

# ULTRAESTRUTURA DA PAREDE DA FÍSTULA CONGÊNITA DE LÁBIO INFERIOR NA SÍNDROME DE VAN DER WOUDE

ULTRASTRUCTURE OF THE WALL OF CONGENITAL FISTULA OF THE  
LOWER LIP IN THE VAN DER WOUDE SYNDROME

## Rumio TAGA

Professor Associado do Departamento de Morfologia da Faculdade de Odontologia de Bauru - USP e Pesquisador do CNPq (Proc. nº 521603/96-0).

## Mirian Aparecida ONOFRE

Professora Assistente Doutora do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP.

## Heli Benedito BROSCO

Diretor Clínico do Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Labio Palatais de Bauru - USP.

## Terume OZAWA

Cirurgiã Dentista do Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Labio Palatais de Bauru - USP.

---

**A** parede mucosa de fístulas congênicas de lábio inferior de 4 pacientes do Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Labio-Palatais de Bauru-SP, foram analisadas ao microscópio eletrônico de transmissão. A fístula de um dos pacientes, em sua porção proximal apresentou revestida por epitélio pavimentoso estratificado paraqueratinizado, nas porções média e do fundo, o epitélio foi sempre do tipo não queratinizado. Nos demais pacientes, a parede das fístulas em toda sua profundidade estava constituída por epitélio não queratinizado. As características ultraestruturais, de ambos os tipos de epitélio, foram semelhantes às descritas na literatura, para a mucosa humana paraqueratinizada e não queratinizada. A lâmina própria em todos os casos estava formada por tecido conjuntivo denso não modelado constituído de densa rede de fibras colágenas.

Recebido para publicação  
em 15/05/98

**Unitermos:** Lábio; Síndrome de Van der Woude.

---

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Van der Woude se caracteriza pela ocorrência simultânea de fissura lábio-palatal e das fístulas de lábio inferior (VAN DER WOUDE<sup>20</sup>; BARBOSA et. al.<sup>1</sup>; ONOFRE, TAGA<sup>10</sup>; ONOFRE, BROSCO, TAGA<sup>11,12</sup>). Na literatura a ocorrência dessa síndrome é considerada uma raridade devida a sua baixa frequência na população em geral, que é de 1:75.000 - 1:100.000 (CERVENKA, GORLIN, ANDERSON<sup>3</sup>), 1:200.000 (RANTA, RINTALA<sup>13</sup>) e 1,65:100.000 (RINTALA, RANTA<sup>15</sup>).

O diagnóstico da presença das fístulas congênitas de lábio inferior em pacientes com fissura lábio-palatal ou em familiares normais desses pacientes é muito relevante para o aconselhamento genético, uma vez que, a sua presença aumenta em muito a probabilidade do seu portador ter um filho com fissura lábio-palatal, deformidade mais grave, de recuperação complexa e muitas vezes limitada (para maiores detalhes consultar a revisão de ONOFRE, TAGA<sup>10</sup>).

Desse modo, fica clara a importância de um conhecimento mais profundo sobre os vários aspectos dessa mal formação, assim no presente artigo, apresentaremos os resultados da análise ao microscópio eletrônico de transmissão, da parede mucosa de fístulas congênitas de lábio inferior de 4 pacientes portadores da síndrome de Van der Woude. Salientamos, que os dados contidos nesse manuscrito virão complementar outro trabalho sobre o mesmo tema, desenvolvido em nível de microscópio óptico em nosso laboratório (ONOFRE, BROSCO, TAGA<sup>12</sup>, em publicação).

## MATERIAL E MÉTODOS

No presente trabalho foram utilizados 4 pacientes portadores da síndrome de Van der Woude e fístulas bilaterais de lábio inferior, que estavam matriculados no Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio-Palatais da Universidade de São Paulo - Bauru e necessitavam da remoção cirúrgica das fístulas devido a transtornos estéticos.

Os pacientes foram submetidos à cirurgia cosmética do lábio inferior sob anestesia geral. Nessa cirurgia as fístulas foram removidas por uma incisão elíptica no sentido longitudinal do lábio inferior com a remoção do complexo fístulo-glandular, seguindo-se as demais etapas do procedimento cirúrgico.

