



METODOLOGIA DA PESQUISA

MELANOMA NO PACIENTE COM XERODERMA PIGMENTOSO

Palavras-chave: Xeroderma Pigmentoso, Melanoma

Gabriela Lopes de Oliveira Fernandes

Renata Ferreira Magalhães - Disciplina de Dermatologia, FCM

Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp

OBJETIVOS DA PESQUISA

- 1) Fazer levantamento dos pacientes com xeroderma pigmentoso do ambulatório de dermatologia.
- 2) Fazer um relato de caso de paciente negro com xeroderma pigmentoso e múltiplos melanomas:
 - a) Avaliar as características clínicas e histológicas;
 - b) Avaliar evolução clínica, considerando metástases e sobrevida após diagnóstico;
- 3) Fazer uma revisão integrativa da literatura de melanomas no xeroderma pigmentoso.
- 4) Discutir o comportamento mais indolente do melanoma em pacientes com XP e múltiplos tumores.

- 1) Levantamento dos casos de xeroderma pigmentoso do ambulatório de dermatologia, através das agendas de consultas de das cirurgias dermatológicas. Os dados foram organizados em tabelas, e foram estudadas as seguintes variáveis: sexo, idade, presença de melanomas, óbito.
- 2) Foram feitas revisões dos prontuários pelo sistema AGHUse e pelos prontuários físicos disponíveis no SAM e digitalizados no sistema Acopfiles. Foi selecionado um caso de maior tempo de evolução e seguimento no ambulatório. Deste, foram estudadas as seguintes variáveis: gênero, idade do diagnóstico, comorbidades, história familiar, relação de todos os tumores operados e suas datas e diagnósticos histopatológicos, tratamentos realizados.
- 3) Revisão integrativa da literatura: foram utilizadas as plataformas PubMed e Scielo. Os artigos foram inicialmente selecionados pelos termos "melanoma", "xeroderma pigmentoso" e "black skin", e, após, por resumos.

Revisão Integrativa

Xeroderma Pigmentoso é uma doença de herança autossômica recessiva que consiste em distúrbios do sistema de reparo do DNA por excisão de nucleotídeos (NER). Em indivíduos normais, o NER é a principal defesa contra os efeitos mutagênicos da luz UV, detectando e reparando danos ao DNA como fotoprodutos e ligações cruzadas. O NER contém produtos de cerca de 30 genes, sendo 7 deles associados ao distúrbio Xeroderma Pigmentoso e cada uma das suas 7 variantes (XPA a XPG)..

Em função destas alterações, os indivíduos acometidos (1:250.000 hab.) apresentam fotossensibilidade, acometimento neurológico, envelhecimento prematuro da pele, alterações na pigmentação e alto risco de desenvolvimento de malignidades da pele. Em relação ao melanoma, há risco 2000 vezes maior de desenvolver o tumor antes dos 20 anos de idade, e um risco 10.000 vezes maior de desenvolver um tumor de pele não-melanoma.

Quanto aos subtipos:

- XPA: manifestações dermatológicas e neurológicas
- XPB e D: associadas com a Sd. de Cockayne e **tricotiodistrofia**
- XPC: manifestações exclusivamente dermatológicas
- XPE, F e G: muito raras

Clinicamente, tem-se que a idade média para o surgimento do primeiro tumor de pele não-melanoma é aos 9 anos de idade, enquanto para o primeiro melanoma é de 22 anos. Além disso, tumores de mucosa e conjuntiva ocular são muito comuns.

O diagnóstico é clínico e pode ser feito por meio de sequenciamento genético ou UDS. O manejo da doença busca diminuir a ocorrência de tumores, detectá-los e tratá-los precocemente e melhorar a qualidade de vida do paciente. O método mais efetivo para tal o uso de proteção solar de amplo espectro em todo o corpo. Além disso, devem passar regularmente por exames dermatológicos minuciosos.

Em termos de prognóstico, pacientes sem manifestações neurodegenerativas têm expectativa de vida de 37 anos de idade, e 29 nos casos com alterações neurológicas..

