que estariam alteradas, enquanto outros consideram que causas exógenas estariam relacionadas à gênese da QG (Yacobi e Brown, 1989; Lederman, 1994; Stoopler *et al.*, 2003).

A queilite glandular é frequentemente considerada uma condição “pré-maligna”, havendo alguns relatos de casos de desenvolvimento de carcinoma epidermóide do lábio (Oliver e Picket, 1980; Butt *et al.*, 2007; Lourenço *et al.*, 2007).

1.2 Glândulas Salivares e Aquaporinas

As glândulas salivares menores apresentam em sua constituição canais proteicos transmembrana responsáveis pelo transporte de água, as chamadas aquaporinas. Realizamos nesse estudo a análise da expressão das aquaporinas presentes nas glândulas salivares de doentes com QG em comparação a um grupo controle. O intuito de se detectarem alterações na expressão das aquaporinas na QG é se verificar se existem ou não alterações moleculares nos mecanismos de secreção salivar nessa doença, já que essa possibilidade é bastante discutida na literatura, havendo uma corrente que admite a doença como sendo puramente exógena e artefata (Swerlick e Cooper, 1984; Yacobi e Brown, 1989; Lederman, 1994; Stoopler *et al.*, 2003); outros autores acreditam haver uma verdadeira alteração

patológica da glândula (Sutton, 1914¹ *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Puente e Acevedo², 1927 *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Everett *et al.*,1955³ *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Michalowski, 1962 *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Doku *et al.*, 1965; Weir e Johnson, 1971; Oliver e Pickett, 1980; Burwell *et al.*, 1982 *apud* Swerlick e Cooper, 1984).

Há pouquíssimas séries de casos de QG na literatura especializada, sendo a maioria das publicações relatos isolados de um ou dois casos. A pouca experiência mundial com a condição nos levou a compilar nossos dados nesse estudo.

¹ Sutton RL. The symptomatology and treatment of three common diseases of the vermillion border of the lip. *Int Clin (series 24)*. 1914; 3:123-8.

² Puente JJ, Acevedo A. Queilitis glandularis. *Rev Med Latinoam*. 1927; 12:671-9.

³ Everett FG, Holder TD: Cheilitis glandularis apostematosa. *Oral Surg*. 1955; 8:405-13.

2 OBJETIVOS

1. Apresentar os achados clínicos dos doentes com diagnóstico de queilite glandular atendidos no Ambulatório de Estomatologia do Departamento de Dermatologia da Universidade de São Paulo.

2. Revisar os aspectos histopatológicos, com ênfase na possível presença de carcinoma epidermóide do lábio.

3. Revisar as terapias utilizadas nos doentes com diagnóstico de queilite glandular.

4. Estudar as aquaporinas constituintes das glândulas salivares menores do lábio na queilite glandular em relação a glândulas normais controles, a fim de se detectarem possíveis alterações na expressão desses canais proteicos de transporte de água, na tentativa de se demonstrar pela primeira vez, se existentes, alterações funcionais dessas glândulas nessa doença.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Lábio

Os lábios são dobras que circundam o orifício da boca (Williams *et al.*, 1989); são anatomicamente divididos em três zonas distintas: a pele da área externa, a zona do vermilião e a membrana mucosa (Luce, 1986).

São formados basicamente por faixas de musculatura estriada, particularmente o músculo orbicular da boca, com pele na sua superfície externa e membrana mucosa na superfície interna, onde há uma profusão de glândulas salivares menores.

O vermilião consiste na zona de transição entre a pele labial e a mucosa, sendo presente apenas nos humanos. Essa área não apresenta anexos cutâneos (unidade pilo-sebácea e glândulas sudoríparas), sendo revestida por um epitélio que apresenta uma camada córnea fina e estrato lúcido proeminente (Burns *et al.*, 2004). Glândulas sebáceas ectópicas são encontradas em aproximadamente 50% dos indivíduos (Esguep e Latorre, 1973), e são conhecidas como grânulos de Fordyce. Os capilares dérmicos são numerosos, o que confere uma coloração rósea aos lábios de pessoas de pele clara. Os melanócitos são bastante funcionantes na camada basal do vermilião nos indivíduos de pele escura, ao contrário dos de pele clara (Burns *et al.*, 2004).

A zona do vermilião está constantemente exposta a agressões diversas, como a luz solar e traumatismos. A ausência de estruturas

anexiais, como folículos pilosebáceos e glândulas salivares e suas secreções, torna essa área particularmente susceptível a doenças, em comparação às outras áreas anatômicas dos lábios (Berdichesky, 1976; Fernandez e Canovalero, 1988).

3.2 Glândulas Salivares

3.2.1 Anatomia e fisiologia

A unidade morfofuncional da glândula salivar é denominada adenômero; essa consiste em uma associação de células secretoras e um sistema ductal. As células secretoras terminais, quando dispostas à semelhança de cachos, são denominadas ácinos; quando tubulares, em fundo de saco, recebem a denominação de alvéolos (Carvalho, 2001). Na base das células da porção glandular e dos ductos intercalares existem células mioepiteliais que atuam ativando o fluxo de secreção das glândulas salivares, por meio da compressão das células secretoras (Guyton, 1992; Junqueira e Carneiro, 1995).

O tecido glandular salivar humano se distribui em três pares de glândulas maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais), nas glândulas salivares menores, distribuídas na boca, faringe e regiões adjacentes, destacando-se as glândulas salivares labiais, bucais e palatinas, e em três grupos de glândulas menores especiais (glândulas linguais anteriores de Blandin-Nuhn, posteriores de von Ebner e amigdalinas linguais de Weber) (Carvalho, 2001). Essas glândulas especiais têm papel importante na percepção gustativa das papilas circunvaladas, além de atuarem também

nos mecanismos de defesa contra infecções. As glândulas de von Ebner secretam lipases, importantes na digestão do leite materno durante a lactação. A secreção de lipase é essencial no recém-nascido, pois nessa faixa etária ainda não estão presentes as lipases produzidas pelo pâncreas e pelo intestino em quantidade suficiente para o processo de digestão dos lípidos (Hamosh, 1979; Lynch *et al.*, 1994) (Figura 1).

FIGURA 1

Figura 1

- (A) Estrutura túbulo-acinar de uma glândula salivar e**
(B) Histologia de glândula salivar normal, com ductos e
ácinos preservados (HE, aumento original 250x)

[Fonte: Junqueira e Carneiro, 2004]

Em 1868, Heidenhain classificou as glândulas salivares em glândulas mucosas, cuja secreção é rica em mucina, e em glândulas albuminosas, com secreção desprovida de mucina (Ferguson, 1996). O termo albuminoso foi posteriormente modificado para seroso, e alguns autores têm classificado as unidades secretoras como serosas ou mucosas baseados em características morfológicas e não na natureza dos grânulos secretores acinares (Sakai, 1984 e 1989).

A saliva é uma secreção produzida pelas glândulas salivares, normalmente é formada por 99,5% de água. O restante da composição salivar inclui proteínas, como a amilase, mucina e fator de crescimento epidérmico, eletrólitos e moléculas orgânicas como a glicose, ureia e lípidos (Lynch, 1994).

As glândulas salivares mucosas produzem seu principal componente orgânico, a glicoproteína mucina, com capacidade lubrificante. Outro componente proteico é a amilase, secretada pelas glândulas serosas, principalmente as que estão presentes na parótida. Dentre os componentes inorgânicos, predomina o cloreto de sódio, carbonatos, fosfatos, sulfatos de sódio, potássio, cálcio e magnésio (Carvalho, 2001). É um dos fluidos mais complexos e importantes do corpo, que supre um largo espectro de necessidades fisiológicas (Sreebny, 2000).

A saliva tem diversas funções, como:

- Promover hidratação e lubrificação para os tecidos da cavidade oral.
- Ajudar no processo da fala, por umidificar os lábios e a boca.
- Facilitar a mastigação e deglutição dos alimentos.

- A função de digestão da saliva se dá principalmente pela ação da enzima amilase, que encontra nesse fluido o pH ideal para sua atividade. A lipase produzida pelas glândulas de von Ebner é responsável pela digestão de até 30% dos triglicérides presentes na dieta.
- Proteger a cavidade oral devido a sua capacidade antibacteriana.
- O fluxo salivar ajuda a eliminar da cavidade oral bactérias patogênicas, restos de alimentos e células, mantendo a boca e os dentes limpos.
- O uso de próteses orais é facilitado pela presença da saliva.
- A saliva exerce função “tampão”, ao neutralizar com seu pH possíveis conteúdos gástricos que possam refluir até o esôfago e cavidade oral.
- Algumas proteínas presentes na saliva, principalmente a produzida pelas glândulas parótida e submandibular, tem conhecida ação contra fungos do gênero *Candida*.
- Mercúrio, chumbo, iodo, morfina, vários antibióticos e diversos vírus, como os causadores da raiva, poliomielite e hepatite C, podem ser excretados na saliva (Valdez, 1991; Ettinger, 1996; Lotti *et al.*, 1999; Llana-Puy, 2006).

O auge da produção salivar encontra-se na faixa dos 16 aos 25 anos. Com o processo de envelhecimento, há redução do número de ácinos, aumentando os tecidos adiposo e fibroso do parênquima glandular, o que leva à diminuição nas concentrações de mucinas e imunoglobulinas (Ig), com consequente ressecamento da cavidade oral (Ferguson, 1996; Hand, 1989; Vissink *et al.*, 1996).

A diminuição da produção de saliva associada à disfunção das glândulas salivares leva a um quadro conhecido como xerostomia ou “boca seca”. Essa condição muitas vezes acompanha outras doenças, como diabetes, insuficiência cardíaca, depressão, doenças autoimunes ou irradiação prévia das glândulas salivares. O uso de alguns medicamentos, como anticolinérgicos, alguns antidepressivos e anti-hipertensivos, anti-histamínicos e antagonistas dos canais de cálcio frequentemente causa xerostomia.

A inervação das glândulas salivares é feita pelo sistema nervoso autônomo. O plexo parassimpático estimula a produção de saliva, através de receptores muscarínicos M3 (Cooke *et al.*, 1996; Jensen *et al.*, 2003). O sistema simpático estimula a contratilidade das células mioepiteliais, e, assim, ocasiona a expulsão da saliva pré-formada, aumentando transitoriamente o fluxo salivar. Como o estímulo ao plexo simpático leva também à vasoconstrição, há diminuição da irrigação sanguínea e consequentemente do fluxo salivar. Sendo assim, quando há hiperatividade simpática, a boca torna-se seca, podendo ocorrer dor e dificuldade na deglutição (Carvalho, 2001).

Nas glândulas salivares encontram-se bombas iônicas na porção basolateral da membrana plasmática das células acinares, tais como a de $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$, e a de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ co-transportadora. A secreção de saliva é iniciada através do acúmulo de íons no lúmen celular, que gera gradiente osmótico, levando ao transporte de água através dos canais de aquaporina 5 (ver adiante), e de outras vias paralelas presentes na membrana do ácino. Isso leva à secreção de um fluido isotônico semelhante ao plasma.

Nos ductos salivares há reabsorção de Na^+ e Cl^- , enquanto são excretados K^+ e HCO_3^- . A hipotonicidade da saliva é devida à relativa impermeabilidade dos ductos salivares à água. A composição final da saliva depende do tipo de estímulo à glândula (simpático ou parassimpático), assim como no tipo de glândula salivar estimulada (Delporte e Seinfeld, 2006).

3.2.2 Glândulas salivares menores

Há aproximadamente 1000 glândulas salivares menores distribuídas no trato aerodigestivo superior, sendo aproximadamente 750 localizadas na mucosa dos lábios, mucosas jugais, palatos duro e mole, úvula, soalho bucal, porção posterior da língua, área retromolar, peritonsilar e sistema lacrimal. O restante distribui-se ao longo do trato aerodigestivo superior.

As glândulas salivares menores são desprovidas de cápsulas e seus ductos se comunicam diretamente com a mucosa das cavidades para onde drenam. Em alguns locais, os ácinos desembocam diretamente na mucosa, pois não possuem ductos excretores.

As principais glândulas salivares menores são as bucais, labiais e palatinas (Carvalho, 2001).

As glândulas salivares bucais são predominantemente mucosas. Algumas se apresentam em maior tamanho, e se localizam próximas à papila da desembocadura do ducto parotídeo, são classificadas como glândulas molares de Carmalt.

Nos lábios, em sua porção submucosa, encontram-se centenas de glândulas salivares menores. Cada glândula mede cerca de 1 a 3 mm de

diâmetro, sua secreção é predominantemente mucosa. Constituem a maior fonte de imunoglobulina A para a cavidade oral, correspondendo a um terço de toda a IgA presente na saliva (Carvalho, 2001). Os ostíolos das glândulas salivares menores se distribuem por toda a boca, e, desse modo, drenam saliva diretamente para a cavidade oral. No entanto, não se encontram ostíolos presentes normalmente no vermilião do lábio, exceto em condições patológicas.

As glândulas salivares menores palatinas são mucosas puras, ocupam o palato duro e mole, podendo chegar à gengiva superior. Essas glândulas respondem por apenas 6 a 10% da produção de saliva total, porém possuem importante papel no mecanismo de defesa da cavidade oral (Carvalho, 2001).