À partir da peça cirúrgica, separamos uma das fístulas para processamento direcionado a análise ultraestrutural e a outra contra-lateral para o outro trabalho em nível do microscópio óptico.

Pequenos fragmentos da porção proximal, média e fúndica

da parede de cada fístula, sofreram o seguinte processamento:

a) fixação em solução gelada(4°C) de glutaraldeído(LAAD Laboratories) a 2% em tampão fosfato 0,09M, pH 7,3, por 3 horas; b) pós-fixação em solução gelada de tetróxido de ósmio à 1% mais 106mg de sacarose/ml por duas horas; c) coloração em bloco com acetato de uranila 0,5% mais 106mg de sacarose/ml por 18 horas; d) desidratação em etanol e óxido de propileno e e) embebição em resina araldite (LUFT<sup>®</sup>). Os blocos foram cortados em ultramicroscópio Porter-Blum modelo MT2. Os cortes finos(cinzas) foram contrastados com acetato de uranila à 2% (WATSON<sup>22</sup>) e citrato de chumbo (REYNOLDS<sup>14</sup>) e examinados no microscópio eletrônico Philips EM-301.

## RESULTADOS E COMENTÁRIOS

A fístula de um dos pacientes em sua porção proximal, apresentou-se revestida por epitélio paraqueratinizado e as demais porções por epitélio não queratinizado. Nos outros pacientes, o epitélio das 3 porções analisadas, foi sempre o não queratinizado.



FIGURA 1 - Epitélio paraqueratinizado da porção proximal da fístula. As setas indicam núcleos picnóticos. 3.850X

As características ultraestruturais desse único caso de epitélio paraqueratinizado, estão representadas nas Figuras 1, 2 e 3.

A análise dessas figuras mostrou que o estrato córneo (Figura 1) está constituído por várias assentadas de células pavimentosas abarrotadas de tonofilamentos de queratina interdigitadas entre si, e no interior de algumas células, observa-se a presença de núcleos achatados e picnóticos (setas na mesma figura).

Na zona de transição entre o estrato córneo e o espinhoso (Figura 2) verificamos a presença de complexas interdigitações de membranas entre as células dos dois estratos. Projeções de ambas as células se ramificam e entrelaçam. Cortes transversais de algumas dessas projeções (setas), exibindo o interior preenchido de tonofilamentos, parecem estar ocupando invaginações na célula oposta.

Em alguns fragmentos da fístula analisados foi possível observar, na zona subjacente a camada córnea, células contendo massas de material altamente eletrodense (A na Figura 3), para as quais confluem feixes de tonofilamentos. Essas massas provavelmente representam grânulos de queratohialina.

As características microestruturais do epitélio não queratinizado observado nos vários pacientes, encontram-se

representadas nas Figuras 4, 5 e 6.

No estrato superficial desse epitélio verificamos a presença de células moderadamente achatadas, com citoplasma contendo pequenas mitocôndrias e tonofilamentos em quantidade moderada (Figura 4). Essas células exibem pequenas dobras de plasmalema, tanto na face basal quanto na luminal, que se interdigitam com processos semelhantes colocadas acima e abaixo. Nessas células, os núcleos sempre estão presentes (veja N na Figura 4).

As células do estrato intermediário localizadas próximas do estrato basal (Figura 5), exibem núcleos grandes e citoplasma contendo muitos monossomos e polissomos entremeados a feixes de tonofilamentos. As mitocôndrias também estão presentes em uma quantidade relativamente grande.

As células do estrato intermediário localizadas mais central e superficialmente são maiores (Figura 6), exibem maior conteúdo de tonofilamentos e interdigitações do plasmalema unidas por desmossomos. Nas malhas da rede de tonofilamentos no citoplasma, verificamos regiões vazias, representativas de imagem de extração de glicogênio, que estava provavelmente acumulado no interior dessas células.