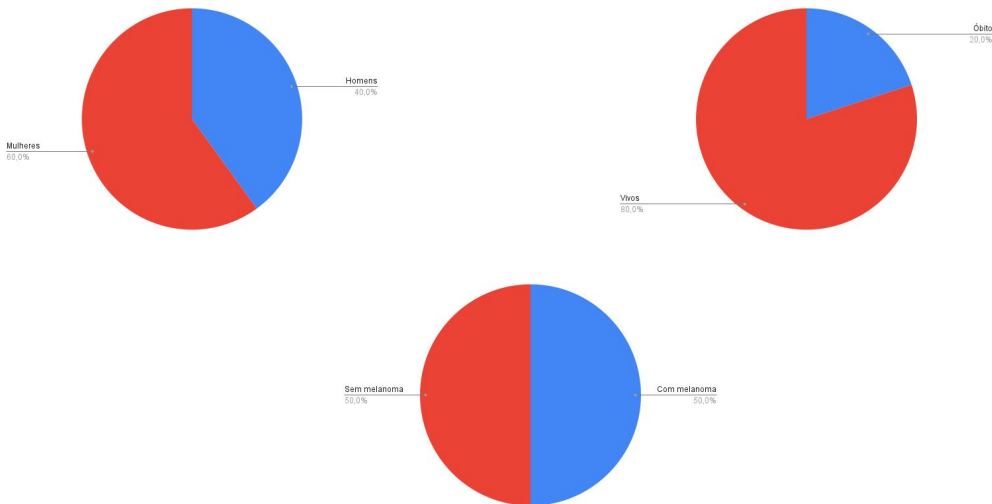
RESULTADOS

Análise dos Pacientes em Seguimento no Ambulatório

Foram encontrados 10 casos nos últimos 10 anos, de pacientes com Xeroderma Pigmentoso, com idades variando entre 12 e 45 anos. Destes, 6 são mulheres e 4 são homens. As idades de diagnóstico e de surgimento dos primeiros tumores encontrava-se abaixo dos 18 anos em todos os pacientes.

Todos os pacientes apresentaram tumores epiteliais como queratoses actínicas, queratoacantomas, carcinomas espinocelulares e carcinomas basocelulares e 5 deles apresentaram melanomas. Dois pacientes faleceram de complicações de tumores epiteliais.

Para estudo de caso, paciente com mais tempo de seguimento foi escolhido.



Relato de Caso

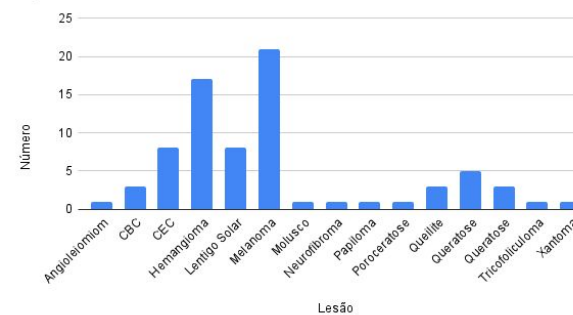
VLS, masculino, negro, 46 anos, nascido em 1975 em Poço Fundo-MG, localidade da qual é procedente. Atuou como trabalhador industrial com exposição a químicos tais como fenol, benzeno, ácido nítrico e amônia.

Chegou a este serviço em 1988, aos 13 anos de idade e com diagnóstico de Xeroderma Pigmentoso já estabelecido.

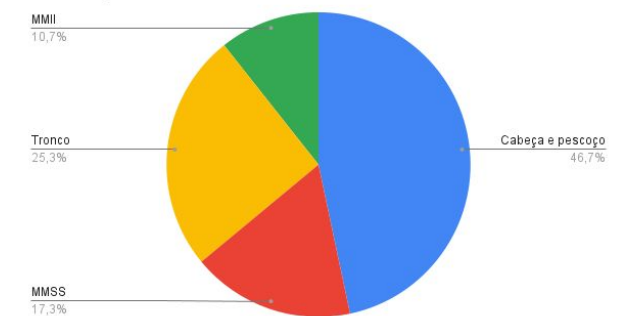
Tem três irmãos portadores da doença, sendo dois irmãos e uma irmã, todos mais novos.

Nas tabelas a seguir estão descritas todas as 75 lesões apresentadas pelo paciente que foram biopsiadas ao longo de 31 anos de seguimento.

Tipos de lesões



Lesões por área



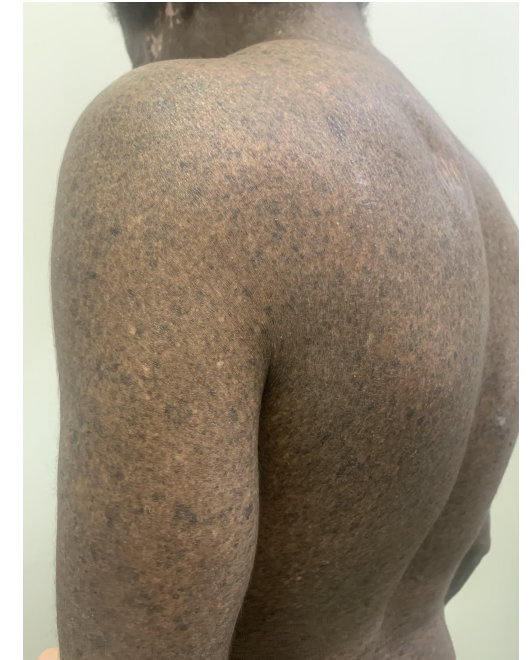
Ano	Área	Lado	Clark	Breslow	Medidas	Detalhes/Comentários
2004	orelha	direita	I			
2004	linfonodo cervica	direita				metástase de melanoma
2005	nasal dorso		I			
2007	glabela		I			margens exíguas (<1mm), porém livres
2007	antebraço	direita	I			
2015	braço	esquerda	I		3mm largura	
2015	braço	esquerda	I			
2016	linfonodo axilar	esquerda			4,0x3,0x2,0	metástase de melanoma
2016	temporal	esquerda	I		2,7x2,2x0,4	
2016	orelha	esquerda	I		1,5x1,1x0,4	
2016	couro cabeludo	superior	I		0,2x0,2x0,2	
2016	couro cabeludo	direita	IV	1,95	4,2x3,9x1,1	índice mitótico 4/mm2
2017	parietal	esquerda	I		3,5x2,5x0,7	
2018	escapular	direita	I		1,5x0,9x0,8	
2018	braço	direita	I		1,9x1,6x0,6	
2018	perilabial	esquerda	I		2,0x1,0x0,3	
2018	paravertebral	medial	III		3,3x1,5x0,8	fase de crescimento vertical, não ulcerado
2019	paravertebral	sup esquerda	I		0,6x0,5x0,6	não ulcerado
2019	paravertebral	inf esquerda	I		2,4x1,9x1,0	
2019	trapézio	esquerda	I		2,1x1,5x0,5	não ulcerado
2019	trapézio	direita	I		2,1x1,5x0,7	não ulcerado