3.3 Carcinoma Epidermóide do Lábio

O tipo mais comum de tumor no lábio inferior é o carcinoma epidermóide. Em segundo lugar, aparecem os carcinomas basocelulares, muito mais raros. A maioria dos carcinomas basocelulares do lábio ocorre por contiguidade, sendo geralmente primários da pele adjacente. Outros tipos de tumor, como os adenocarcinomas, são excepcionalmente encontrados (Wurman *et al.*, 1975; Zini *et al.*, 2010).

O carcinoma do lábio tem relação direta com a exposição à radiação ultravioleta (UV). Dessa forma, como os raios têm incidência direta sobre o lábio inferior, devido à anatomia da boca, o carcinoma epidermóide aparece preferencialmente nessa região, em aproximadamente 95% dos casos. Em 3% dos casos ocorrem no lábio superior, onde tem comportamento mais

agressivo, com chance de metastatização mais precoce. Só 2% dos carcinomas de lábios são comissurais. Comumente, apresentam lesões com origem na mucosa que progridem até a comissura. Nos últimos anos, a incidência do câncer de lábio vem diminuindo progressivamente, provavelmente devido à maior proteção contra a exposição aos raios ultravioleta (Lee e Wilson, 1970; Zini *et al.*, 2010).

3.4 Queilite

A palavra queilite significa inflamação do lábio; o termo isoladamente não tem significado clínico, pois não denota nenhuma doença específica. As entidades envolvidas são: queilite actínica (QA), queilite angular, queilite de contato, queilite granulomatosa, queilite esfoliativa, queilite plasmocitária e a queilite glandular.

Há também queilites que ocorrem como manifestação localizada de outras dermatoses, como o lúpus eritematoso, líquen plano, pênfigos e psoríase.

3.4.1 Queilite glandular

A queilite glandular é uma doença rara, que afeta mais comumente o lábio inferior e, mais raramente, o lábio superior de indivíduos adultos e de pele clara.

Segundo Shelley e Crissey (2003) a queilite glandular foi descrita, inicialmente, por Volkmann em 1870, sob o nome de queilite apostematosa glandular, após o achado em cinco indivíduos jovens de um quadro de macroqueilia indolor e endurecimento do lábio inferior. O edema do lábio

compreendia toda a sua extensão, tanto em largura quanto em profundidade, até a transição com o mento. Um dos casos apresentava também edema do lábio superior.

Volkman observou que, à palpação, as glândulas salivares do lábio afetado encontravam-se aumentadas em número e em tamanho, com os ostíolos geralmente dilatados. À expressão, que era ligeiramente dolorosa, havia saída de secreção mucopurulenta ou mucosa, o que mesmo após secagem cuidadosa, conferia ao lábio afetado aspecto úmido, por vezes com pequenos pontos de secreção purulenta. Em três ocasiões, notou o surgimento de verdadeiros abscessos nos lábios acometidos, aparentemente originários das glândulas salivares afetadas, ou do tecido conectivo periacinar. Algumas vezes observou também a formação de trajetos fistulosos entre o tecido profundo do lábio e o vermilião, por meio de pequenos orifícios localizados na mucosa labial acometida, com drenagem de secreção mucopurulenta por semanas ou meses. Esses orifícios nunca evoluíram para úlceras verdadeiras nos lábios.

A presença de inflamação da membrana faríngea nos doentes observados por Volkman fê-lo pensar, conseqüentemente, que essa alteração poderia estar associada à QG.

Nos 40 anos seguintes, novos doentes foram descritos sob o diagnóstico de queilite glandular, tendo como denominador comum os achados de edema do lábio inferior, ostíolos salivares dilatados e graus variáveis de inflamação (Unna, 1890⁴ *apud* Swerlick e Cooper, 1984;

⁴ Unna PG. Über Erkrankungen der schleimdrüsen des mundes. *Monatsschr Prakt Dermatol.* 1890; 11:317-21.

Purdon, 1893⁵ *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Fox, 1909⁶ *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Sutton, 1914 *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Schamberg, 1911⁷ *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Wise, 1911⁸ *apud* Swerlick e Cooper, 1984). Sutton foi o primeiro a considerar a existência de uma forma leve da doença, denominada mais tarde “queilite glandular simples” por Puente e Acevedo (1927 *apud* Swerlick e Cooper, 1984).

Acreditava-se então que havia aumento do tamanho das glândulas salivares menores labiais nos doentes com queilite glandular, cujo tecido glandular alterado denominou-se “hiperplásico” ou “hipertrófico” (Sutton, 1914 *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Puente e Acevedo, 1927 *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Everett *et al.*, 1955 *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Michalowski, 1962 *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Doku *et al.*, 1965, 1984; Weir e Johnson, 1971; Oliver e Pickett, 1980; Burwell *et al.*, 1982 *apud* Swerlick e Cooper, 1984).

Posteriormente, outros autores compararam exames histopatológicos de doentes por eles diagnosticados como com queilite glandular com os de indivíduos saudáveis, e não encontraram diferenças em relação ao tamanho e aos aspectos histológicos das glândulas salivares menores labiais. Esses autores consideraram então que a queilite glandular poderia corresponder a um padrão tecidual de resposta a estímulos irritativos crônicos, como traumatismo na queilite artefata e prurido em indivíduos atópicos (Swerlick e Cooper, 1984), ou a infecções crônicas e tabagismo (Erkek *et al.*, 2007).

⁵ Purdon HS: Four cases of cheilitis glandularis. *Br J Dermatol.* 1893; 5:23.

⁶ Fox H. Cheilitis glandularis. *J Cutan Dis.* 1909; 27:229.

⁷ Schamberg. Cheilitis glandularis. *J Cutan Dis.* 1911; 29:449.

⁸ Wise: Cheilitis glandularis. *J Cutan Dis.* 1911; 29:504-5.

Há muito a QG é considerada entidade “pré-maligna” ou “cancerizável” (Oliver e Picket, 1980; Carrington e Horn, 2006; Butt *et al.*, 2007).

3.4.2 Conceito

A queilite glandular é uma doença de causa desconhecida, que afeta mais comumente o lábio inferior, e muito raramente o lábio superior. A literatura é controversa no sentido de se considerar a QG uma entidade clínica específica, ou se corresponde a um tipo de padrão de resposta à irritação crônica dos lábios (Swerlick e Cooper, 1984; Yacobi e Brown, 1989; Lederman, 1994; Stoopler *et al.*, 2003).

3.4.3 Epidemiologia

A doença afeta quase que exclusivamente adultos, sendo mais comum no sexo masculino. Ainda que todas as raças possam ser afetadas, a maior incidência se dá nos indivíduos de pele clara. Lourenço *et al.* (2007) relataram dois casos em indivíduos albinos e sugerem que essa população possa ser particularmente susceptível à doença. Por esse motivo, Swerlick e Cooper (1984) consideram que fatores exógenos como a exposição excessiva à radiação UV, assim como outros irritantes crônicos, como vento, manipulação excessiva do lábio e dermatite atópica possam ter papel na gênese da QG.

Outros fatores podem desempenhar algum papel no desenvolvimento da doença, incluindo infecções bacterianas, tabagismo, má higiene oral e até uma predisposição genética (Lederman, 1994). A real prevalência é

desconhecida, pois a grande maioria das publicações refere-se a casos isolados (Cohen *et al.*, 1988; Yacobi e Brown, 1989; Verma, 2003; Bender *et al.*, 2005; Butt *et al.*, 2007; Lourenço *et al.*, 2007).

3.4.4 Manifestações clínicas da queilite glandular

O achado constante na QG é o de graus variáveis de macroqueilia. A doença tem sido classificada em três formas clínicas: simples, superficial e profunda (Winchester *et al.*, 1986). A forma simples consiste no achado de edema indolor do lábio associado a dilatações dos ostíolos das glândulas salivares menores que, à expressão manual, secretam material mucinoso e espesso. À palpação do lábio, múltiplos pequenos nódulos podem ser notados, correspondentes às glândulas salivares afetadas.

A forma superficial da QG, também conhecida como doença de Baelz, caracteriza-se pelo achado de edema e induração do lábio, com presença de ulcerações superficiais e crostas, algumas vezes com lesões ulceradas profundas (Winchester *et al.*, 1986). A superfície da mucosa pode apresentar mudança da coloração, e a palpação digital do lábio causa saída de secreção mucóide através dos ostíolos salivares dilatados. Essa forma superficial parece ser secundária a infecções bacterianas que podem afetar a forma simples da QG (Stoopler *et al.*, 2003).

Na forma supurativa ou profunda da QG, também conhecida como queilite apostematosa, *myxadenitis labialis*, ou QG supurativa profunda, há presença de abscessos e trajetos fistulosos que evoluem com a formação de cicatrizes. O quadro é doloroso, e saliva espessa ou material mucopurulento

pode drenar espontaneamente pelo lábio afetado. Essa condição tem sido associada a um quadro de infecção crônica ou de imunossupressão (Carrington e Horn, 2006; Butt *et al.*, 2007).

Em todas as formas clínicas de QG pode haver a presença de saliva espessa que adere à superfície do lábio, causando desconforto ao doente. Menos comumente, a QG afeta o lábio superior, particularmente em indivíduos com lábio duplo, sendo questionada também uma tendência genética para o desenvolvimento da doença (Lederman, 1994).

3.4.5 Achados histopatológicos na queilite glandular

A revisão da literatura demonstra uma variedade de achados histopatológicos nos diferentes tipos clínicos de QG. Weir e Johnson (1971) demonstraram na forma simples da doença achados de sialadenite crônica fibrosante, com presença de ductos salivares dilatados contendo mucina, além de células epiteliais e histiócitos. Mucocelos também foram observadas devido à ruptura de alguns desses ductos. Os autores também descrevem leve hiperplasia das glândulas salivares afetadas.

Stuller *et al.* (1982) descreveram outro caso de QG simples que, ao exame histopatológico, apresentava sialadenite crônica fibrosante, com perda dos ácinos das glândulas salivares e ectasia ductal, além de presença de epitélio com áreas de atrofia.

Swerlick e Cooper, em 1984, apresentaram cinco casos por eles diagnosticados como QG com os respectivos achados histopatológicos. A maioria apresentou sinais de dano solar no epitélio labial, além da presença

de glândulas salivares com aspecto normal, com pouca inflamação e sem evidência de hiperplasia. Também revisaram os achados histopatológicos de outros 48 casos até então descritos na literatura, chegando à conclusão de que a hiperplasia da glândula salivar menor labial não é um achado característico da QG.

Rada *et al.* (1985) descreveram glândulas salivares normais em tamanho e número, porém com ductos salivares ectásicos que se estendiam até a superfície mucosa.

Winchester *et al.* (1986) descreveram os achados histopatológicos da QG que afetam o lábio superior. Foram evidenciados lóbulos das glândulas salivares menores labiais com sialadenite leve fibrosante, além de muitos ductos salivares dilatados, alguns com presença de metaplasia e epitélio ciliado.

Williams e Williams (1989) e Yacobi e Brown (1989) também descreveram achados de sialadenite crônica e ectasia ductal.

Além disso, existem relatos de alterações epiteliais no vermilião dos doentes com QG, em algumas ocasiões com desenvolvimento de carcinoma epidermóide do lábio afetado (Oliver e Picket, 1980; Butt *et al.*, 2007). Na literatura, a incidência da associação entre a QG e o carcinoma epidermóide do lábio varia entre 18 e 35% (Lederman, 1994). Lourenço *et al.* (2007) evidenciaram diferentes graus de sialadenite crônica e ectasia ductal nos doentes com QG, além de focos de carcinoma epidermóide no epitélio labial em dois indivíduos albinos afetados pela doença.

Stoopler *et al.* (2003) relataram um caso de QG com achados histopatológicos não-usuais, em que se evidenciou significativa metaplasia

escamosa hiperplásica no epitélio ductal, levando a confusão diagnóstica com cistadenoma papilífero. Após a excisão do espécime inteiro, não apenas de um fragmento, achados de QG puderam ser identificados.

Os achados histopatológicos da QG têm sido atualmente descritos como graus variáveis de inflamação crônica das glândulas salivares menores (Oliver e Picket, 1980; Swerlick e Cooper, 1984; Neville *et al.*, 2002; Lourenço *et al.*, 2007; Andrade *et al.*, 2009). Isso contraria as hipóteses anteriores, nas quais se acreditava haver aumento congênito das glândulas salivares menores labiais na QG, ou de heterotopia dessas glândulas (Sutton, 1914; Puente e Acevedo, 1927). Uma possível exceção seria o achado histológico de aumento das glândulas salivares em três membros de uma mesma família com manifestações clínicas de QG (Weir e Johnson, 1971).

Reiter *et al.* (2010), já incluindo os dados por nós apresentados em nossa casuística, apontam como alterações mais importantes: presença de sialectasia, infiltrado inflamatório crônico, metaplasia mucosa ou oncocítica e dilatação dos ductos das glândulas salivares labiais por mucina.

3.4.6 Diagnose diferencial da queilite glandular

O diagnose diferencial da queilite glandular inclui outras condições de doenças inflamatórias dos lábios que podem evoluir com macroqueilia. Dentre elas, a dermatite de contato dos lábios (por irritantes primários ou por mecanismo alérgico), queilite plasmocitária, que é uma mucosite reacional periorifical idiopática com presença de infiltrado inflamatório rico em plasmócitos, queilite esfoliativa, e as doenças que evoluem com a presença

de granulomas nos lábios, como a queilite granulomatosa (Síndrome de Melkerson-Rosenthal) (Carrington e Horn, 2006).