Em um dos pacientes que tinha a cor parda, o que nos chamou a atenção foi a presença junto às células do estrato

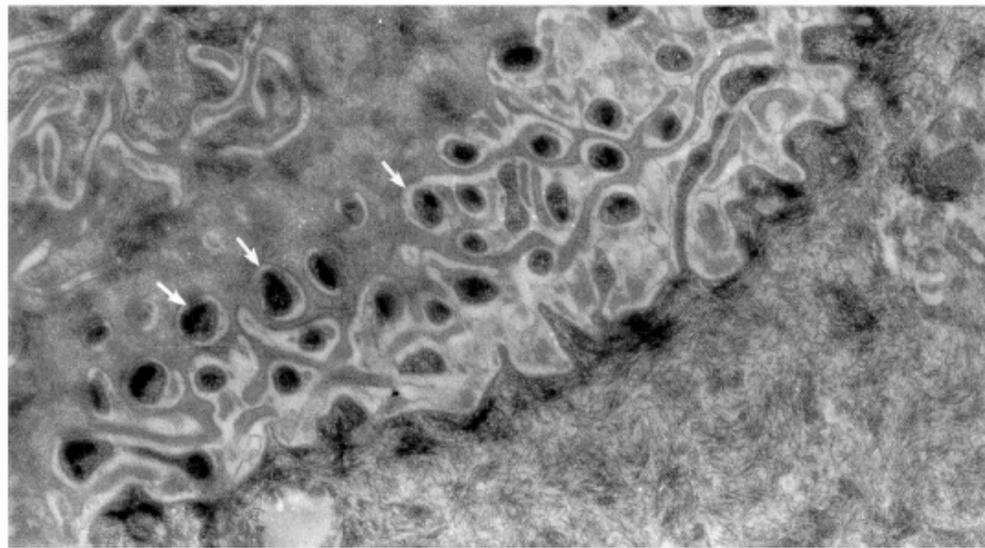


FIGURA 2- Epitélio paraqueratinizado, exibindo duas células preenchidas por tonofilamentos. As setas indicam cortes transversais de projeções celulares que relacionam com invaginações na célula vizinha. 38.500X

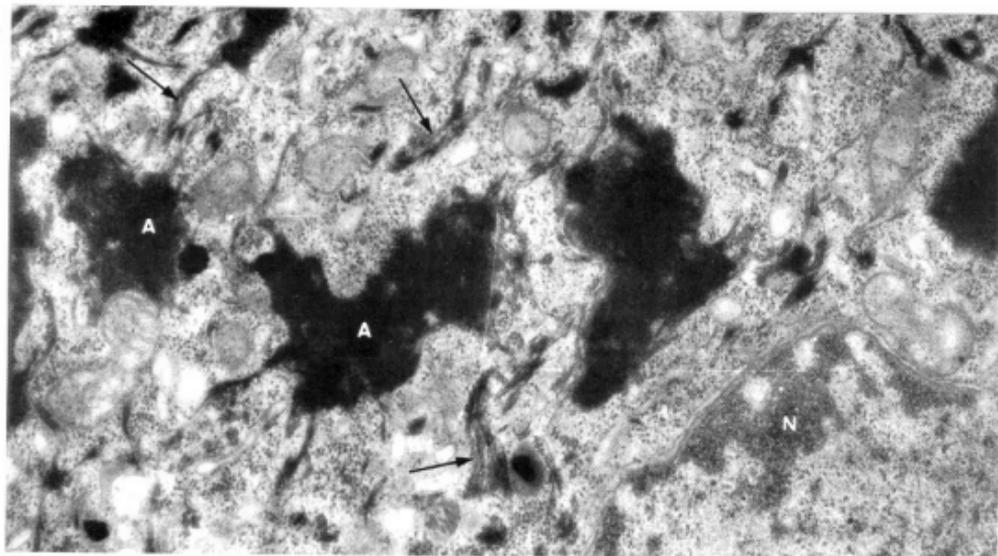


FIGURA 3- Epitélio paraqueratinizado. Camada celular colocada logo abaixo do estrato córneo. Observar: núcleo(N), massas eletro-densas(A) e tonofilamentos confluindo para essas massas(setas). 38.500X

