



XXXI Congresso de
Iniciação Científica
----- Unicamp

2023



A EXPRESSÃO DO PRAME COMO AUXILIAR PARA DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DE MARGEM HISTOLÓGICA NO MELANOMA NO XERODERMA PIGMENTOSO

Palavras-Chave: melanoma; dermatopatologia, imunoistoquímica; PRAME; xeroderma pigmentoso

Autores(as):

Esther Hae Ji Kim, Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (FCM)

Leonardo Ávila Ferreira, Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC Unicamp)

Rafael Fantelli Stelini, Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC Unicamp)

Ingrid Iara Damas, Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (FCM)

Prof. Dr. Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho, Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (FCM)

Profa. Dra. (orientadora) Maria Letícia Cintra, Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (FCM)

Introdução

O Xeroderma pigmentoso (XP) é uma genodermatose rara, de herança autossômica recessiva e frequência variável ao redor do mundo. Na Europa Ocidental, afeta 45/ milhão de pessoas (1). Deve-se a um defeito no reparo do DNA danificado pela radiação ultravioleta. Caracteriza-se por acentuada fotossensibilidade, discromia e alto risco de desenvolver câncer de pele (2). Há heterogeneidade nas anomalias moleculares dos pacientes XP e as manifestações clínicas dependem do grau de exposição solar, do grupo complementar, da mutação precisa nos genes e do seu nível de expressão (3-5). Pacientes XP têm risco 10.000 vezes maior de desenvolver câncer de pele não-melanoma, comparado com a população geral e 2.000 vezes maior de melanoma antes dos 20 anos (6,7,8). No paciente XP, pode ser difícil, para o dermatologista, definir se uma lesão pigmentada se trata de melanoma, porque a pele fotoagredida apresenta sardas, melanoses e lentigos. O mesmo ocorre do ponto de vista histológico, pois a epiderme dos pacientes XP apresenta hiperplasia e atipia dos melanócitos, como ocorre nos indivíduos idosos de pele clara cronicamente exposta ao sol. Da mesma forma, mesmo quando o diagnóstico de melanoma é incontestável, avaliar as margens é desafiador. Também é bem conhecida a hiperplasia melanocítica na periferia e sobre cicatrizes de excisão de carcinomas basocelulares (CBs), neoplasias estas frequentes nestes pacientes (9). Outra variável que dificulta a análise histológica é que estes pacientes recebem tratamentos de diferentes modalidades (“*shaving*”, curetagem, eletrocoagulação, biopsia, exérese), para as muitas neoplasias (melanocíticas ou não) que vão se desenvolvendo, o que resulta em cicatrizes, e está bem descrita a hiperplasia melanocítica sobre cicatrizes, também chamada de pseudomelanoma (9,10). Recentemente (11), o antígeno PRAME (do inglês *PReferentially expressed Antigen in MElanoma*) tem se destacado como auxiliar na distinção entre uma proliferação melanocítica maligna (imunomarcção nuclear) e uma benigna (resultado negativo). Dessa forma, a expressão do PRAME poderia ser uma ferramenta útil para o estudo histopatológico de amostras de pele com lesões melanocíticas, de pacientes com XP (particularmente nas formas da doença compatíveis com sobrevida mais longa), em que é necessário não só definir a sua natureza biológica (melanoma ou não), como a suficiência das margens. Como a imunomarcção do PRAME é nuclear, a leitura é simples, mesmo em células muito pigmentadas, como as da epiderme do XP (Fig. 1).

Os ambulatórios do HC da Unicamp atendem a mais de 2000 pacientes por dia. Muitos deles, nesta região do Estado de São Paulo, descendem de imigrantes europeus, têm pele clara, poucos recursos financeiros, e estão vinculados a atividades rurais. Quando portadores de XP, pelo fato de ser região muito ensolarada, o quadro neles se agrava, fator este que os diferencia dos pacientes da Europa, região que reúne o maior número de indivíduos XP.

Objetivos

O objetivo deste estudo foi estudar o valor do emprego do anticorpo anti-PRAME, nas amostras de pele de pacientes com XP, como ferramenta auxiliar no diagnóstico diferencial entre melanoma e proliferação melanocítica atípica não-melanoma e avaliação das margens cirúrgicas.

