

XERODERMA PIGMENTOSO EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL A. C. CAMARGO

Xeroderma pigmentosum

SABAS CARLOS VIEIRA¹ JOSÉ ROBERTO LOZANO LARA¹ MARGARIDA MARIA MARQUES
FELICIANO LOPES² ELSON YASSUNAGA TESHIROGI² LUCIANO ÂNGELO CALVIS³

Xeroderma pigmentoso (XP) é uma doença autossômica recessiva e rara, que se manifesta clinicamente por anormalidades de pigmentação e desenvolvimento de neoplasias malignas em áreas de pele expostas ao sol. De 1953 a 1995, 48 pacientes com diagnóstico de XP foram atendidos no Hospital A. C. Camargo. Destes somente 15 tinham seguimento, sendo que 8 eram do sexo masculino e 7 do sexo feminino, 11 pacientes eram de cor branca, 2 pardos e 2 negros, consangüinidade esteve presente em 8 casos. Carcinoma espinocelular ocorreu em todos os pacientes com média de 11,8 e carcinoma basocelular em 14 casos com média de 15,8 tumores por paciente. Oito pacientes evoluíram com aparecimento de melanoma maligno com média de 4,9 lesões por paciente. Cinco pacientes evoluíram para o óbito, sendo 25,4 anos a idade média dos mesmos no momento do óbito, e 10 estavam vivos com média de idade de 31,3 anos.

Unitermos: Xeroderma pigmentoso.

Keywords: Xeroderma pigmentosum.

Trabalho realizado no Depto de Tumores Cutâneos do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente.

1 - Médico Residente.

2 - Médico Titular.

3 - Diretor do Departamento.

Introdução

Oxeroderma pigmentoso (XP) é uma doença autossômica recessiva e rara, em que predomina a alta prevalência de neoplasias malignas de pele (21), descrita pela primeira vez em 1874 por Heber e Kaposi (7). É caracterizada pela hipersensibilidade cutânea à radiação ultravioleta e certos carcinogênicos químicos (28), decorrente de um defeito enzimático na reparação do DNA celular (25).

Xeroderma pigmentoso tem sido estimado ocorrer de 1:250.000 pessoas (15). A prevalência é maior em povos consangüíneos, como árabes, japoneses e judeus, sendo rara em negros e europeus (20).

Aproximadamente 1.000 casos de pacientes com XP têm sido relatados na literatura mundial; a frequência nos Estados Unidos e Europa é de cerca de 1 caso para 1.000.000 de nascidos vivos (28). Sexo masculino e feminino são afetados igualmente (11).

Anormalidades neurológicas progressivas ocorrem em cerca de 20% dos pacientes, embora a radiação ultravioleta

Endereço para correspondência: Depto de Tumores Cutâneos - Hospital A. C. Camargo - Rua Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

não penetre no cérebro; acredita-se que a degeneração neurológica ocorra devido ao acúmulo letal de danos no reparo do DNA (23).

O prognóstico do XP é sombrio, quanto mais precoce o surgimento de manifestações clínicas mais agressiva é a doença.

Material e métodos

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de todos os pacientes matriculados no Hospital A. C. Camargo com diagnóstico de xeroderma pigmentoso no período de 1953 a 1995. Foram levantados os dados relativos a idade, sexo, cor, consangüinidade, início dos sintomas, alteração de pele, alterações oculares, desenvolvimento de neoplasias benignas e malignas de pele, neoplasias viscerais e de partes moles associadas, tipo de tratamento, uso de ácido retinóico, seguimento e óbito.

Resultados

O número total de pacientes com diagnóstico de XP atendidos de 1953 a 1995 no serviço foi de 48 pacientes, sendo que somente 15 pacientes apresentavam seguimento. Destes, 8 eram do sexo masculino e 7 do feminino, 11 pacientes eram da cor branca, 2 pardos e 2 negros. Consangüinidade com parentes de primeiro grau foi observada em 8 casos em relação aos pais e em 3 não havia relato acerca deste dado. Oito pacientes apresentavam irmão com XP, sendo que em 1 destes casos havia 5 irmãos com XP. A idade média de início dos sintomas foi de 6 anos variando de 1 mês a 18 anos. CEC ocorreu em todos os pacientes variando de 1 a 35 lesões, com média de 11,8 por paciente; CBC ocorreu em 14 pacientes com média de 5,8, variando de 1 a 81 lesões por paciente, e melanoma maligno em 8 pacientes, variando de 1 a 15 lesões, com média de 4,9 por paciente. Hemangioma em 2 pacientes, sendo que 1 apresentou 10 tumores e o outro 4. Sarcoma ocorreu em 3 pacientes. Uma paciente desenvolveu astrocitoma e glioblastoma multiforme cerebrais levando-a ao óbito. O uso de ácido retinóico via oral ocorreu em 8 casos, sendo que em 5 observou-se redução do número de tumores durante o período de uso do mesmo. Cinco pacientes evoluíram com óbito com idade média de 25,4 variando de 12 a 37 anos; dos pacientes que estavam vivos a média de idade era de 31,3 anos, variando de 8 a 48 anos.