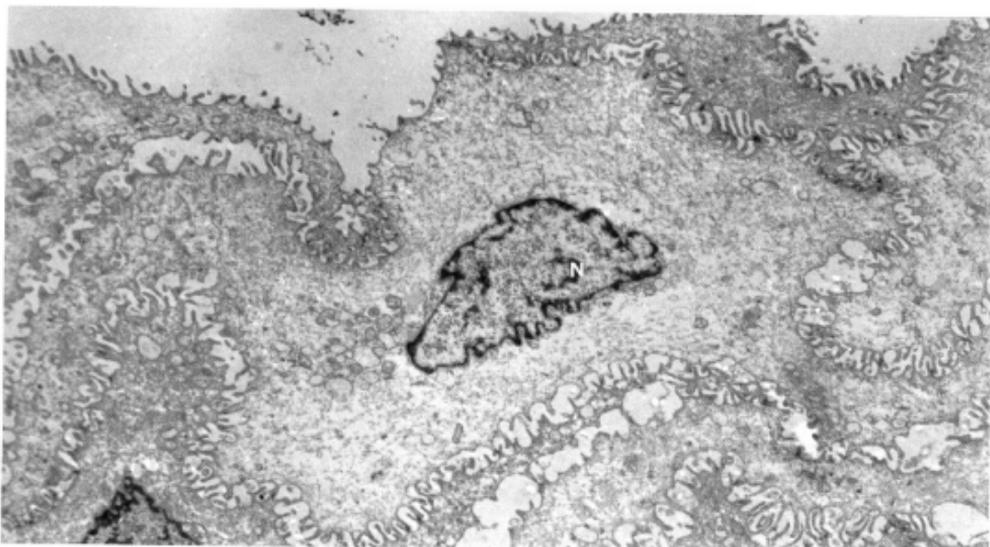


FIGURA 4- Epitélio não queratinizado da porção proximal da fístula. Observar: núcleos(N) e pequenas dobras do plasmalema que se interdigitam entre as células das várias camadas. 7.000X

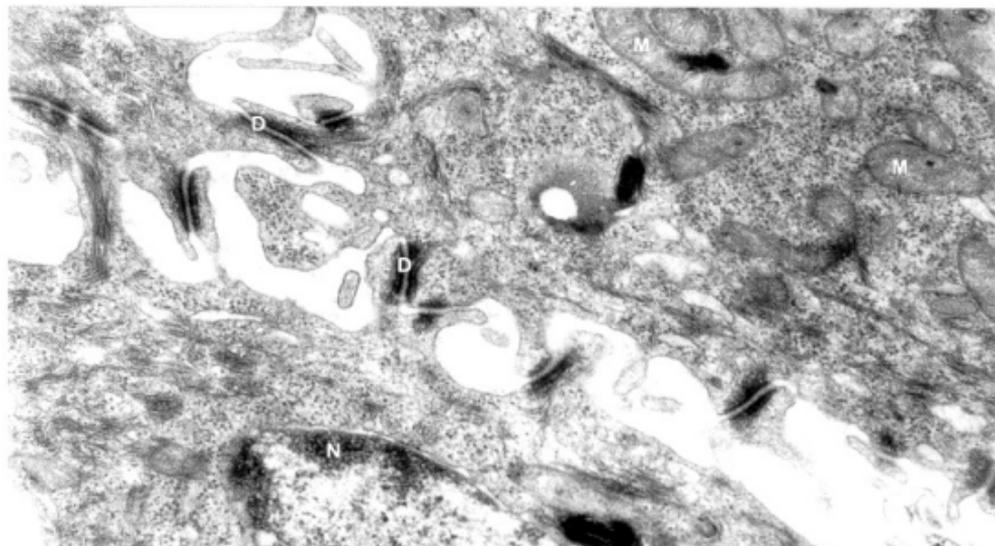


FIGURA 5- Epitélio não queratinizado da porção distal da fistula. Observar: núcleos(N), mitocôndrias(M), feixes de tonofilamentos e desmossomos(D). 38.500X