Métodos

Para tanto, foram pesquisados, nos registros de biopsias dos arquivos do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Unicamp, os termos “pele e xeroderma”, sendo identificados 10 pacientes. Como grupo-controle, foram selecionados, aleatoriamente, 30 espécimes de pele cronicamente exposta ao sol, de

indivíduos não-XP, com neoplasias cutâneas excisadas com margem e também cicatrizes. As amostras de ambos os grupos foram recortadas, coradas com Hematoxilina e Eosina (HE), e examinadas por dois dermatopatologistas. As lesões melanocíticas com diagnóstico de consenso foram agrupadas em melanoma cutâneo (MC) ou suspeito para melanoma (SMC). Estas correspondiam às que obedeciam a apenas alguns dos critérios para diagnóstico de melanoma “*in situ*”: presença de melanocitos atípicos isolados ou agrupados na junção dermoepidérmica, com extensão para o epitélio anexial, migração ascendente na epiderme, distribuição irregular do melanocito e/ou do pigmento, aumento numérico (acima de 15 por 0,5mm), pleomorfismo e atipia contínua destas células (9). As amostras selecionadas foram tratadas pela técnica imunoistoquímica usando o anticorpo PRAME. Após aplicados os critérios de exclusão (material em más condições para a técnica imunoistoquímica ou insuficiente para cortes adicionais), foram selecionadas 23 amostras de MC, 5 de SMC e 63 de neoplasias, processos inflamatórios ou cicatrizes (total de 91 amostras) de pacientes XP, os prontuários foram revistos e os resultados histológicos foram expressos em número de células imunomarcadas por mm linear epidérmico.

Resultados

Trata-se de estudo retrospectivo que só teve início após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa institucional (FCM, Unicamp -CAAE N° 61142922.3.0000.5404).

Sete dos 10 pacientes XP eram do sexo feminino e 3 do masculino. e a idade oscilou de 14 a 67 anos (média e mediana de 36 anos). Um dos pacientes foi excluído porque suas neoplasias foram analisadas em laboratório externo. Quatro dos 9 incluídos desenvolveram 38 MC e dois deles apresentaram metástase cutânea destes melanomas (couro cabeludo e cotovelo), mas nenhum dos pacientes foi a óbito, até o período de encerramento da revisão (julho de 2023). As dimensões do melanoma oscilaram de 0,3x0,3 a 3x4 cm (mediana de 1,1 x 1,65 cm). Os 9 pacientes XP desenvolveram, no conjunto, 70 neoplasias cutâneas malignas não-melanoma, sem registro de metástase. As neoplasias benignas (total de 51operadas e enviadas para análise) mais frequentes foram os nevos melanocíticos (convencionais ou displásicos) – 21 lesões, seguindo-se os hemangiomas – 9 lesões. Nenhum paciente XP apresentou neoplasia visceral ou de mucosas, sintomas neurológicos, tricotiodistrofia ou síndromes (Cockayne e cérebro-óculo-facial-esquelética). Eles foram diagnosticados apenas com base nas manifestações clínicas, mas, pelo conjunto dos achados, acreditamos que sejam classificados no grupo C (3). Dos MC primários, 59% apresentaram resultados positivos para o PRAME; os melanócitos de ambas as metástases se imunomarcaram, mas apenas numa delas, de forma difusa, e a epiderme das margens apresentou pequeno número de melanocitos imunomarcados. Quanto às 5 amostras SMC, 40% apresentaram resultados positivos (Tab. 1). Concluimos que, sempre, levando em consideração as características histopatológicas convencionais, o uso do PRAME pode ser útil para distinguir melanomas de outras lesões mimetizadoras benignas e malignas.

REFERÊNCIAS

1. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol*. 1987 Feb; 123 (2): 241-50.
2. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Nov 1;6:70.
3. Black JO. Xeroderma Pigmentosum. *Head Neck Pathol*. 2016 Jun;10(2):139-44.
4. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar;132(3 Pt 2):785-96.
5. Cleaver JE. Xeroderma pigmentosum: variants with normal DNA repair and normal sensitivity to ultraviolet light. *J Invest Dermatol*. 1972 Mar;58(3):124-8.
6. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, Oh KS, Imoto K, Inui H, Moriwaki S, Emmert S, Pike KM, Raziuddin A, Plona TM, DiGiovanna JJ, Tucker MA, Kraemer KH. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet*. 2011 Mar;48(3):168-76.
7. Mahindra P, DiGiovanna JJ, Tamura D, Brahim JS, Hornyak TJ, Stern JB, Lee CC, Khan SG, Brooks BP, Smith JA, Driscoll BP, Montemarano AD, Sugarman K, Kraemer KH. Skin cancers, blindness, and anterior tongue mass in African brothers. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Nov;59(5):881-6.
8. Wang Y, Digiovanna JJ, Stern JB, Hornyak TJ, Raffeld M, Khan SG, Oh KS, Hollander MC, Dennis PA, Kraemer KH. Evidence of ultraviolet type mutations in xeroderma pigmentosum melanomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Apr 14;106(15):6279-84.
9. Farah M, Suzuki S, Bhawan J. Melanocytic hyperplasia associated with surgical scars in basal cell carcinoma re-excision specimens: A single-center retrospective study. *J Cutan Pathol*. 2022 Jan;49(1):7-16.
10. Botella-Estrada R, Sanmartín O, Sevilla A, Escudero A, Guillén C. Melanotic pigmentation in excision scars of melanocytic and non-melanocytic skin tumors. *J Cutan Pathol*. 1999 Mar;26(3):137-44.
11. Chen YP, Zhang WW, Qiu YT, Ke LF, Chen H, Chen G. PRAME is a useful marker for the differential diagnosis of melanocytic tumours and histological mimics. *Histopathology*. 2023 Jan;82(2):285-295.