As formas profundas (queilite apostematosa) devem ser diferenciadas de infecções piogênicas da região labial.

3.4.7 Tratamento da queilite glandular

A modalidade de tratamento a ser utilizada nos diferentes casos de queilite glandular depende tanto do grau de intensidade da doença quanto da natureza do processo que possa estar levando à irritação do lábio. Swerlick e Cooper trataram os danos actínicos na QG com crioterapia, vermillionectomy ou quimioterapia tópica. Através da história do doente, também buscaram dados como uma possível diátese atópica associada à QG ou distúrbios emocionais que pudessem contribuir para o desenvolvimento da doença (Woodburne e Philpot, 1950; Swerlick e Cooper, 1984).

Stoopler *et al.* (2003) também consideram que o primeiro passo no tratamento da QG é a redução ou eliminação de fatores predisponentes. Para doentes com excessiva exposição solar ou ao vento, é indicado o uso de emolientes e fotoprotetores tópicos labiais. Se os fatores predisponentes não podem ser evitados, consideram o uso de corticosteróides tópicos ou intralesionais, anticolinérgicos sistêmicos, antihistamínicos e antibióticos orais. Tratamento psicológico e/ou psiquiátrico foi indicado em alguns casos de QG. Em caso de falha terapêutica, é indicada cirurgia, tanto criocirurgia como a vermillionectomy.

Tem sido relatado também o uso de radioterapia na área afetada do lábio como modalidade não-cirúrgica de tratamento da QG (Yacobi e Brown, 1989).

Além da eliminação dos fatores predisponentes à doença já conhecidos, Carrington e Horn propõem a avaliação das condições de higiene da cavidade oral, que poderiam estar relacionadas à gênese da QG (Carrington e Horn, 2006).

Alguns autores também consideram a prevenção dos fatores predisponentes à QG o pilar do tratamento, e ainda contraindicam o uso de corticosteróides sistêmicos, por eles considerados ineficazes. Tratam a forma simples da QG com emolientes e fotoprotetores tópicos, a forma superficial com corticosteróides intralesionais associados à antibioticoterapia sistêmica, guiada através de cultura do material mucóide com antibiograma. A forma profunda supurativa é tratada com cirurgia (vermilionectomia) associada à antibioticoterapia sistêmica (Musa *et al.*, 2005). A vermilionectomia consiste na remoção cirúrgica do lábio afetado, seguida pela dissecação cuidadosa das glândulas salivares menores labiais. É indicada nos casos mais intensos de QG, com melhora importante dos sintomas e rápida recuperação do doente.

Mais recentemente, Erkek *et al.* (2007) e Bovenschen (2009) trataram casos de QG com o uso de inibidores da calcineurina tópicos. Erkek *et al.* (2007) apresentaram um caso de QG associada a líquen plano com bom resultado terapêutico de ambas as doenças, utilizando inicialmente tacrolimus pomada e como manutenção pimecrolimus em creme. Bovenschen tratou um

caso de QG simples com o uso de minociclina 100 mg por dia em combinação ao uso de tacrolimus 0,1% em pomada duas vezes por dia por seis semanas, com bom resultado.

A análise das poucas publicações recentes indica que os autores favorecem o uso de corticosteróides intralesionais ou a vermilionectomia do lábio afetado, além das medidas de prevenção contra os possíveis fatores exógenos relacionados à gênese da QG. Segundo alguns autores, é frequente a necessidade do uso adicional ou combinado de antibióticos orais (Hillen *et al.*, 2004).

3.5 Aquaporinas

A água é essencial à vida, e os mecanismos intrínsecos pelos quais ela atravessa as membranas celulares vêm sendo elucidados apenas recentemente. A permeabilidade da membrana celular de alguns tipos de células, como as hemácias, é tão complexo que dificilmente poderia ser explicado através do mecanismo de difusão simples da água (Macey e Farmer, 1970). Desta forma, sugeriu-se a existência de canais de água específicos presentes nas membranas celulares, que regulariam a permeabilidade à água e a homeostase corpórea (Verkman, 1989).

Uma proteína que atua como canal de água, com peso molecular de 28 k-Da, foi descoberta em 1988, sendo denominada CHIP28. A CHIP28 foi descoberta nas membranas dos eritrócitos, e identificada como um membro da família das proteínas intrínsecas *major* (MIP) das células presentes no olho (King e Agre, 1996; Knepper, 1994). Posteriormente, muitas outras

proteínas que apresentavam atividade específica de canais de água nas membranas celulares foram clonadas de outros tipos de tecidos. Desde então, as proteínas da família MIP que apresentam capacidade de agir como canais de água foram renomeadas como aquaporinas (AQPs), a fim de se diferenciar de outras proteínas desta família que não apresentam esse potencial. A CHIP28 foi designada aquaporina 1 (AQP1). Ao menos 10 tipos diferentes de aquaporinas já foram identificadas em diferentes tipos celulares (Lee *et al.*, 1996; Ma e Verkman, 1999). Mais recentemente, estão sendo estudados os mecanismos moleculares do movimento da água através das membranas celulares, sob condições fisiológicas e também patológicas.

A família das aquaporinas dos canais de água consiste em 10 proteínas clonadas de mamíferos, anfíbios, plantas, bactérias e outros microorganismos. As AQPs são pequenas proteínas intrínsecas da membrana celular, altamente hidrofóbicas. As AQPs de mamíferos têm peso presumido entre 26 e 34 k-Da; a identificação das sequências de aminoácidos presentes nesta família de canais de água possibilitou a divisão das AQPs em dois subgrupos: as aquaporinas propriamente ditas (AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6 e AQP8) e as aquagliceroporinas (AQP3, AQP7 e AQP9). As aquagliceroporinas têm a capacidade de transportar glicerol e também outras moléculas maiores junto com água (Ishikawa e Ishida, 2000).

A expressão das diversas aquaporinas encontradas nos seres humanos já foi determinada: a AQP1 é presente nos olhos, porém predomina nos túbulos renais proximais e no fígado, assim como a AQP2 e

AQP3 nos túbulos coletores renais, AQP3, AQP4, AQP7 e AQP8 no trato gastrointestinal, AQP5 nas glândulas salivares e lacrimais, epitélio da córnea e pulmões, AQP6 no epitélio renal, AQP8 no fígado e pâncreas e AQP9 no fígado (Quadro 1) (Ma e Verkman, 1999).

Quadro 1 - Distribuição principal das aquaporinas nos tecidos humanos

AQP	Tecido presente
AQP1	Olhos, rim, fígado
AQP2	Rim, sistema nervoso central, trato gastrointestinal
AQP3	Rim, trato gastrointestinal, ductos pancreáticos, endométrio, sinóvias, vias aéreas e pulmões
AQP4	Trato gastrointestinal
AQP5	Glândulas salivares e lacrimais, epitélio da córnea e pulmões
AQP6	Rim
AQP7	Rim, tecido celular subcutâneo
AQP8	Trato gastrointestinal, fígado e pâncreas
AQP9	Fígado

As aquaporinas não são os únicos canais exclusivos de transporte de água na membrana celular, apesar de parecerem ser os de maior participação nesse papel. Outras vias de transporte de água, como a associada ao transporte de glicose, ao regulador transmembrana da fibrose cística, ao transportador da ureia (UT3) e aos co-transportadores dependentes de canais de sódio, já foram demonstrados (Verkman, 1989).

O transporte de água através da AQPs é medido geralmente através do uso de um método osmótico em oócitos de *Xenopus sp* que expressam RNA de aquaporina. Os oócitos são passados de uma solução hiperosmolar de 200 mosmol/kgH₂O para uma solução com metade da osmolaridade, e o

tempo que a célula leva para edemaciar expressa a velocidade do transporte dos canais de AQPs (Zhang *et al.*, 1990).

Hoje se sabe que as diferentes AQPs apresentam capacidades diferentes no transporte de água. A AQP4 tem capacidade intrínseca muito maior na permeabilidade da água em relação às AQPs 1, 2 e 5. A AQP3 é a de menor gradiente de permeabilidade (Chandy *et al.*, 1997).

A regulação da função das aquaporinas, especialmente a AQP2 nas células dos ductos coletores renais, é primariamente regulada através de um mecanismo adenosina monofosfato cíclico (AMPC) dependente em que canais funcionais de AQP2 são inseridos na membrana celular. Com exceção das AQPs 2 e 6, todas as demais proteínas da família aquaporinas parecem ser constituintes nativas das membranas plasmáticas (Yasui *et al.*, 1999).

Também já é documentada a relação entre mutações da AQP2 causadora de uma forma muito rara de diabetes insipidus nefrogênico ligado ao cromossomo X. Até o momento, mais de 25 mutações de AQP2 já foram relatadas, e está claro que esta aquaporina está diretamente ligada à produção de urina concentrada no rim (Deen *et al.*, 1994). A outra aquaporina em que mutações foram demonstradas é a AQP1, levando a casos de baixa permeabilidade à água da membrana do eritrócito. Os significados fisiopatológicos das aquaporinas, com exceção desses casos, não se encontram ainda bem elucidados (Deen *et al.*, 1994; Preston *et al.*, 1994).

3.5.2 Aquaporinas nas glândulas salivares

A localização e função das diversas aquaporinas detectadas nas glândulas salivares são discutidas a seguir e se encontram no Quadro 2.

Quadro 2 - Distribuição das aquaporinas nas glândulas salivares humanas

AQP	Tipo de célula	Localização na célula	Nota
AQP1	Endotelial, mioepitelial	membranas apical e basolateral	-
AQP3	Acinar	Membrana basolateral	Controvérsias na literatura
AQP4	Não especificada	Não especificada	RNAm positivo, porém IQ negativa
AQP5	Acinar	Membrana apical	Controvérsias na literatura
AQP6	Não especificada	Não especificada	PCR positivo, não confirmado por outros métodos
AQP7	Não especificada	Não especificada	PCR positivo, não confirmado por outros métodos

3.5.2.1 Aquaporina 1

A AQP1 foi detectada em glândulas salivares humanas, incluindo a parótida, glândulas submandibulares, sublinguais e labiais, através de reação de reação em cadeia de polimerase (PCR) (Gresz *et al.*, 1999). Está expressa tanto nos capilares quanto nas células mioepiteliais. Em ratos transgênicos com deficiência de AQP1 a secreção de saliva induzida por pilocarpina não demonstrou alteração tanto em volume quanto em composição. Esses achados sugerem que a AQP1 não possui papel importante na secreção salivar (Verkman *et al.*, 2000).

Existem, no entanto, estudos quanto à expressão de AQP1 em algumas condições patológicas como a síndrome de Sjögren, em que há diminuição na expressão de AQP1 nas células mioepiteliais, sendo então postulada a hipótese de que essas células estejam envolvidas em sua patogênese (Beroukas *et al.*, 2002).

3.5.2.2 Aquaporina 2

A AQP2 se expressa predominantemente nos ductos coletores renais, não existindo dados, até o momento, de detecção nas glândulas salivares humanas. Aparece com menor intensidade também nas células pancreáticas, nas trompas e nos nervos periféricos. A AQP2 já foi também demonstrada em algumas células do trato gastrointestinal e do sistema nervoso central (Marples *et al.*, 2005).

3.5.2.3 Aquaporina 3

A AQP3 é intensamente expressa em muitos tecidos humanos, particularmente nas membranas basolaterais do néfron distal, cólon, vias aéreas superiores, epitélio transicional da bexiga, traqueia, brônquios e epitélio da nasofaringe, epitélio escamoso estratificado do esôfago e ânus. A AQP3 é moderadamente expressa na próstata, ductos pancreáticos, endométrio, plexo coróide, condrócitos, osteoblastos e sinóvia. A abundância na expressão dessa aquagliceroporina sugere que desempenha um papel importante na hidratação e na homeostase corpórea (Marples *et al.*, 2005).

Poucos estudos conseguiram detectar a presença de AQP3 nas glândulas salivares humanas, por meio da técnica de PCR e *Northern blot* (Gresz *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2003). A AQP3 foi detectada nas membranas basais e laterais dos ácinos das glândulas salivares, porém não na porção apical, nem nos ductos das glândulas. Não houve reprodução desses achados laboratoriais em estudos posteriores.

3.5.2.4 Aquaporina 4

A AQP4 é encontrada no trato gastrointestinal humano e sua expressão nas glândulas salivares humanas se mantém controversa. Tanto na glândula parótida, quanto nas glândulas salivares submandibulares, sublinguais e labiais, o ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) da AQP4 foi detectado através de PCR, mas não através da técnica de *Northern blot*. Não houve detecção de AQP4 utilizando-se a técnica de imuno-histoquímica nas glândulas salivares humanas (Gresz *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2003).

Ratos transgênicos com deficiência de AQP4, quando estimulados com pilocarpina, não demonstraram alteração no volume ou composição da saliva. Esse dado sugere que essa aquaporina não desempenha papel significativo na secreção salivar (Ma e Verkman, 1999).

3.5.2.5 Aquaporina 5

A AQP5 é presente nas glândulas salivares e lacrimais, no epitélio da córnea e nos pulmões (Ishikawa e Ishida, 2000).