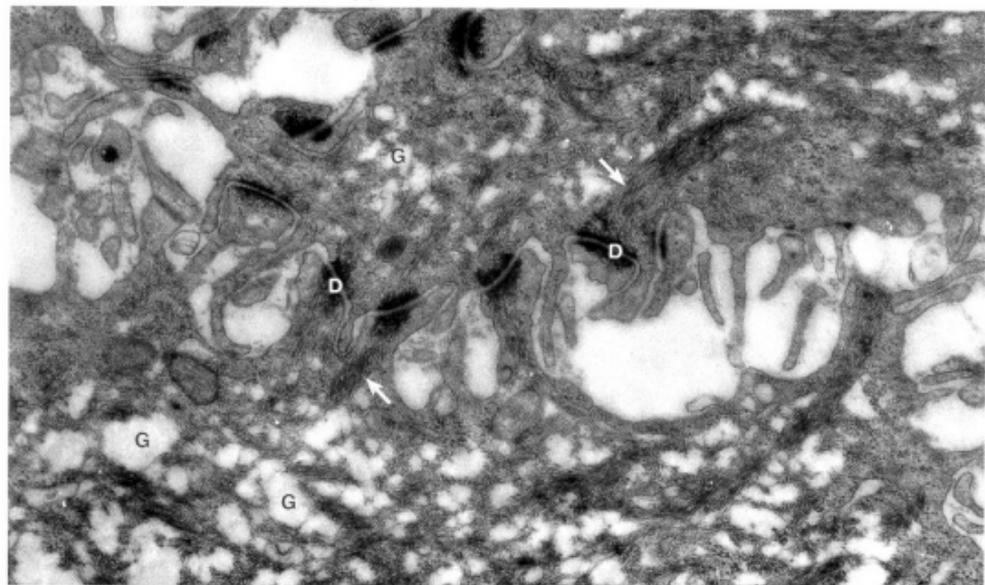


FIGURA 6- Epitélio não queratinizado da porção proximal da fistula, Observar: desmossomos(D), feixes de tonofilamentos(setas) e imagens de extração de glicogênio(G). 38.500X

basal do epitélio das várias regiões da fístula, de inúmeros melanócitos produzindo e transferindo grânulos de melanina para células epiteliais (Figura 7).

As características ultraestruturais dessas células e das células do estrato intermediário que endocitam os grânulos de melanina liberados pelos melanócitos podem ser observados nas Figuras 7 e 8.

Os melanócitos (Figura 7) exibem inúmeros prolongamentos que se intrometem entre as células do estrato basal e intermediário. Melanosomos de diferentes tamanhos em várias fases do seu ciclo biológico sempre envolto por uma fina membrana, estão presentes no interior das células epiteliais (Figura 8).

Em todas as 4 fístulas estudadas, a sua lâmina própria estava constituída de tecido conjuntivo denso, rico em fibras colágenas (Figura 9) e contendo fibroblastos, mastócitos, plasmócitos, linfócitos, vasos e nervos.

## DISCUSSÃO

As fístulas congênitas de lábio inferior são malformações representadas como depressões no vermelhão do lábio, variando de uma pequena dobra até uma invaginação relativamente profunda com 0,5 a 2,5 cm de profundidade, e terminando em fundo cego (consultar para maiores detalhes,

ONOFRE, TAGA<sup>10</sup>).

O estudo histopatológico ao microscópio óptico, tem mostrado que a sua parede está revestida em toda a sua profundidade, por epitélio pavimentoso estratificado com várias papilas conjuntivas (BOWERS<sup>2</sup>; CSIBA<sup>4</sup>; EVERETT, WESCOTT<sup>5</sup>; FRIEDHOFER et al.<sup>6</sup>; GURNEY<sup>7</sup>; RINTALA, LAHTI, GYLING<sup>16</sup>; RUBALTELLI<sup>17</sup>; TRAEGER<sup>15</sup>; WATANABE et al.<sup>21</sup>; YOSHIOKA et al.<sup>23</sup>).