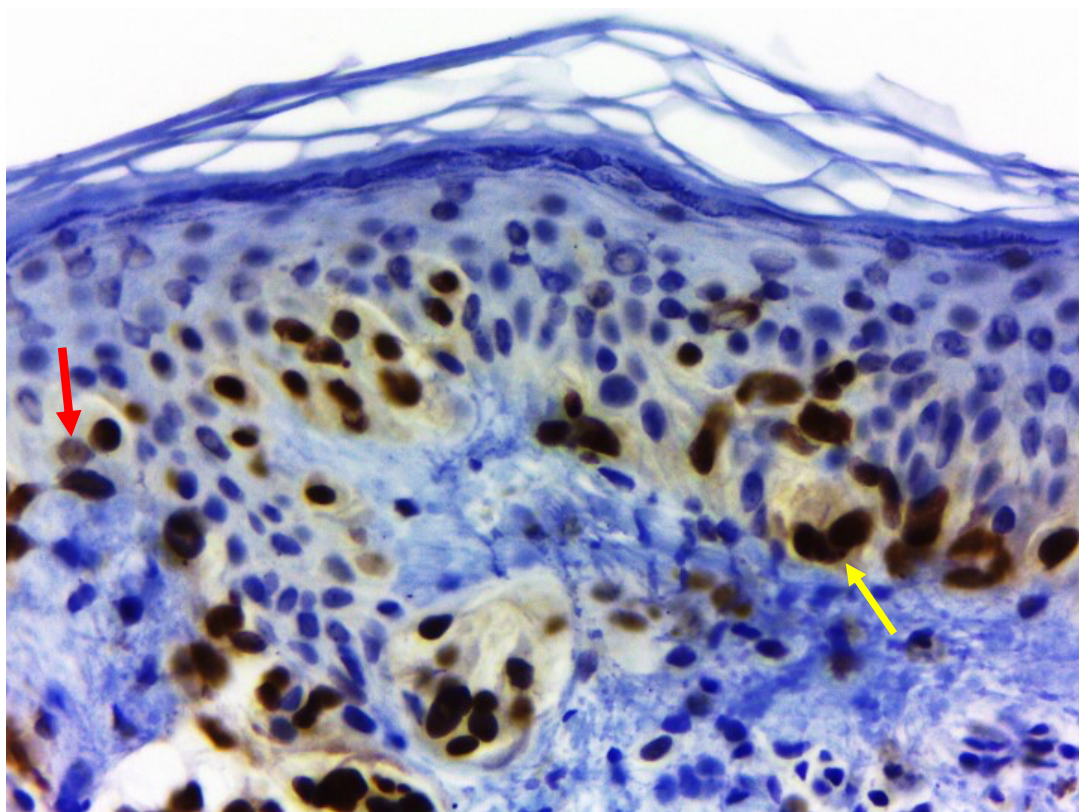


Figura 1-Lesão melanocítica em que os melanócitos imunomarcados pelo PRAME (do inglês *PReferentially expressed Antigen in MElanoma*), são facilmente identificados porque a expressão é nuclear. A maioria dos núcleos se cora fortemente (seta amarela), mas alguns têm expressão mais fraca (seta vermelha). Aumento original x400.

Tabela 1- Pacientes XP- lesões melanocíticas e imunoeexpressão do PRAME

Diagnóstico (número de amostras)	Ausência de imunomarcção	Lesões imunomarcadas/ densidade média	Margem com imunomarcção – densidade média
MC primário (22)	9 (41%)	13 (59%) - 1,23/mm	5 (23%)- 0,05
MC metastático (2)	0	2/2 (100%) 5,87/mm ²	-
SMC (5)	3 (60%)	2 (40%) - 2,53/mm	1 (0,5%) - 0,01

XP= xeroderma pigmentoso; PRAME= anticorpo empregado (do inglês *PReferentially expressed Antigen in MElanoma*); Diagnóstico= diagnóstico de consenso; MC= melanoma cutâneo; SMC= suspeito para MC;