Nas glândulas salivares encontram-se expressas na membrana apical das células acinares, porém não se localiza nas células ductais (Gresz *et al.* 2001; Steinfeld *et al.*, 2001).

Em ratos, ocorre translocação da AQP5 entre o meio intracelular e a membrana plasmática apical das células acinares, após estímulo α 1-adrenérgico ou M3 muscarínico (Ishikawa *et al.*, 1999). Ratos transgênicos com deficiência de AQP5, em comparação a ratos normais, mostraram, após estímulo com pilocarpina, diminuição da secreção salivar (em torno de 60%), além de saliva mais hipertônica (420mOsm) e mais viscosa, enquanto a secreção de proteínas e amilase se mostraram inalteradas (Ma *et al.*, 1999). Esses dados sugerem que a AQP5 desempenha importante papel na secreção e na concentração de saliva. Além disso, como nos ratos existe abundância de AQP5 nos ductos interlobulares, é possível que esta aquaporina desempenhe função também no transporte de solutos. Mais estudos são necessários para a comprovação desta teoria.

Aquaporina 5 em condições que levam à xerostomia

A xerostomia se caracteriza por diminuição da produção de saliva e ocorre em diversas situações, tais como a senescência, uso de alguns medicamentos, terapia com radiação de tumores malignos de cabeça e pescoço e em algumas doenças, como a síndrome de Sjögren.

Senescência

Em ratos idosos foi demonstrada a diminuição da translocação de AQP5 para a membrana apical das células acinares após estímulo com acetilcolina, devido a menor atividade da enzima óxido nítrico sintase (NOS). A atividade da NOS parece estar envolvida na translocação de AQP5 (Iskikawa *et al.*, 2002).

A cemivelina, análogo da acetilcolina, demonstrou a capacidade de manter a concentração de AQP5 na membrana apical das células acinares, sugerindo ser uma droga potencial para o tratamento da xerostomia relacionada à idade (Inoue *et al.*, 2003).

Radiação para o tratamento de tumores da cabeça e pescoço

A terapia com radiação ionizante para o tratamento de tumores malignos da cabeça e pescoço tem como efeito adverso o dano às células acinares das glândulas salivares que se encontram na área irradiada. Essas glândulas perdem a expressão de AQP5 e possivelmente outras proteínas envolvidas no processo de secreção de saliva.

A terapia com adenovírus recombinante portador de AQP1 mostrou benefício no aumento da produção de saliva em ratos, primatas não-humanos e porcos que tiveram suas glândulas salivares irradiadas (Baum *et al.*, 2006).

Síndrome de Sjögren

Em indivíduos normais foram utilizados anticorpos anti-AQP5, com o uso da técnica de imuno-histoquímica, que revelou marcação de AQP5 na membrana apical das células acinares das glândulas salivares menores. Em contraste, biopsias das glândulas salivares menores de doentes com síndrome de Sjögren revelaram que a marcação de AQP5 se mostrou muito maior na membrana basal das células acinares em relação à membrana apical (Steinfeld *et al.*, 2001). Por esse estudo, foi proposto que a distribuição anormal de AQP5 poderia contribuir para a deficiência de secreção de saliva na síndrome de Sjögren. A administração de anticorpos anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) nesses doentes aumenta dramaticamente a produção de saliva, e também redistribui de maneira fisiológica a AQP5 na membrana apical das células acinares (Steinfeld *et al.*, 2002).

Diabetes

Em ratos diabéticos, a cemivelina se mostrou incapaz de translocar AQP5 para a membrana apical das células dos ductos salivares interlobulares. O defeito na distribuição de AQP5 pode ser responsável pela xerostomia nesse modelo animal (Ishikawa *et al.*, 2002).

3.5.2.6 Aquaporinas 6 e 7

Apesar das aquaporinas 6 e 7 terem sido detectadas por PCR na glândula parótida humana (Wang *et al.*, 2003), outros estudos não conseguiram reproduzir o mesmo achado. Hoje é aceito que a AQP6 é restrita ao rim, e o achado de AQP7 nas glândulas salivares poderia ser uma contaminação por adipócitos, células sabidamente portadoras dessa aquaporina (Kishida *et al.*, 2000).

3.5.2.7 Aquaporina 8

Em ratos, a AQP8 foi detectada originalmente na membrana basolateral das células acinares das glândulas salivares submandibulares (Wellner *et al.*, 2000). Posteriormente, foi relatada outra distribuição dessa aquaporina: nas células mioepiteliais ao redor dos ácinos e nos ductos interlobulares, mas não nas células acinares e ductais (Elkjaer *et al.*, 2001).

Ratos transgênicos deficientes em AQP8 não demonstraram alteração na produção de saliva. Dessa forma, a AQP8 parece não ter papel importante na secreção salivar em ratos (Yang *et al.*, 2005).

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Foram analisados 22 doentes com diagnose de queilite glandular, acompanhados no Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

4.2 Métodos

4.2.1 Coleta de dados clínicos

De acordo com dados dos prontuários e durante o exame do doente, foram anotados dados gerais como sexo, idade e raça. A descrição das lesões clínicas e a possível associação com outras dermatoses também foram consideradas. Foram revistas as medidas terapêuticas instituídas, assim como os aspectos histopatológicos dos doentes que foram cirurgicamente tratados.

4.2.2 Vermilionectomy

Nos casos tratados cirurgicamente, o procedimento consistiu na vermillionectomy do lábio inferior, seguida pela dissecação cuidadosa e remoção das glândulas salivares menores labiais associadas. Foram submetidos a tratamento cirúrgico aqueles doentes muito sintomáticos.

4.2.3 Histopatologia

As peças cirúrgicas foram fixadas em formol tamponado a 10%, embebidas em parafina e posteriormente, cortadas longitudinalmente em série a cada 3 mm, para então serem preparadas em lâminas de vidro. Em seguida, foram coradas com hematoxilina eosina (HE) para análise histológica, permitindo assim análise do epitélio do vermilhão em toda a sua extensão (Nico *et al.*, 2007). Além disso, foram analisadas histopatologicamente as glândulas salivares removidas.

As lâminas foram analisadas morfológicamente em microscópio óptico⁹ equipado com câmera digital para registro dos resultados em fotomicrografia.

4.2.4 Técnica de imuno-histoquímica

Fragmentos de 3 µm foram cortados para a realização da técnica imunohistoquímica para o estudo da expressão das aquaporinas, cujo protocolo é descrito a seguir:

Os cortes de 3 µm foram desparafinados em dois banhos de xilol: o primeiro a 60°C por 30 minutos e o segundo à temperatura ambiente por 20 minutos. A seguir os cortes foram re-hidratados em cadeia descendente de etanol (100%, 95%, 85%, respectivamente) e imersos em solução de hidróxido de amônia a 10% durante 10 minutos para a remoção de pigmentos formólicos.

Recuperação dos sítios antigênicos foi utilizada para alguns anticorpos, conforme recomendação do fabricante.

⁹ Nikon Optiphot

Após a lavagem em água corrente e água destilada, incubação do material em solução de peróxido de hidrogênio a 3% com o intuito de se bloquear a peroxidase endógena tecidual foi realizada.

Repetida a lavagem com água corrente e água destilada, os cortes foram imersos duas vezes em solução salina tamponada com fosfato (PBS), por cinco minutos cada. Depois, foram incubados com solução de 10% de leite desnatado em PBS por 30 minutos, a fim de se bloquear reações do soro primário com proteínas não-específicas teciduais.

Em seguida, os cortes foram incubados com o soro primário diluído em solução de 1% BSA¹⁰ em PBS pH 7,4. O título de aplicação de cada anticorpo foi baseado nas informações do fabricante. Após a incubação com o anticorpo primário, os espécimes foram incubados com o reagente Em Vision¹¹ (sistema livre de biotina) para a finalização da reação.

Para a reação de revelação, os espécimes foram incubados durante três minutos na solução contendo agente cromogênico diaminobenzidina - DAB¹² na concentração de 30 mg em 100 mL de PBS pH 7,4, ativada por 600µl peróxido de hidrogênio 3%.

Os cortes foram então lavados em água corrente e água destilada e contra-corados com hematoxilina de Mayer por 10 minutos.

Posteriormente, os cortes foram desidratados em cadeia ascendente de etanóis, diafinizados em três banhos de xilol, e montados em resina *permount* para o exame ao microscópio de luz.

¹⁰ Sigma

¹¹ Dako

¹² Sigma

Adicionalmente, controles de glândulas salivares normais foram utilizados para cada reação. O material utilizado como controle de glândula salivar normal foi proveniente de procedimentos cirúrgicos no vermilião por doenças não salivares.

As reações foram avaliadas qualitativamente em microscópio óptico, equipado com câmera digital para registro dos resultados em fotomicrografia. O método de análise foi qualitativo e semi-quantitativo. Para a análise semi-quantitativa foram considerados os seguintes valores e critérios: 0 (expressão negativa), + (expressão positiva) e ++ (expressão fortemente positiva).

Os anticorpos primários utilizados, bem como informações sobre clones, procedência, título e detalhes do protocolo estão descritos no Quadro 3. Os anticorpos utilizados, todos da firma Abcam[®], foram: Anticorpo monoclonal de rato (ab9566), tipo IgG2b, contra a aquaporina 1, anticorpo policlonal de coelho (ab78230), tipo IgG, contra a aquaporina 2, anticorpo policlonal de coelho (ab46182), tipo IgG, contra a aquaporina 4, anticorpo policlonal de coelho (ab78486), tipo IgG, contra a aquaporina 5, e anticorpo monoclonal de rato (ab77198), contra a aquaporina 8.

Quadro 3 - Anticorpos e controles utilizados na técnica de imunohistoquímica para detecção das aquaporinas nas glândulas salivares menores labiais

Anticorpo primário	Procedência	Título	Recuperação Antigênica	Controle positivo
Aquaporina 1	Abcam - ab 9566	1/500	Ácido cítrico 10mM pH6.0	Glândula salivar normal
Aquaporina 2	Abcam - ab 78230	1/50	Ácido cítrico 10mM pH6.0	Glândula salivar normal
Aquaporina 4	Abcam - ab 46182	1/500	Ácido cítrico 10mM pH6.0	Glândula salivar normal
Aquaporina 5	Abcam - ab 78486	1/100	Ácido cítrico 10mM pH6.0	Glândula salivar normal
Aquaporina 8	Abcam - ab 77198	1/1000	Ácido cítrico 10mM pH6.0	Glândula salivar normal

4.2.5 Aspectos éticos

Esse estudo foi desenvolvido de acordo com os princípios emanados da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. O protocolo foi enviado para a análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) HC-FMUSP e foi aprovado. A carta de aprovação encontra-se em Anexo A.

5 RESULTADOS

5.1 Dados Gerais dos Doentes

Foram revisados os dados de 22 doentes com diagnóstico de queilite glandular. Dezesete casos eram do sexo masculino e cinco do sexo feminino. A idade variou entre 20 e 69 anos. Todos os casos se apresentaram em pessoas claras com algum grau de sensibilidade à luz solar, sendo que seis doentes eram albinos. Os 22 doentes apresentaram as alterações da QG no lábio inferior, e em seis casos, houve acometimento simultâneo do lábio superior (Quadro 4).

Quadro 5 - Dados dos doentes com queilite glandular, terapêutica realizada e achados histopatológicos dos doentes tratados cirurgicamente

Caso	Sexo	Idade	Raça	Lábio acometido	Achados adicionais	Tratamento cirúrgico	Histopatologia (Vermilhão)
1	M	26	B	Li	-	verm	de
2	M	34	B	Li, Ls	alb, QA	verm	es
3	F	55	B	Li	-	verm	es
4	M	33	B	Li	-	verm	es
5	M	51	B	Li	alb, QA	verm	Es, cecsi
6	M	22	B	Li, Ls	-	verm	De, es
7	F	44	B	Li	alb, QA	verm	Es, cecsi
8	M	20	B	Li, Ls	alb, QA	não	-
9	M	63	B	Li	QA	não	-
10	F	57	B	Li	QA	não	-
11	F	42	B	Li	alb, QA	não	-
12	M	64	B	Li	-	não	-
13	M	56	B	Li	QA	não	-
14	F	61	B	Li, Ls	-	verm	es
15	M	47	B	Li	-	não	-
16	M	65	B	Li, Ls	-	não	-
17	M	69	B	Li	-	verm	Es, cecis
18	M	60	B	Li	alb, QA	não	-
19	M	72	B	Li	QA	não	-
20	M	86	B	Li, Ls	-	não	-
21	M	64	B	Li	-	não	-
22	M	52	B	Li	Vítigo facial	verm	es

M - masculino, F- feminino, B - branco, Li - lábio inferior, Ls - lábio superior, alb - albino, QA - queilite actínica, verm - vermilíonectomia, de - dermatite espongíotica, es - elastose solar, cecsi - carcinoma espinocelular superficialmente invasivo, cecis - carcinoma espinocelular *in situ*.

5.2 Achados Clínicos

Os achados clínicos de QG variaram entre um leve edema do lábio inferior com a presença de ostíolos dilatados das glândulas salivares menores e secreção de aspecto próximo ao normal, à expressão manual, até quadros de macroqueilia importante, com presença de secreção espessa através dos ductos das glândulas salivares labiais, com formação de crostas aderentes (Figura 2).