Segundo, alguns, como BOWERS<sup>2</sup> o epitélio é do tipo não queratinizado, e segundo outros, como YOSHIOKA et al.<sup>23</sup> e EVERETT, WESCOTT<sup>5</sup>, é paraqueratinizado.

ONOFRE, BROSCO, TAGA<sup>12</sup> com a finalidade de estabelecer um padrão histopatológico para esse tipo de lesão, estudaram ao microscópio óptico um número relativamente grande de casos (total de 29 fístulas), verificando que a grande maioria das fístulas (96,3%) estavam revestidas por um epitélio plano-estratificado não queratinizado, e somente uma fístula (3,5%) exibia epitélio paraqueratinizado em toda sua profundidade.

No atual trabalho, todas as fístulas exibiram epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado em todo trajeto fistuloso, com exceção de um caso, que exibiu epitélio pavimentoso paraqueratinizado em sua porção proximal.

A ultraestrutura do epitélio de revestimento das fístulas mostrou similaridade com a descrita na literatura para mucosa

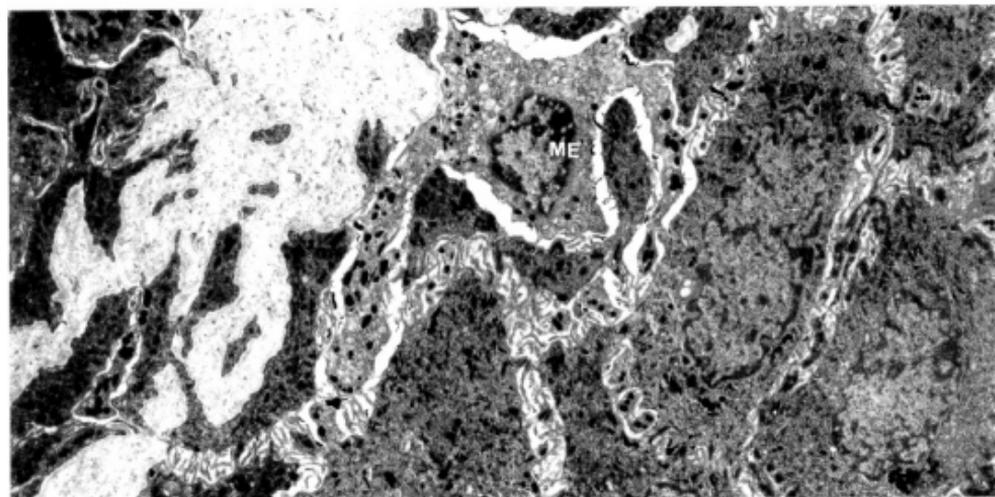


FIGURA 7- Melanócitos(ME) junto a base do epitélio da porção proximal da fístula. 7.000X