Discussão

O XP tem sido relatado ocorrer em todo o mundo, mas em certas regiões apresenta uma incidência maior, como na costa sul do mediterrâneo, onde a alta frequência de casamentos con-

sangüíneos e irradiação solar determinam uma sintomatologia intensa, quando comparada com outras regiões mais temperadas (20). No presente material a frequência de casamentos consangüíneos em parentes de primeiro grau foi de 50%.

A frequência de XP entre os judeus também é grande, variando de 7% a 70% em relatos de literatura, dependendo da área ou país em que os dados foram obtidos, traduzindo a alta frequência de casamentos consangüíneos (20). A existência de casamentos consangüíneos entre pacientes portadores de XP varia segundo diferentes autores de 14,7 a 58,6% (19).

Ocorre com igual frequência em ambos os sexos (25). Pacientes com XP geralmente têm pele clara e cabelos louros, sendo raramente encontrado em negros (20).

Habitualmente os sintomas iniciam no final do primeiro ano de vida e início do segundo ano, com 80% dos casos surgindo nos primeiros três anos de idade, entretanto existem casos da doença ocorrendo mais tardiamente (20).

O xeroderma pigmentoso é uma genodermatose autossômica recessiva, rara, em que ocorre aumento de cerca de 2.000 vezes na frequência de câncer de pele induzido pela radiação ultravioleta (3). Tem sido relatado também aumento na frequência de neoplasias não-cutâneas de 10 a 20 vezes em pacientes com XP quando comparados com a população geral; essas neoplasias internas podem ser relacionadas a danos na reparação do DNA por exposição a carcinógenos químicos (16). Numa análise de 14 pacientes japoneses com XP e neoplasias internas, a distribuição foi a seguinte: dois carcinomas de pulmão, dois carcinomas de faringe, dois de origem neural, dois carcinomas gástricos, um carcinoma de via biliar, melanoma coróide, hemangioendotelioma, carcinoma de bexiga, carcinoma de mama, carcinoma uterino (16). Na presente casuística foram observados dois tumores cerebrais (astrocitoma e glioblastoma multiforme) em um mesmo paciente.

Os pacientes com XP apresentam um defeito enzimático na reparação do DNA celular quando expostos à irradiação ultravioleta (8). Oito formas de XP foram identificadas a partir de cultura de fibroblastos, sendo que sete apresentam um defeito no mecanismo de reparação do DNA, e uma forma denominada variante apresenta um defeito na pós-replicação do DNA (26, 10). Este defeito enzimático está provavelmente presente em todas as células capazes de divisão celular e tem sido demonstrado em células epidérmicas, conjuntivas e linfócitos sangüíneos periféricos (24).

Cerca de 90% dos pacientes com XP pertencem à forma clássica (A a G) e 10% pertencem à forma variante em que o defeito ocorre na pós-replicação, nesta última forma as manifestações clínicas devidas à ação da luz solar surgem mais tardiamente, sendo uma condição compatível com a vida (18).

A principal manifestação clínica do paciente com XP ocorre na pele, sendo que a mesma apresenta-se com aspecto e

características normais ao nascimento (22). As lesões aparecem precocemente podendo ocorrer a partir do primeiro ano de vida (22), ocorrendo de forma lenta e progressiva, localizando-se em zonas expostas à luz solar (face, pescoço, parte superior da região pré-esternal, antebraço, dorso das mãos e menos freqüentemente em membros inferiores) e com o tempo pode estender-se para todo o corpo (17). Observa-se menor intensidade das lesões em áreas protegidas da exposição solar, como as pregas axilares e inguinais, sulco interglúteo e região submental (17), (figuras 1 e 2).

O envolvimento cutâneo compõe-se de três fases: eritema e pigmentação, atrofia e teleangiectasia, neoplasia (8).

Em paciente com XP o carcinoma espinocelular (CEC), o carcinoma basocelular (CBC) e o melanoma primário ocorre um aumento de 1000 vezes na freqüência quando comparado com a população normal, e múltiplas neoplasias primárias são comuns (28). Embora predominantemente ocorram em áreas expostas à luz ultravioleta, estas lesões podem ser encontradas em membranas mucosas do lábio, língua e região palmar e plantar (28).

Praticamente todos os pacientes com XP apresentam fotofobia e conjuntivite, a atrofia e deterioração da pele da pálpebra determina entrópico e ectrópico (24). Neoplasias ocorrem na superfície exposta da pálpebra, incluindo a borda livre da mesma. Diminuição da quantidade de lágrima e alterações palpebrais determinam ressecamento da conjuntiva e córnea (24). O comprometimento da conjuntiva leva a simbléfaro, infiltrados inflamatórios e neoplasias como epitelomas intra-epiteliais e carcinomas espinocelulares. A córnea torna-se suscetível à ulceração e pode opacificar. O processo inflamatório pode afetar a íris com sinéquia e atrofia da mesma. O fundo de olho quase nunca é afetado pelo XP (24).