FIGURA 2

Figura 2

Aspectos clínicos da queilite glandular. (A) e (B):

Macroqueilia com presença de crostas aderentes e ostíolos salivares dilatados antes (A) e após cirurgia (B) (doente 1).

(C) e (D): Presença de aumento importante do lábio inferior em doente de pele clara, antes (C) e após cirurgia (D) (doente

6). (E) e (F): Acometimento do lábio superior e inferior em doente albino (E), aspecto após a vermillionectomia do lábio

inferior (F) (doente 2). (G): Doente com lábio duplo e queilite

glandular nos lábio superior e inferior (doente 16) e (H):

Óstios salivares dilatados em doente feminina (doente 7)

Outros achados adicionais, tanto na pele, quanto nos lábios, incluíram sinais de dano actínico crônico em 10 casos, com queilite actínica associada. Além disso, um dos doentes apresentava vitiligo com acometimento da face e do lábio. A maioria dos doentes apresentava também más condições de higiene da cavidade oral, com graus variáveis de doença periodontal. Esses doentes foram encaminhados ao odontologista para tratamento.

As variedades de tratamento foram instituídas de acordo com a gravidade dos sintomas. Quadros leves foram tratados com a orientação do uso de fotoprotetores e de corticosteróides tópicos. O tratamento cirúrgico foi adotado para casos muito sintomáticos, sendo realizado em 10 dos 22 doentes. A operação consistiu na vermilionectomia do lábio inferior, seguida pela dissecação cuidadosa das glândulas salivares labiais. Todos os doentes submetidos a esta modalidade de tratamento apresentaram no pós-operatório melhora total dos sintomas, além de manutenção tanto da função quanto do aspecto estético do lábio (Figura 3).

5.3 Achados Histopatológicos

O estudo histopatológico dos casos cirurgicamente tratados demonstrou graus variáveis de sialadenite crônica, com dilatação de ductos excretores, intralobulares e ácinos, além de alterações no vermilião. As alterações dos ductos excretores consistiam em alterações metaplásicas, além de dilatação ductal e ectasia. Observou-se na maioria dos casos atrofia importante do epitélio, com presença de vasos dilatados e congestos na

lâmina própria e infiltrado inflamatório intersticial. Um dos casos (doente 7) apresentou também ao exame histopatológico, glândulas salivares superficializadas, com áreas atróficas entremeadas a áreas sãs.

A análise dos cortes seriados do vermilião dos casos operados evidenciou uma variedade de achados. Dermatite espongíótica foi encontrada em dois espécimes (doentes 1 e 6). Congestão dos capilares na derme estava presente na maioria dos casos. Alterações histológicas secundárias a dano actínico crônico estavam presentes em nove casos, como elastose solar e degeneração do colágeno. Focos microscópicos de carcinoma epidermóide incipiente foram detectados nos doentes 5 e 7, ambos albinos; e no doente 17, não-albino (Figuras 4).

FIGURA 3

FIGURA 4

Figura 3

Vermilionectomy do lábio inferior. (A): Dissecção das glândulas salivares menores labiais após a remoção do vermilião (doente 1). (B) Peça cirúrgica mostrando o vermilião removido junto às glândulas salivares aumentadas em volume (doente 17)

Figura 4

Aspectos histopatológicos encontrados nos lábios operados.

(A) Espongiose no epitélio, edema e presença de vasos congestos na lâmina própria (doente 1), HE, aumento original 100x. (B) Histopatologia das glândulas salivares menores: presença de sialadenite crônica e metaplasia ductal (doente 1), HE, aumento original 250x. (C) Histopatologia do vermilião: presença de carcinoma epidermóide superficialmente invasivo (doente 5), HE, aumento original 250x. (D) Carcinoma epidermóide do vermilião em maior aumento: presença de pleomorfismo, mitoses atípicas, HE, aumento original 400x

5.4 Aquaporinas

A análise da técnica de imuno-histoquímica para a marcação das aquaporinas foi realizada nas glândulas salivares menores de sete casos operados, e os resultados foram os seguintes: na marcação para a AQP1, houve positividade focal nas glândulas salivares para essa aquaporina em áreas com presença de sialadenite importante. O grupo controle mostrou marcação de ácinos e das células mioepiteliais de maneira mais difusa para a AQP1 (Figura 5).

A AQP2 esteve expressa nas células mioepiteliais, assim como em alguns ácinos atróficos e em ductos intralobulares. Alguns casos exibiram atrofia progressiva do ácino, com formação de grumos positivos no citoplasma de suas células, associado a infiltrado inflamatório periacinar e intersticial. O grupo controle evidenciou marcação para a AQP2 principalmente nas células mioepiteliais, com pouca positividade em alguns ácinos (Figura 6).

Na marcação para a AQP4, houve positividade nas células mioepiteliais e no polo apical dos ductos excretorios das glândulas salivares menores, porém não houve marcação de ácinos. A marcação imuno-histoquímica do grupo controle para AQP4 se mostrou semelhante ao dos casos (Figura 7).

A AQP5 se mostrou fortemente positiva nas membranas das células acinares e das células mioepiteliais, tanto nos casos estudados, quanto nos controles (Figura 8).

No estudo para a presença de AQP8, notamos expressão nas membranas ápico-laterais das células acinares e mioepiteliais, além do polo

apical dos ductos excretores em todos os casos. Essa positividade se dá de maneira heterogênea, ao contrário da observada no grupo controle para AQP8, em que a marcação para essa aquaporina se mostra mais intensa e homogênea nas membranas ápico-laterais dos ácinos, nas células mioepiteliais e nos ductos (Figura 9).

FIGURA 5

Figura 5

Marcação imuno-histoquímica para AQP1. (A), (B), (C), (D), (E) e (F): positividade focal nas glândulas salivares, nas células mioepiteliais e no endotélio dos vasos, junto à presença de áreas com sialadenite importante e intensa angiogênese nos doentes submetidos a vermillionectomy; (G, H e I): glândulas salivares controles mostrando positividade para AQP1 de maneira mais homogênea em relação aos casos com diagnóstico de queilite glandular [aumento original 40x (A, B e G), 100x (C, D, H e I), 250x (E) e 400x (F)]

FIGURA 6

Figura 6

Marcação imuno-histoquímica para AQP2. (A), (B), (C), (D), (E) e (F): positividade nas células mioepiteliais e em grumos no interior do citoplasma de alguns ácidos atroficos em doentes com queilite glandular; (G), (H) e (I): marcação para AQP2 nas células mioepiteliais e nos ductos das glândulas salivares controles [aumento original 40x (B, D e E), 100x (A, G e I) e 250x (F e H)]

FIGURA 7

Figura 7

Marcação imuno-histoquímica para AQP4. (A), (B), (C), (D), (E) e (F): Casos de queilite glandular: positividade nas células mioepiteliais e no polo apical dos ductos excretores; (H) e (I): aspecto semelhante encontrado nas glândulas salivares controles [aumento original 100x (A, B, C D e G), 250x (E e F)]

FIGURA 8

Figura 8

Marcação imuno-histoquímica para AQP5. (A), (B), (C), (D), (E) e (F): marcação nas membranas das células acinares e nas células mioepiteliais dos casos de queilite glandular; (G), (H) e (I): mesmo aspecto encontrado no estudo imuno-histoquímico para AQP5 nos casos controles [aumento original 100x (A, B, G, H e I), 250x (D, E e F) e 400x (C)]

FIGURA 9

Figura 9

Marcação imuno-histoquímica para AQP8. (A), (B), (C), (D), (E) e (F): positividade heterogênea nas membranas ápico-laterais das células acinares e mioepiteliais, além do polo apical dos ductos excretores nos casos estudados; (G), (H) e (I): casos controles: marcação de AQP8 na mesma topografia dos casos estudados, porém de maneira mais homogênea [aumento original 40x (G), 100x (A, B, C e H) e 250x (D, E, F e I)]

Quadro 4 - Expressão das aquaporinas

Doente	AQP1	AQP2	AQP4	AQP5	AQP8
Caso 1	+, focal, MCA, CME	+, CICA	+, CME, PADE	++, MCA, CME	+, focal, MLCA e CME
Caso 7	+, focal MCA, CME	+, CICA	+, CME, PADE	++, MCA, CME	+, focal, MLCA
Caso 2	+, focal MCA, CME	+, CICA	+, CME, PADE	++, MCA, CME	+, focal MLCA e CME
Caso 4	+, focal MCA	+ CME, CICA	+, CME, PADE	++, MCA, CME	+, focal, MLCA e CME
Caso 5	+, focal em áreas com sialadenite	+ CME	++ CME, PADE	++, MCA, CME	+, focal, MLCA e CME
Caso 17	+, focal MCA, CME	+, CICA	+, CME, PADE	++, MCA, CME	+, focal, MLCA e CME
Caso 6	+, focal MCA, CME	+, CICA	+, CME, PADE	++, MCA, CME	+, focal, MLCA e CME
Controle	+, hom	+, CME, ductos	+, CME, PADE	++, MCA, CME	+, hom, CME, MLCA, PADE

MCA - membrana plasmática das células acinares; CME - células mioepiteliais; CICA - citoplasma das células acinares; PADE - polo apical dos ductos excretores; MLCA - membrana plasmática lateral das células acinares; hom - homogêneo; + - expressão positiva; ++ - expressão fortemente positiva da aquaporina

6 DISCUSSÃO

A causa da queilite glandular permanece desconhecida. Inicialmente, a doença foi considerada uma condição primária das glândulas salivares menores labiais (heterotopia X hiperplasia) (Sutton, 1914 *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Puente e Acevedo, 1927 *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Everett *et al.*, 1955 *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Michalowski, 1962 *apud* Swerlick e Cooper, 1984; Doku *et al.*, 1965; Weir e Johnson, 1971; Oliver e Picket, 1980; Burwell *et al.*, 1982 *apud* Swerlick e Cooper, 1984), até que Swerlick e Cooper (1984) compararam glândulas salivares de doentes por eles considerados como com QG com as de um grupo controle e não encontraram diferenças em relação ao tamanho, profundidade ou aparência dessas glândulas. Esses autores sugeriram que a QG poderia representar um padrão de resposta a irritação crônica dos lábios, seja por causa factícia, solar ou atópica, não estando relacionada à hiperplasia das glândulas ou inflamação.

A análise minuciosa das figuras dos casos apresentados por Swerlick e Cooper (1984), em seu artigo, mostra doentes que, em nossa opinião, não apresentavam verdadeira queilite glandular, apresentando um quadro clínico por nós considerado mais compatível com outras entidades, como queilite artefata (crostas hemorrágicas e esfoliação no vermilião). Essa possível confusão desses autores pode explicar a falta de achados patológicos nas

glândulas salivares nos seus casos, pois eles estudaram, provavelmente, inflamações do vermilhão de outras causas, não estando assim envolvidas as glândulas salivares menores.

Em nossos achados histopatológicos, evidenciamos graus variáveis de sialadenite crônica, metaplasia ductal e fibrose, assim como outros autores (Oliver e Picket, 1980, Stoopler *et al.*, 2003). Tais achados podem, teoricamente, ser secundários a danos exógenos aos lábios, podendo não ser importantes na patogênese da doença. No entanto, uma causa endógena não pode ser excluída.

A alta frequência de QG em indivíduos de pele clara em nossa casuística, aliada ao fato de terem sido evidenciadas diversas alterações devidas à exposição solar nos exames clínico e histopatológico pode corroborar a hipótese proposta por Swerlick e Cooper (1984). Seguindo esse conceito, não seria então surpreendente a presença de seis indivíduos albinos na nossa série; dois deles (doentes 2 e 5), já haviam sido descritos como exemplo de associação entre QG e albinismo (Lourenço *et al.*, 2007). De forma geral, os achados clínicos de QG eram mais exuberantes nesses 6 doentes em relação aos não-albinos. Pode-se conjecturar que essa importante sensibilidade à radiação ultravioleta, com lesões actínicas labiais, possa ter predisposto a alterações secundárias nas glândulas salivares menores. Entretanto, os achados histopatológicos nos ductos e ácinos dificilmente poderiam ser explicados unicamente por alterações puramente artefatuais exógenas. Vitiligo facial e labial estava presente em um doente, possivelmente aumentando a fotossensibilidade dessas áreas.

Esses achados podem sugerir que as alterações da QG possam ser originárias a partir do epitélio da mucosa labial, e não primariamente das glândulas salivares, apesar de que, nessa casuística, não tenhamos observado nenhum doente com achados de queilite artefata ou queilite atópica, como acreditamos ser os de Swerlick e Cooper (1984). Dificilmente poder-se-iam explicar as alterações microscópicas de sialadenite crônica e metaplasia ductal, como pura consequência a agressões externas; essas também não explicam o achado peculiar de espessamento da saliva na QG. Essa saliva espessa adere ao lábio do doente, sendo uma das maiores queixas nos portadores de QG.