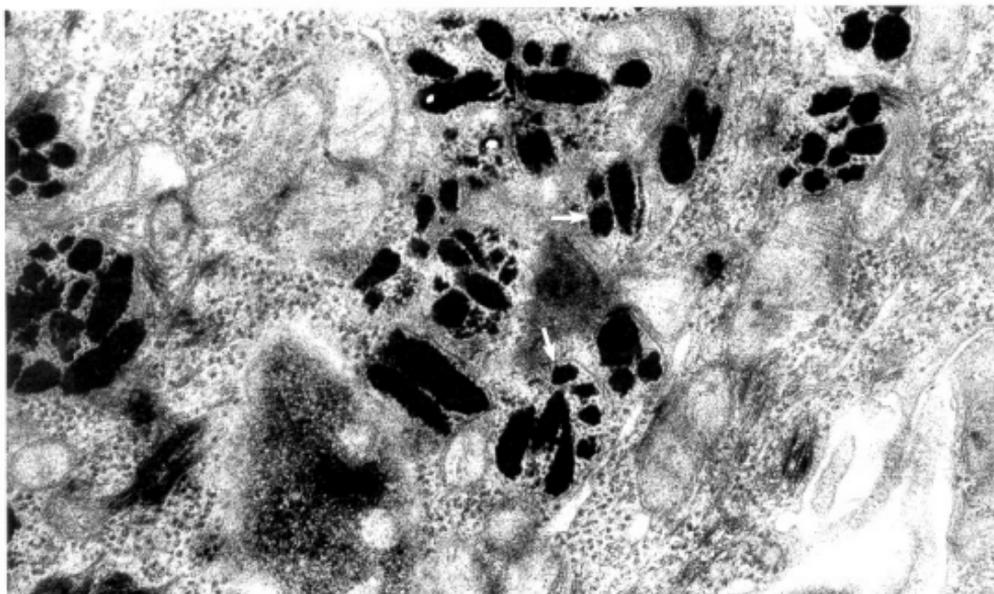
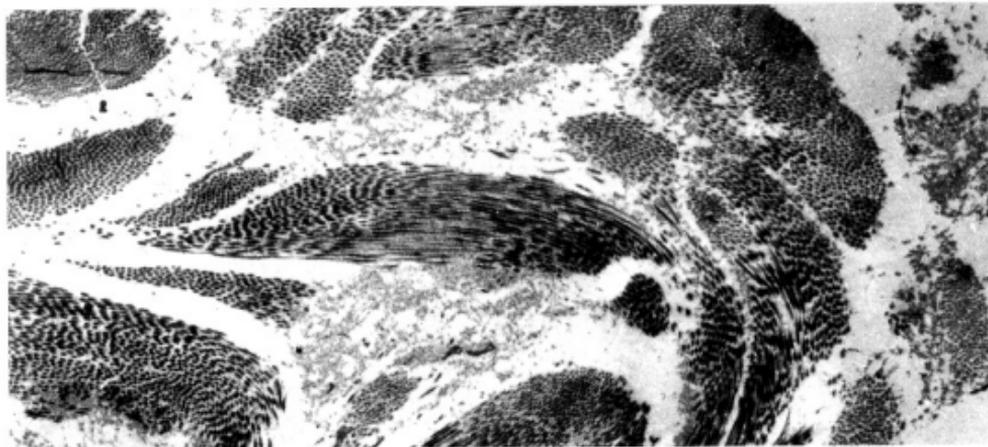


FIGURA 8- Células do extrato intermediário contendo melanossomos(setas). 7.000X



FÍGURA 9- Lâmina própria da porção proximal da fistula. Observar feixes de fibrilas colágenas. 7.000X

não queratinizada e paraqueratinizada humana normal (SQUIER, MEYER<sup>17</sup>; MJÖR, FEJERSKOV<sup>9</sup>).

Em todos os casos examinados no presente trabalho, a lâmina própria da mucosa da fístula estava constituída de tecido conjuntivo denso não modelado. Na pesquisa de ONOFRE, BROSCO, TAGA<sup>12</sup> de um total de 29 fístulas examinadas, 26 casos, também, exibiram tecido conjuntivo denso e somente 3 casos, lâmina própria constituída de tecido conjuntivo frouxo. A presença de tecido conjuntivo frouxo na lâmina própria de fístula de lábio inferior já havia sido descrito por RUBALTELLI<sup>17</sup> e CSIBA<sup>4</sup>. Segundo ONOFRE, BROSCO, TAGA<sup>12</sup>, a presença de tecido conjuntivo frouxo na mucosa da fístula, poderia estar ligada a idade do paciente ou a localização mais intra-oral da lesão.

## ABSTRACT

The wall of congenital fistulae of the 4 patients registered at the hospital for Cleft Lip-Palate Research and Rehabilitation of the University of São Paulo-Bauru, were analysed by transmission electron microscope. The fistula of the one patient at the proximal site exhibited parakeratinized stratified squamous epithelium; in their media and fundus sites the epithelium was of the non keratinized type. In others patients, the entire wall of fistulae was lined with non keratinized stratified squamous epithelium. The ultrastructural characteristics of both epithelium types, were similar to the described in the literature for the human parakeratinized and non keratinized mucosa. The lamina propria in all fistulae consisted of dense irregular connective tissue proper formed by dense network of collagen fibers.