Apresentou em 2004 linfonodo endurecido na região cervical direita, que foi biopsiado e o resultado anatomo-patológico compatível com melanoma metastático. Sendo um paciente de pele negra e com muitas lesões de dano solar actínico, não se encontrou lesão primária. Á foram excisadas mais 21 lesões pigmentadas, compatíveis com melanoma *in situ*.

Atualmente, conta com os seguintes antecedentes pessoais patológicos: transplante de córnea e perda de visão por CEC de conjuntiva, hipertensão arterial sistêmica, osteoporose, insuficiência venosa, rinite vasomotora, aftose oral recorrente, neutropenia crônica, arritmia sinusal. Faz uso de alendronato de sódio, losartana, e daflon.

Clinicamente, o paciente nega perda de peso e refere nova lesão em dorso. Apresenta-se com o seguinte exame: superfície corpórea recoberta por máculas hipercrômicas, lentigos e cicatrizes; algumas lesões papulosas e linfonodos pequenos. Faz seguimento clínico e com mapeamento corporal e com imagem a cada 6 meses.

A pele negra dificulta a percepção de lesões pigmentadas de risco, levando a diagnósticos tardios de melanoma. Mesmo a pele sem melanoma do paciente com xeroderma apresenta melanócitos alterados pela condição de base, que pode confundir o patologista pouco experiente.



DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES

- 1) **Dificuldade do seguimento de paciente negro com XP:** O exame clínico e histopatológico podem não mostrar a lesão melanocítica típica e o tumor pode ser descoberto tardiamente. O melanoma maligno é um tumor oriundo de melanócitos da pele, pode fazer metástases à distância e a sobrevida para formas avançadas, com metástases linfonodais, é de 66% em cinco anos. O motivo do relato deste caso é o longo tempo livre de doença após tratamento do tumor metastático, o que leva à conclusão de se tratar de um melanoma indolente, mesmo em paciente com doença genética que leva à predisposição a múltiplas neoplasias cutâneas.
- 2) **Importância da avaliação clínica periódica para detecção:** Pacientes com XP têm alto risco de tumores malignos e o seguimento clínico próximo, avaliação de todo tegumento, couro cabeludo, unhas, mucosas, a cada 4 a 6 meses, pode ajudar a perceber lesões iniciais e aumentar a sobrevida. A realização de dermatoscopia pode ser um método auxiliar para detectar lesões subclínicas.
- 1) **Tratamentos** com criocirurgia, em que se destroem as lesões superficiais com nitrogênio líquido e as excisões com margens têm sido a escolha para controle dos melanomas deste paciente. O melanoma requer ampliação de margens de segurança para evitar recidivas e metástases, mas nesse caso, como as lesões têm se mostrado indolentes e o paciente tem um limite mal definido entre o tumor e a pele normal, as excisões têm sido conservadoras.
- 2) Os demais pacientes desta dermatose rara também tiveram melanomas tratados, sem complicações. O **motivo da apresentação** é mostrar a evolução relativamente benigna de um tumor de pele altamente maligno.

BIBLIOGRAFIA

- 1) KRAEMER, K. H; DIGIOVANNA, J. J; Invited Review: Forty years of reaserch on Xeroderma Pigmentosum at institutes of health. Photochemistry and Photobiology, 2015, 91: 452-459. 2. SCHIERBECK, J.; VESTERGAARD, T.;
- 2) BYGUM, A.; Skin Cancer Associated Genodermatoses: A Literature Review. Acta Derm Venereol 2019; 99: 360-369.
- 3) Lucero R, Horowitz D. Xeroderma Pigmentosum. [Updated 2021 Jul 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551563>
- 4) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551563>
- 5) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute, Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2019.