A presença de macroqueilia em diferentes graus de intensidade é um achado constante na QG. Provavelmente, o aumento do lábio se dá às custas de fibrose e retenção de saliva espessa nos ductos salivares dilatados. O aumento do volume do lábio leva a um quadro de protrusão, o que deixa o vermilião lesado ainda mais exposto à radiação UV, levando possivelmente a um agravamento do quadro da QG. Dessa forma, o lábio afetado e protruso, em um doente já fotossensível (especialmente os albinos), deve se constituir em um fator predisponente importante para o desenvolvimento de carcinoma epidermóide do lábio. Estabelecer-se-ia, assim, um ciclo vicioso, favorecendo, assim, o aparecimento de carcinoma epidermóide do vermilião. Tal mecanismo explica as especulações sobre a QG ser considerada uma condição “pré-maligna” (Michalowsky, 1962; Oliver e Picket, 1980; Carrington e Horn, 2006; Butt *et al.*, 2007). Em alguns de nossos casos, apenas alterações espongióticas epiteliais foram os achados

microscópicos no estudo do epitélio do vermilião, mas em nove deles foram também evidenciados sinais importantes de alterações actínicas epiteliais e na derme. Entre esses casos, detectou-se a presença de carcinoma epidermóide microscópico em dois doentes (albinos) e um em não albino.

A análise seriada do material proveniente da vermilionectomia é considerada por nós mandatória, a fim de se detectarem focos incipientes de neoplasia. Em nosso estudo, protocolamos o método de análises histológicas a cada 3 mm do espécime a ser avaliado. Esse procedimento visa aumentar a sensibilidade na detecção de possíveis focos de carcinoma epidermóide (CEC) no lábio, doença com potencial de ser multifocal nessa localização (Nico *et al.*, 2007). Nós acreditamos que os doentes com alterações solares superimpostas a um quadro de queilite glandular possam estar ainda mais predispostos ao surgimento de CEC labial.

6.1 Aquaporinas

Pouco se sabe, até o momento, do papel das aquaporinas nas glândulas salivares humanas. A expressão desses canais proteicos na QG nunca havia sido estudada anteriormente. Como há evidência clínica de alteração da viscosidade da saliva na QG, e sendo a água um dos seus componentes principais, estudamos possíveis modificações na expressão dessas proteínas transmembrana transportadoras de água na doença, no intuito de se demonstrar alguma evidência de síntese de saliva quimicamente alterada.

Se alterações na expressão desses canais fossem detectadas demonstraríamos que a função das glândulas salivares está alterada na QG, ao contrário do que acreditam alguns autores (Swerlick e Cooper, 1984).

A análise da marcação imuno-histoquímica para AQP1 mostrou que, nos casos dos doentes com QG, há diminuição da expressão dessa aquaporina. Estudos realizados em ratos geneticamente modificados, deficientes em AQP1, não demonstraram alteração na produção de saliva (Verkman *et al.*, 2000). Todavia, já foi demonstrado, em humanos, que a AQP1 parece ter papel importante na síndrome de Sjögren, quadro caracterizado por xerostomia (Beroukas *et al.*, 2002).

A análise da expressão da AQP2 se mostrou surpreendente, tanto nas glândulas salivares labiais normais, como nas dos doentes com QG. Obtivemos positividade para AQP2 nas células mioepiteliais em ambas as situações, fato por nós não encontrado na revisão da literatura. Até o presente trabalho, essa aquaporina era considerada inexistente na glândula

salivar humana. A expressão de AQP2 pareceu ser maior naqueles casos onde o processo inflamatório era maior, podendo sugerir que a presença de inflamação possa afetar a expressão dessa aquaporina.

Obtivemos positividade na marcação imuno-histoquímica de AQP4 e AQP5 de forma semelhante entre os doentes e os controles. A AQP5 é a aquaporina considerada mais importante na fisiologia da glândula salivar humana; parece, porém, não desempenhar papel na fisiopatogenia da queilite glandular.

A expressão de AQP8 nos doentes com QG mostrou-se presente nas células mioepiteliais, na membrana plasmática dos ácinos e no pólo apical dos ductos excretórios. Em relação ao grupo controle, houve menor intensidade na marcação dessa aquaporina, porém ambas se mostraram positivas nas mesmas topografias.

Os presentes achados, que revelaram tanto aumento (AQP2), quanto diminuição (AQP1 e AQP8) da expressão de algumas aquaporinas no epitélio glandular na QG sugerem que o transporte de água, e, conseqüentemente, a síntese de saliva são alterados nessa doença. A saliva espessada e aderente é, sabidamente, a maior queixa desses doentes; essa saliva alterada pode, portanto, estar relacionada à modificação do transporte transmembrânico de água e eletrólitos durante a síntese salivar. Não podemos, no entanto, afirmar se tais alterações são primárias ou se são secundárias ao processo inflamatório, à metaplasia ductal e à fibrose, com conseqüentes alterações do microambiente da glândula salivar, e mesmo se esses fenômenos ocorrem por causa endógena ou exógena. Entretanto,

pela primeira vez, estão sendo demonstradas alterações funcionais das glândulas salivares na QG, ao contrário do que por muito tempo se acreditou, a partir do trabalho de Swerlick e Cooper (1984), por anos considerado fundamental nos estudos e na conceituação da doença.

O tratamento da QG consiste na fotoproteção, uso de antibióticos orais quando infecção secundária se faz presente, injeções locais de corticosteróides, associação de antibióticos orais com tacrolimus tópico e vermilionectomia em casos selecionados (Oliver e Picket, 1980; Yacobi e Brown, 1989; Verma, 2003; Rada *et al.*, 1985, Bovenschen, 2009). No presente estudo, não observamos situações de superinfecção bacteriana, de forma que não utilizamos antibioticoterapia oral. Realizamos infiltrações locais com corticosteróides em algumas situações (especialmente no início do seguimento de alguns casos), mas esse tratamento se mostrou absolutamente ineficaz.

Nosso método terapêutico de escolha foi o cirúrgico, que consistiu na vermilionectomia do lábio inferior, seguida pela dissecação cuidadosa das glândulas salivares menores labiais; oferecemos essa opção de tratamento para os doentes mais sintomáticos, com queixas importantes de macroqueilia e aderência dos lábios devido à saliva espessa secretada pelos ostíolos dilatados das glândulas salivares. Não há registro na literatura de realização de vermilionectomia acompanhada da dissecação das glândulas salivares labiais na QG. Optamos pela retirada das glândulas, por se encontrarem, ao exame macroscópico, visivelmente congestas e aumentadas. Além disso, consideramos que a retirada das glândulas possa

contribuir para a diminuição da macroqueilia e, conseqüentemente, para a diminuição da exposição à radiação UV. A vermilionectomia profilática em doentes albinos acometidos por QG é procedimento a ser considerado, tendo em vista a alta prevalência de CEC labial nessa população.

O acometimento do lábio superior pela QG é bastante raro, e segundo alguns autores teria caráter familiar e estaria relacionado a lábio duplo (Yacobi e Brown, 1989; Winchester *et al.*, 1986; Cohen *et al.*, 1988). Em nosso estudo, 6 doentes apresentaram comprometimento do lábio superior. Desses, três foram submetidos à vermilionectomia apenas do lábio inferior. A técnica cirúrgica para remoção do vermilião superior é bem mais complexa, não tendo sido utilizada para nenhum de nossos casos. Curiosamente, porém, os sintomas de desconforto melhoraram significativamente após a remoção apenas do lábio inferior. Ainda, os raios solares atingem muito menos o lábio superior, sendo assim, a profilaxia do câncer desnecessária nessa localização.

Dessa forma, a análise desse estudo nos permite conjecturar que a QG é doença em que devem estar em jogo, além de fatores ligados à lesão labial pela radiação ultravioleta, fatores intrínsecos que levam a modificações na secreção salivar, resultando, no final, no quadro clínico e histopatológico observado: macroqueilia, inflamação e lesões microscópicas na intimidade da glândula salivar, que devem levar à síntese da saliva alterada.

7 CONCLUSÕES

1. A QG incidiu em doentes de idade entre 20 e 69 anos. Foram observados seis doentes albinos, sugerindo forte relação da enfermidade com sensibilidade à luz solar. Todos os doentes apresentaram o quadro no lábio inferior e seis deles simultaneamente no lábio superior.

2. Os achados histopatológicos mais significativos foram:

- A) Na glândula salivar: graus variáveis de sialadenite crônica, dilatação de ductos e lóbulos acinares, atrofia de alguns ácinos e metaplasia ductal.
- B) No epitélio do vermilião: atrofia do epitélio, degeneração do colágeno, alterações espongióticas, proliferação e dilatação de vasos sanguíneos, com presença de congestão capilar, infiltrado inflamatório intersticial.
- C) Carcinoma epidermóide: Três doentes apresentaram focos de carcinoma epidermóide no lábio inferior, sendo dois albinos. A macroqueilia, com consequente aumento de exposição do vermilião à radiação UV, deve favorecer o surgimento de carcinoma epidermóide.

3. Os tratamentos clínicos são pouco eficazes no manejo da QG. Casos muito sintomáticos se beneficiam do tratamento cirúrgico, que consiste na vermillionectomy associada à dissecação das glândulas salivares menores.

4. Foram detectadas alterações na expressão da AQP2 (aumentada) e AQP1 e AQP8 (diminuídas) nas glândulas salivares menores labiais. Essas alterações nos canais de transporte de água possivelmente contribuem para a síntese de saliva quimicamente alterada, com consequentes repercussões clínicas.

Anexo A - Aprovação da CAPPesq

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/12/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1007/09**, intitulado: " **QUEILITE GLANDULAR: ESTUDO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO DE 22 CASOS**" apresentado pelo Departamento de **DERMATOLOGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Marcello Menta Simonsen Nico**

Pesquisador (a) Executante: **Juliana Nakano de Melo**

CAPPesq, 03 de Dezembro de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

9 REFERÊNCIAS

Andrade ES, Sobral AP, Laureano Filho JR, Santos ME, Camargo IB. Cheilitis glandularis and actinic cheilitis: differential diagnoses - report of three unusual cases. *Dermatol Online J.* 2009; 15(1):5.

Baum BJ, Zheng C, Cotrim AP, Goldsmith CM, Atkinson JC, Brahim JS, Chiorini JA, Voutetakis A, Leakan RA, Van Waes C, Mitchell JB, Delporte C, Wang S, Kaminsky SM, Illei GG. Transfer of the AQP1 cDNA for the correction of radiation-induced salivary hypofunction. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1758(8):1071-7.

Bender MM, Rubenstein M, Rosen T. Cheilitis glandularis in an African-American woman: response to antibiotic therapy. *Skinmed.* 2005; 4(6):391-2.

Berdichesky R. Queilites exfoliativas - Queilites fissuradas - Queilites abrasivas. *Trib Odontol.* 1976; 60:8-16.

Beroukas D, Hiscock BJ, Gannon R, Jonsson TP, Gordon SA, Waterman. Selective down-regulation of aquaporin-1 in salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *Alb Invest.* 2002; 82:1547-52.

Bovenschen HJ. Novel treatment for cheilitis glandularis. *Acta Derm Venereol.* 2009; 89(1):99-100.

Burns T, Breathnach SM, Cox NH. *Rook's textbook of dermatology*. 7^a ed. Oxford: John Wiley Professio; 2004.

Butt FM, Chindia ML, Rana FS, Ashani A. Cheilitis glandularis progressing to squamous cell carcinoma in an hiv-infected patient: case report. *East Afr Med J*. 2007; 84(12):595-8.

Carrington PR, Horn TD. Cheilitis glandularis: A clinical marker for both malignancy and/or severe inflammatory disease of the oral cavity. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54:336-7.

Carvalho, MB. *Tratado de cirurgia de cabeça e pescoço e otorrinolaringologia*. Vol. 2. São Paulo: Atheneu; 2001.

Chandy G, Zampighi GA, Kreman M, Hall JE. Comparison of the water transporting properties of MIP and AQP1. *J Membr Biol*. 1997; 159:29-39.

Cohen DM, Green JG, Diekmann SL. Concurrent anomalies: cheilitis glandularis and double lip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988; 66(3):397-398.

Cooke C, Ahmedzai S, Mayberry J. Xerostomia - A review. *Palliat Med*. 1996; 10:284-92.

Deen PM, Verkijk MA, Knoers NV, Wieringa B, Monnens LA, van Os CH, van Oost BA. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science*. 1994; 264:92-5.

Delporte C, Seinfeld S. Distribution and roles of aquaporins In salivary glands. *Biochim Biophys Ata*. 2006; 1758(8):1061-70.

Doku HC, Shklar G, Mc Carthy PL. Cheilitis glandularis. *Oral Surg*. 1965; 20:563-71.

Elkjaer ML, Nejsum LN, Gresz V, Kwon TH, Jensen UB, Frokiaer J, Nielsen S. Immunolocalization of aquaporin-8 in rat kidney, gastrointestinal tract, testis, and airways. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001; 281(6):F1047-57.

Erkek E, Sahin S, Kilic R, Erdogan S. A case of cheilitis glandularis superimposed on oral lichen planus: successful palliative treatment with topical tacrolimus and pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(7):999-1000.

Esguep AS, Latorre AM. Diagnóstico diferencial em patologia de lábio. *Odont Chil*. 1973; 21:54-9.

Ettinger RL. Review: xerostomia: a symptom wich acts like a disease. *Age Ageing*. 1996; 25:409-12.

Ferguson DB. The flow rate of unstimulated human labial gland saliva. *J Dent Res*. 1996; 75(4):980-5.

Fernandez, V.J. M.; Canovalero, J. Persistent desquamation of the lips. *Med Cut Ibero Lat Am*. 1988; 16:219-20.

Gresz V, Burghardt B, Hurley PT, Takacs M, Nielsen S, Varga G, Zelles T, Case RM, Steward MC. Expression of aquaporin 1 (AQP1) water channels in human labial salivary glands. *Arch. Oral Biol.* 1999; 44(Supp. I):S53-7.