UNITERMS: Lip; Van der Woude syndrome.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- BARBOSA, M.G. et. al. Síndrome de Van der Woude. *Biol. med. Hosp. infant.*, v.37, n.2, p.1115-50, 1980.
- 2- BOWERS, D.G. Surgical repair of congenital lower lip sinuses. *Plast. reconstr. Surg.*, v.49, n.5, p.632-6, 1972.
- 3- CERVENKA, J.; GORLIN, R.J.; ANDERSON, E. The syndrome of pits of the lower lip and cleft lip and or palate. Genetic considerations. *Amer. J. hum. Genet.*, v.19, p.416-32, 1967.
- 4- CSIBA, A. Bilateral connate fistula of the lower lip. *Oral Surg.*, v.22, p.226-30, 1966.
- 5- EVERETT, F.G.; WESCOTT, W.B. Comissural lip pits. *Oral surg.*, v.14, p.202-9, 1961.

- 6- FRIEDHOFER, H. et. al. Sinus labial. *Rev. Hosp. clin.*, v.39, n.4, p.193-6, 1984.
- 7- GURNEY, C.E. Congenital pits of the lower lip: report of three cases in one family. *West. J. Surg.*, v.48, p.753-4, 1940.
- 8- LUFT, J.H. Improvements in epoxy resin embedding methods. *J. biophys. biochem. Cytol.*, v.9, p.409-17, 1961.
- 9- MJÖR, I.A.; FEJERSKOV, O. *Embriologia e histologia oral humana*. São Paulo, Panamericana, 1990.
- 10- ONOFRE, M.A.; TAGA, R. Fístula congênita de lábio inferior na síndrome de Van der Woude. Uma revisão. *Rev. FOB*, v.2, n.2, p. 35-41, 1994.
- 11- ONOFRE, M.A.; BROSCO, H.B.; TAGA, R. Relationship between lower lip fistulae and cleft lip and/or palate in Van der Woude syndrome. *Cleft palate J.*, v.34, n.3, p.261-5, 1997.
- 12- ONOFRE, M.A.; BROSCO, H.B.; TAGA, R. Congenital fistulae of the lower lip in the Van der Woude syndrome. Morphological study at the light microscope. *Cleft palate J. /No prelof.*
- 13- RANTA, R.; RINTALA, A.E. Correlations between microforms of the Van der Woude syndrome and cleft palate. *Cleft palate J.*, v.20, p.158-61, 1983
- 14- REYNOLDS, E.S. The use of lead citrat at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.*, v.17, p.208-12, 1963.
- 15- RINTALA, A.E.; LAHTI, A.Y.; GYLLING, C.S. Congenital sinuses of the lower lip in connection with cleft lip and palate. *Cleft palate J.*, v.7, p.336-44, 1970.
- 16- RINTALA, A.E.; RANTA, R. Lower lip sinuses I Epidemiology, microforms and transverse sulci. *Brit. J. plast. Surg.*, v.34, p.26-30, 1981.
- 17- RUBALTELLI, E. Fístole congenite del labbro inferiore. II: Fattore embriologico ed ereditario nella genesi delle rare malformazioni congenite della faccia: trattamento chirurgico. *Arch. ital. Otol.*, v.41, p.141-54, 1930.
- 18- SQUIER, C.A.; MEYER, J. *Current concepts of the histology oral mucosa*. Illinois, s. ed., 1971.
- 19- TRAEGER, K.A. Congenital fistulas of the lower lip: report of case. *J. oral Surg.*, v.12, p.69-71, 1966.
- 20- VAN DER WOUDE, A. Fístula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. *Amer. J. hum. Genet.*, v.6, p.244-56, 1954.
- 21- WATANABE, Y et al. Congenital fistulas of the lower lip: report of five cases with special reference to the etiology. *Oral Surg.*, v.4, p.709-22, 1951.

- 22- WATSON, M.L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. **J. biophys. biochem. Cytol.**, v.4, p.475-8, 1958.
- 23- YOSHIOKA, W. et. al. Cases of congenital commissural lip fistula. **Bull. Josai dent. Univ.**, v.6, n.2, p.435-40, 1977.