Gresz V, Kwon TH, Hurley PT, Varga G, Zelles T, Nielsen S, Case RM, Steward MC. Identification and localization of aquaporin water channels in human salivary glands. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 281(1):G247-54.

Guyton AC. *Tratado de fisiologia médica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1992.

Hamosh M. The role of lingual lipase in neonatal fat digestion. *Ciba Found Symp.* 1979; 18:69.

Hand AR. Glândulas salivares. In: Bhaskar SN. *Histologia e embriologia oral de Orban*. Trad. Martello ND. 10ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 1989. p. 353-87.

Hillen U, Franckson T, Goos M. Cheilitis glandularis: a case report. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84:77-9.

Inoue N, Iida H, Yuan Z, Ishikawa Y, Ishida H. Age-related decreases in the response of aquaporin-5 to acetylcholine in rat parotid glands. *J Dent Res.* 2003; 82:476-80.

Ishikawa Y, Inoue N, Zhenfang Y, Nakae Y. Molecular mechanisms and drug development in aquaporin water channels diseases: the translocation of aquaporin-5 from lipid rafts to the apical plasma membranes of parotid glands of normal rats and the impairment of it in diabetic or aged rats. *J Pharmacol Sci.* 2004; 96:271-5.

Ishikawa Y, Ishida H, Iida H. The muscarinic acetylcholine receptor-stimulated increase in aquaporin-5 levels in the apical plasma membrane in rat parotid acinar cells is coupled with activation of nitric oxide/cGMP signal transduction. *Om J Pharmacol.* 2002; 61:1423-34.

Ishikawa Y, Ishida H. Aquaporin Water Channel in Salivary Glands. *Jpn J Pharmacol.* 2000; 83:95-101.

Ishikawa Y, Skowronski MT, Inoue N, Ishida H. α -1-adrenoceptor induced trafficking of aquaporin-5 to the apical plasma membrane of rat parotid cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 265:94-100.

Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2003; 11:207-25.

Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica*. 8^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1995.

King LS, Agre P. Pathophysiology of the aquaporin water channels. *Annu Rev Physiol.* 1996; 58:619-48.

Kishida K, Kuriyama H, Funabashi T, Shimomura I, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Nishizawa H, Matsuda M, Takahashi M, Hotta K, Nakamura T, Yamashita S, Tochino Y, Matsuzawa Y. Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes. *J Biol Chem*. 2000; 275(27):20896-902.

Knepper MA. The aquaporin family of molecular water channels. *Proc Natl Acad Sci*. 1994; 91:6255-8.

Lederman DA. Suppurative stomatitis glandularis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 78:319-22.

Lee ES, Wilson JSP. Cancer of the lip. *Proc R Soc Med*. 1970; 63:685-90.

Lee MD, Bhakta KY, Raina S, Yanescu R, Griffin CA, Copeland NG, Gilbert NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Preston GM, Agre P. The human aquaporin-5 gene. Molecular characterization and chromosomal localization *J Biol Chem*. 1996; 271(15):8599-604.

Llena-Puy C. The role of saliva in maintaining oral health and as aid to diagnosis. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2006;11:E449-55.

Lotti TM, Parish LC, Rogers RS. *Oral diseases: textbook and atlas*. 3^a ed. Berlin: Springer; 1999.

Lourenço SV, Gori LM, Boggio P, Nico MM. Cheilitis glandularis in albinos: a report of two cases and review of histopathological findings after therapeutic vermillionectomy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(9):1265-7.

Luce, E. A. Carcinoma of the lower lip. *Surg Clin North Am*. 1986; 66:3-11.

Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS. *Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment*. 9^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1994.

Ma T, Song Y, Gillespie A, Carlson EJ, Epstein CJ, Verkman AS. Defective secretion of saliva in transgenic mice lacking aquaporin-5 water channels. *J Biol Chem*. 1999; 274:20071-4.

Ma T, Verkman AS: Aquaporin water channels in gastrointestinal physiology. *J Physiol*. 1999; 517:317-26.

Macey RI, Farmer REL: Inhibition of water and solute permeability in human red cells,. *Biochim Biophys Acta*. 1970; 211:104-6.

Marples D, Mobasher A, Wray S. Distribution of AQP2 and AQP3 water channels in human tissue microarrays. *J M Histol*. 2005; 36(1-2):1-14.

Michalowsky R: Cheilitis glandularis, heterotopic salivary glands and squamous cell carcinoma of the lip. *Br J Dermatol*. 1962; 74:445-9.

Musa NJ, Lakshmanan BDS: Multiple suppurative cystic lesions of the lips and bucal mucosa: A case of suppurative stomatitis glandularis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; 99:175-9.

Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J (eds.). *Oral and maxillofacial pathology*. 2^a ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2002. p. 389-435.

Nico MMS, Rivitti EA, Lourenço SV. Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermillion and comparison with previous biopsy. *J Cutan Pathol*. 2007; 34(4):309-14.

Oliver ID, Picket AB. Cheilitis glandularis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1980; 49(6):526-9.

Preston GM, Carroll TP, Guggino WB, Acre P. Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science*. 1992; 256:385-7.

Rada DC, Koranda FC, Katz FS. Cheilitis glandularis - A disorder of ductal ectasia. *J Dermatol Surg Oncol*. 1985; 11(4):372-5.

Reiter S, Vered M, Yarom N, Goldsmith C, Gorsky M. Cheilitis glandularis: clinico-histopathological diagnostic criteria. *Oral Dis*. 2010, 17(3):335-9.

Sakai T. Intercellular canaliculi of salivary glands serve as a device for secretion of electrolytes and fluids. *Biomed Res*. 1984; 5:433-40.

Sakai T. Major ocular glands (Harderian gland and lacrimal gland) of the musk shrew (*Suncus minivus*) with a review on the comparative anatomy and histology of the mammalian lacrimal glands. *J Morphol*. 1989; 201:39-57.

Seinfeld SD, Appelboom TA, Delporte C. Treatment with infliximab restores normal aquaporin-5 distribution in minor salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:2249-51.

Shelley WB, Crissey JT. *Classics in clinical dermatology*. 2^a ed. New York: Parthenon Publishing; 2003.

Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J*. 2000; 50:140-61.

Steinfeld SD, Cogan E, King LS, Agre P, Kiss R, Delporte C. Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjögren's syndrome patients. *Lab Invest.* 2001; 81:143-8.

Stoopler ET, Lee Carrasco DDS: Cheilitis glandularis: An unusual histopathologic presentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 95:312-7.

Stuller CB, Schaberg SJ, Stokos J, Pierce GL. Cheilitis glandularis. *Oral Surg.* 1982; 53:602-5.

Swerlick RA, Cooper PH. Cheilitis glandularis: a re-evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 10:466-72.

Valdez LH. Radiation-induced salivary gland dysfunction: Clinical course and significance. *Spec Care Dentist.* 1991; 11:252-5.

Verkman AS, Yang B, Song Y, Manley GT, Ma T. Role of water channels in fluid transport studied by phenotype analysis of aquaporin knockout mice. *Xep Physiol.* 2000; 85:233S-41S.

Verkman AS. Mechanisms and regulation of water permeability in renal epithelia. *Am J Physiol.* 1989; 257:C837-50.

Verma S. Cheilitis glandularis: a rare entity. *Br J Dermatol.* 2003; 148(2):362.

Vissink A, Spijkervet FKL, Amerongen AVN. Aging and saliva: A review of the literature. *Special Care in Dentistry.* 1996; 16(3):95-103.

Wang W, Hart PS, Piesco NP, Lu X, Gorry MC, Hart TC. Aquaporin expression In developing human teeth and selected orofacial tissues. *Calcif Tissue Int.* 2003; 72:222-7.

Weir TW, Johnson WC: Cheilitis glandularis. *Arch Dermatol.* 1971; 103:433-7.

Wellner RB, Hoque AT, Goldsmith CM, Baum BJ. Evidence that aquaporin-8 is located in the basolateral membrana of rat submandibular glands acinar cells. *Pflugers Arch.* 2000; 441:49-56.

Williams HK, Williams DM. Persistent sialadenitis of the minor glands-stomatitis glandularis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1989; 27:212-6.

Williams P, Warwick R, Dysin M, Bannister LH. *Gray's anatomy.* 37^a ed. London: Churchill Livingstone, 1989.

Winchester L, Scully C, Prime SS, Eveson JW. Cheilitis glandularis: a case affecting the upper lip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 62(6):654-6.

Woodburne AR, Philpott OS: Cheilitis glandularis: A manifestation of emotional disturbance. *Arch Dermatol Syph.* 1950; 62:820-8.

Wurman L, Adams GL, Meyerhoff WL. Carcinoma of the lip. *Am J Surg.* 1975; 130:470-4.

Yacobi R, Brown DA. Cheilitis glandularis: a pediatric case report. *J Am Dent Assoc.* 1989; 118(3):317-8.

Yang B, Song Y, Zhao D, Verkman AS. Phenotype analysis of aquaporin-8 null mice. *Am J Physiol.* 2005; 288:C1161-70.

Yasui M, Kwon TH, Knepper MA, Nielsen S, Agre P. Aquaporin 6: an intracellular vesicle water channel protein in renal epithelia. *Proc Natl. Acad Sci USA.* 1999; 96:5808-13.

Zhang R, Logee K, Verkman AS. Expression of mRNA coding for kidney and red cell water channels in *Xenopus* oocytes. *J Biol Chem.* 1990; 265:15375-8.

Zini A, Czernisnki R, Sgan-Cohen HD. Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology and survival by anatomical sites. *J Oral Pathol Med.* 2010; 39(4):299-305.

10 APÊNDICE

Cheilitis glandularis: A clinicopathological study in 22 patients

Marcello Menta Simonsen Nico, MD,^a Juliana Nakano de Melo, MD,^a and Silvia Vanessa Lourenço, DDS, PhD^b
São Paulo, Brazil

Background: Cheilitis glandularis (CG) is a condition in which thick saliva is secreted by minor labial salivary glands and adheres to a swollen lip causing discomfort to the patient. Most publications refer to single case reports or small case series.

Objective: We sought to report and to analyze clinical, pathological, and therapeutic data on 22 patients with CG seen at the department of dermatology at our university.

Method: Retrospective data about 22 patients with CG are reviewed and presented.

Results: Seventeen patients were male and 5 were female. All were fair skinned, including 6 albino individuals. Several of them presented significant signs of photodamage on the lips. Surgical treatment was performed in 10 severely affected patients and consisted of a vermilionectomy followed by minor salivary gland removal. Histopathological study revealed various degrees of chronic sialadenitis and vermilion epithelial changes. Superficially invasive and in situ squamous cell carcinoma of the vermilion was detected in 3 cases.

Limitations: Biopsy and surgery were not performed in all patients.

Conclusions: CG is strongly related to sun sensitivity and may be more severe in albino patients. The swollen, sun-exposed lip may become more susceptible to the occurrence of squamous cell carcinoma. (J Am Acad Dermatol 2010;62:233-8.)

Key words: cheilitis glandularis; lip diseases; vermilionectomy.

Cheilitis glandularis (CG) is a condition of unknown origin in which thick saliva is secreted from swollen minor salivary glands from the lips. These findings were first observed by Volkman¹ in 5 patients, and standard classification considers superficial and deep types (*cheilitis apostematosa*)² although there are no strict criteria. The condition is considered rare; there are few published case series,³ and most reports refer to single cases.⁴⁻⁸

The clinical picture of CG consists of variable degrees of macrocheilia accompanied by the presence of red, dilated ostia of minor salivary glands on the vermilion area (this last finding is usually absent in the normal lip). A thick, mucoid material can be obtained from these ostia by manual expression. This viscous saliva often sticks to the vermilion causing discomfort to the patient. Careful palpation of the lip may reveal hardening of superficial and deep tissues including minor salivary glands. Rarely these may suppurate and drain a purulent discharge (*cheilitis apostematosa profunda*).^{1,2} Changes occur more frequently on the lower lip. The condition tends to be chronic and difficult to manage. Treatments include topical or intralesional steroids, oral antibiotics, sun protection, and surgery.³⁻⁵

CG is frequently regarded as a premalignant condition, with a few reported cases of development of squamous cell carcinoma (SCC).^{3,4,9}

We have diagnosed CG at our oral diseases clinic in what seems to be a higher frequency than usually reported. This has prompted us to study these patients and present our results.

From the Department of Dermatology, Medical School,^a and Department of Pathology, Dental School,^b University of São Paulo.

Funding sources: None.

Conflicts of interest: None declared.

Accepted for publication June 8, 2009.

Reprint requests: Silvia Vanessa Lourenço, DDS, PhD, Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, Av Prof. Lineu Prestes 2227, São Paulo, CEP: 05508-000, SP, Brazil. E-mail: silvalourenco@usp.br.

Published online December 11, 2009.

0190-9622/\$36.00

© 2009 by the American Academy of Dermatology, Inc.

doi:10.1016/j.jaad.2009.06.038

OBJECTIVES

Clinicopathological findings of 22 patients with CG from the oral diseases clinic at the dermatology department at our university are presented. Therapies used were reviewed along with histopathological aspects, with emphasis at the possible presence of SCC.

METHODS

Records of 22 patients with clinical diagnosis of CG were reviewed. General data such as sex, age, and race were studied. Description of clinical lesions and associated significant dermatologic diseases were considered, as were therapies used and histopathological aspects. When surgery was performed, it consisted of a lower lip vermillionectomy followed by careful dissection and removal of minor mucous salivary glands associated. The surgical fragments were formalin fixed and the vermillion was serially sectioned every 3 mm for histopathological study of the entire specimen.

RESULTS

A summary of the findings is shown in Table I. In all, 22 patients were given the diagnosis of CG, with a male preponderance (17 male, 5 female). Patient age varied from 20 to 69 years. Most patients were white and photosensitive; there were 6 albino patients (all non-white patients were albinos). CG was present on the lower lip of all patients and in the upper lip of 6 patients. The clinical picture varied from mild infiltration of the lip with visible ostia draining a discrete amount of viscous fluid to significant macrocheilia with gross mucous discharge leading to adhered crusts (Fig 1, A, C, E, G, and H). Additional lip/skin changes included signs of severe chronic photodamage (freckles, solar elastosis, or actinic cheilitis) in 10 patients and facial and lip vitiligo in one patient.

Many patients presented poor oral hygiene conditions with tooth loss and different degrees of gum disease. These patients were referred for periodontal care.

Treatment modalities varied according to intensity of symptoms. Sunscreens and topical corticosteroids

were used for milder cases and the surgical approach was indicated for exceptionally symptomatic patients. Surgical approach consisted of a lower lip vermillionectomy followed by careful dissection of the minor salivary glands associated (Fig 2, A). This procedure was performed in 10 patients, with good postsurgical functional and cosmetic results (Fig 1, B, D, and F).

Histopathological analysis of the removed glands revealed chronic sialadenitis with dilated acinar lobules and ducts. Excretory ducts were ectatic and ductal metaplasia was also observed (Fig 3, A).

Histologic study of serial sections of the removed vermillion revealed a variety of changes. Spongiotic dermatitis was observed in two (patients 1 and 6). Dermal vessel congestion was present in most cases (Fig 3, B). Histologic evidence of actinic damage was present in 9 cases: significant solar elastosis accompanying various degrees of epithelial atypia along the vermillion were present in all 9 cases, and superficially invasive SCC was present in two cases (5 and 17); both were albinos (Fig 3, C and D). In situ SCC

was present in one non-albino patient.

DISCUSSION

The cause of CG is unknown. It was once considered a primary disease of minor salivary glands (heterotopia X hyperplasia),³ but Swerlick and Cooper² compared histologic material from patients with CG with that of control subjects and found no differences in size, depth, or appearance of minor salivary glands. These authors suggest that CG represents a reaction pattern in response to chronic irritation of the lips (actinic, atopic, or factitious) and is unrelated to gland hyperplasia or inflammation.² Our specimens, as others,⁴ revealed variable degrees of chronic sialadenitis, ductal metaplasia, and fibrosis, but these findings may well be secondary to external changes and not primary events in the pathogenesis of the condition. The high frequency of fair-skinned patients in our series, allied to the high frequency of clinical findings of actinic damage

CAPSULE SUMMARY

- Data of 22 patients with cheilitis glandularis are reviewed and presented. All were fair skinned, including 6 albino individuals. Several of them presented significant signs of photodamage on the lips.
- Surgical treatment was performed in 10 severely affected patients and consisted of a vermillionectomy followed by minor salivary gland removal.
- Histopathological study revealed various degrees of chronic sialadenitis and vermillion epithelial changes. Superficially invasive and in situ squamous cell carcinoma of the vermillion was detected in 3 cases.
- Cheilitis glandularis seems to be strongly related to sun sensitivity and may be more severe in albino patients. The swollen affected lip may become more susceptible to the occurrence of squamous cell carcinoma.

Table 1. Data from patients with cheilitis glandularis

Case	Sex	Age, y	Race	Lip involvement	Additional findings	Surgical treatment	Histopathology (vermillion)
1	M	26	W	Lower	—	Vermilionectomy	Spongiotic dermatitis
2	M	34	Bl	Lower and upper	Albino, AC	Vermilionectomy	SE
3	F	55	W	Lower	—	Vermilionectomy	SE
4	M	33	W	Lower	—	Vermilionectomy	SE
5	M	51	W	Lower	Albino, AC	Vermilionectomy	SE, superficially invasive SCC
6	M	22	W	Lower and upper	—	Vermilionectomy	Spongiotic dermatitis, SE
7	F	44	Bl	Lower	Albino, AC	Vermilionectomy	SE, superficially invasive SCC
8	M	20	W	Lower and upper	Albino, AC	None	—
9	M	63	W	Lower	AC	None	—
10	F	57	W	Lower	AC	None	—
11	F	42	W	Lower	Albino, AC	None	—
12	M	64	W	Lower	—	None	—
13	M	56	W	Lower	AC	None	—
14	F	61	W	Lower and upper	—	Vermilionectomy	SE
15	M	47	W	Lower	—	None	—
16	M	65	W	Lower and upper	—	None	—
17	M	69	W	Lower	—	Vermilionectomy	SE, in situ SCC
18	M	60	W	Lower	Albino, AC	None	—
19	M	72	W	Lower	AC	None	—
20	M	86	W	Lower and upper	—	None	—
21	M	64	W	Lower	—	None	—
22	M	52	W	Lower	Facial vitiligo	Vermilionectomy	SE

AC, Actinic cheilitis; Bl, biracial; F, female; M, male; SCC, squamous cell carcinoma; SE, solar elastosis; W, white.

of the vermillion, may support the hypothesis of Swerlick and Cooper.² In addition to well-established actinic cheilitis (actinic keratosis of the lower lip), other sun-related changes observed included solar elastosis, solar atrophy, and diffuse scaling.

Extreme sun sensitivity with consequent lip damage may explain the presence of 6 albino patients in our series of 22 cases; our group has previously described two of them (patients 2 and 5) in a preliminary observation on the association of CG with albinism.¹⁰ The clinical changes of CG in these 6 individuals were, in general, more significant than in most of the non-albino patients. Extreme ultraviolet sensitivity with lip sun damage may have predisposed to secondary salivary gland changes. Facial and labial vitiligo was present in one patient, possibly increasing sun sensitivity in these areas.

Several authors suggest that poor intraoral hygiene and oral infection may contribute to CG pathogenesis.^{5,7,8,11} Most of our patients presented with several degrees of gingivitis and tooth loss, but as these conditions are very common in the population seen at our institution, we can only speculate about their importance in CG.

The aforementioned data strongly suggest that CG is a disease originating in the lip epithelium rather in the salivary glands, although, opposite to Swerlick and Cooper,² we did not find any patient with

factitious or atopic cheilitis. Microscopic changes of chronic sialadenitis and ductal metaplasia (Fig 3, A) are present possibly secondary to external damage; these changes would lead to the peculiar thick saliva observed in CG by a not yet explained mechanism. This secretion adheres to the vermillion in an unpleasant fashion and is the main symptom of affected individuals.

Macrocheilia at different degrees of severity is a constant finding in CG. This probably occurs mostly as a result of fibrosis and thick saliva retention in the dilated ducts. The enlarged lip may become even more susceptible to ultraviolet exposure with additional epithelial damage and worsening of the condition. The increased epithelial damage in an enlarged and protruded vermillion in a highly sun-sensitive patient (especially an albino) becomes a significant predisposing factor to the occurrence of SCC of the vermillion. This may explain the speculations that CG is premalignant.^{4,8,9} Changes of spongiotic dermatitis were the only microscopic findings in some of the removed specimens in our cases (Fig 3, B), but in 9 of them there were also significant microscopic epithelial and dermal changes of actinic damage. Of these, superficially invasive SCC was detected in two (albinos), and in situ SCC in one (non-albino) (Fig 3, C and D). Careful scrutiny of the removed vermillion is mandatory after vermillionectomy. Our protocol

Fig 1. Patient 1: drops of thick saliva forming crusts adhered to vermillion (**A**) and after surgery (**B**). Patient 6: severe cheilitis glandularis (CG) in 20-year-old patient with light skin (**C**) and significant reduction of macrocheilia after surgery (**D**). Patient 2: upper and lower CG with firm macrocheilia in albino man (**E**) and after surgery (**F**). **G**, Patient 16: upper and lower CG with double lip. **H**, Patient 7: dilated ostia with thick saliva in albino woman.

method is to perform histologic sections at 3-mm intervals at the vermillion specimen. This procedure may increase sensitivity in detecting microscopic foci of SCC.¹² We hypothesize that patients with actinic cheilitis with superimposed CG may be even more susceptible to develop invasive SCC of the lip. An interesting complement to this observation would

be to study the presence of CG in cases of advanced SCC of the lip.

Treatment of CG includes sun protection, oral antibiotics if there is secondary infection,¹¹ local corticosteroid injection, and vermillionectomy.^{4,5,6,13} We did not experience any cases of CG with suppuration in our series; hence, oral antibiotics were not

Fig 2. **A**, Minor salivary gland dissection after removal of vermilion (patient 1). **B**, Surgical specimen: removed vermilion and markedly swollen minor salivary glands (patient 17).

Fig 3. **A**, Histopathology of vermilion: spongiotic dermatitis, edema, and congestion of vessels (patient 1). **B**, Histopathology of minor salivary glands: chronic sialadenitis and ductal metaplasia and vessel congestion (patient 1). **C**, Histopathology of vermilion: superficially invasive squamous cell carcinoma (SCC) (patient 5). **D**, Superficially invasive SCC at higher magnification: pleomorphism, atypia with crowded nuclei, and atypical mitoses in hypercellular rete ridge. (**A** to **D**, Hematoxylin-eosin stain; original magnifications: **A**, $\times 100$; **B** and **C**, $\times 250$; **D**, $\times 400$.)

needed. We performed corticosteroid injections on a few patients (mainly in the early days of our practice) but they were of little or no help. Vermilionectomy was our favored method of treatment; we offered this

approach to the more symptomatic patients, whose symptom of swollen and sticky lips was significant. The technique used consists of vermilion removal followed by careful dissection and removal of the

labial minor salivary glands (Fig 2, A). This last step may not be mandatory and has not been used by other authors because, as discussed, the primary process seems not to be located on these glands. We favor gland removal as, on gross examination, they appear markedly congested and enlarged (Fig 2, B). In addition, their removal may contribute to reduce macrocheilia, and consequently, ultraviolet exposure (Fig 1, D and F). We propose that a prophylactic vermilionectomy may be offered to albino individuals with CG because SCC of the lip is much more common in this population.

Upper lip CG is exceedingly rare and regarded by some authors to be familiar and related to double lip.^{5,14,15} We did not perform upper lip vermilionectomy in any patient with upper lip CG. This procedure is technically more complex than lower lip vermilionectomy. In addition, we observed that treatment of the lower lip was sufficient to reduce discomfort in most cases (Fig 1, E and F).

In conclusion, CG may be not as rare as related in previous reports. We believe that CG may be misdiagnosed as other forms of lip disease, mainly actinic cheilitis, with which it may frequently coexist mainly in elderly or albino patients. SCC may develop in the enlarged and overexposed vermilion. Vermilionectomy is the preferred method of treatment; this procedure removes the photodamaged vermilion and may reduce macrocheilia.

REFERENCES

1. Volkman R. Einige fälle von cheilitis glandularis apostematosa (myxadenitis labialis). *Virchows Arch* 1870;50:142-4.
2. Swerlick RA, Cooper PH. Cheilitis glandularis: a re-evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:466-72.
3. Michalowski M. Cheilitis glandularis—heterotopic salivary glands and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1962;74:445-9.
4. Oliver ID, Pickett AB. Cheilitis glandularis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;49:526-9.
5. Yacobi R, Brown DA. Cheilitis glandularis: a pediatric case report. *J Am Dent Assoc* 1989;118:317-8.
6. Verma S. Cheilitis glandularis: a rare entity. *Br J Dermatol* 2003;148:362.
7. Stoopler ET, Carrasco L, Stanton DC, Pringle G, Sollecito TP. Cheilitis glandularis: an unusual histopathological presentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2003;95:312-7.
8. Carrington PR, Horn TD. Cheilitis glandularis: a clinical marker for both malignancy and/or severe inflammatory disease of oral cavity. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:356-7.
9. Butt FM, Chindia ML, Rana FS, Ashani A. Cheilitis glandularis progressing to squamous cell carcinoma in an HIV-infected patient: case report. *East Afr Med J* 2007;84:595-8.
10. Lourenço SV, Gori LM, Boggio P, Nico MMS. Cheilitis glandularis in albinos: a report of two cases and review of histopathological findings after therapeutic vermilionectomy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1265-7.
11. Bender MM, Rubenstein M, Rosen T. Cheilitis glandularis in an African-American woman: response to antibiotic therapy. *Skinmed* 2005;4:391-2.
12. Nico MMS, Rivitti EA, Lourenço SV. Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. *J Cutan Pathol* 2007;34:309-14.
13. Rada DC, Koranda FC, Katz FS. Cheilitis glandularis—a disorder of ductal ectasia. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:372-5.
14. Winchester L, Scully C, Prime SS, Eveson JW. Cheilitis glandularis: a case affecting the upper lip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62:654-6.
15. Cohen DM, Green JG, Diekmann SL. Concurrent anomalies: cheilitis glandularis and double lip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:397-8.