Na presente casuística todos os pacientes apresentavam alterações oculares, com graus variáveis de acometimento da conjuntiva, córnea e pálpebras, cinco pacientes apresentavam CEC e CBC de pálpebra, sendo que em um destes devido a grande extensão da lesão houve necessidade de enucleação do globo ocular. Quatro pacientes desenvolveram somente CEC, três pacientes somente CBC e um paciente evoluiu com melanoma maligno de pálpebra.

Pacientes com XP podem desenvolver doença neurológica, descrita pela primeira vez por *De Sanctis e Cacchione* em 1932 (4), sendo caracterizada por retardo intelectual, desenvolvimento motor tardio, microcefalia, atrofia cerebral e demência, neuropatia periférica e eventualmente sinais de envolvimento dos gânglios da base, cerebelo e trato corticoespinal (25).

Nenhum dos 15 pacientes estudados no presente trabalho apresentou alterações neurológicas detectadas ao exame físico, estando em desacordo com a literatura que relata freqüência de

20% de alterações neurológicas em pacientes com XP (28). A severidade do comprometimento neurológico desta enfermidade estaria relacionada diretamente com a dificuldade que têm as células nervosas de reparar corretamente o DNA.

Os pacientes com quadro neurológico mais exuberante têm menor eficácia em reparar modificações do DNA (18).

Em uma extensa revisão da literatura de 1874 a 1982, *Kraemer* (13), numa análise de 297 artigos, descreve as características de 830 pacientes com XP. A idade mediana dos pacientes foi de 12 anos, com aproximadamente igual número de sexo masculino e feminino. Início dos sintomas cutâneos ocorreu em uma idade mediana de 1 a 2 anos, 45% dos pacientes tinham CEC ou CBC de pele. A idade mediana do primeiro câncer de pele não-melanoma foi de 8 anos, mais que 50 anos menos que entre pacientes com câncer de pele nos Estados Unidos. Melanoma ocorreu em 5% dos pacientes. Anormalidades oculares e neurológicas ocorreram respectivamente em 40% e 18% dos pacientes.

Em nossa casuística, 100% dos pacientes apresentaram CEC com uma média de 11,8, variando de 1 a 35 casos por paciente. CBC estava presente em 93,3% (14 pacientes) com uma média de 15,8, variando de 1 a 81 casos por paciente; melanoma maligno ocorreu em 53,3% (8 pacientes) com média de 4,9, variando de 1 a 15 por paciente. Em relação ao sexo, 8 pacientes eram do sexo masculino e 7 do sexo feminino. A idade de início dos sintomas variou de 1 mês a 18 anos com média de 6 anos, 7 pacientes apresentavam 1 irmão com XP e em 1 caso possuía 5 irmãos com XP. No momento da análise 5 pacientes haviam evoluído com óbito por progressão da doença, com idade variando de 12 a 37 anos com média de 25,4 anos, 10 pacientes estavam vivos com média de idade de 31,3 anos, variando de 8 a 48 anos.

Em uma revisão parcial da literatura publicada na América Latina de 1981 a 1995, encontramos 27 casos publicados em 11 trabalhos, 10 destes pacientes relatados na literatura brasileira, constituindo portanto nossa casuística um número significativo de casos, certamente por nossa instituição ser referência para tratamento de doenças neoplásicas (1, 2, 5, 6, 8, 9, 17, 18, 22, 27, 29).

O aspecto clínico e as características histopatológicas das neoplasias em nada diferem de pacientes sem XP, no entanto caracterizam-se pelo aparecimento em idade jovem, são múltiplos, crescimento rápido e caráter destrutivo local. Aos 20 anos de idade, mais de 90% dos pacientes apresentam tumores malignos (17). Os sarcomas, especialmente o fibrossarcoma e angiossarcoma, são de ocorrência rara no XP, entre os tumores benignos que podem surgir, os mais freqüentes são os angiomas, fibromas e queratoacantomas (17). Sarcomas foram observados em três pacientes, sendo que um paciente apresentou três fibrossarcomas, outro paciente apresentou um

rabdomiossarcoma e lipossarcoma e o último paciente desenvolveu um histiocitoma maligno, em nenhum dos casos foi observada metástase regional ou sistêmica.

O diagnóstico é baseado no reconhecimento dos achados clínicos clássicos da doença. Testes clínicos laboratoriais habitualmente são normais. O diagnóstico pode ser confirmado por testes laboratoriais especiais através da análise do dano de reparo do DNA em células de culturas expostas à radiação ultravioleta (28). O diagnóstico pode ser realizado no pré-natal pelo estudo de células ou DNA, obtidos através de punção de líquido amniótico, realizado pela primeira vez em 1971 (27).

O diagnóstico diferencial se faz com algumas patologias como: ataxia telangiectásica hipogamaglobulinêmica de Louis Bar, arsenicismo crônico, síndrome de Rothmund-Thomson, polidispersia com hipoplasia dérmica focal, síndrome do nevo basocelular, porfirias, mastocitoses e síndrome de Peutz-Jeghers (17).

O XP é uma doença que não tem cura (17). Não existe nenhum tratamento efetivo, a abordagem mais importante é a proteção da pele e mucosas da exposição à luz solar ou outras luzes que contenham em seu espectro a luz ultravioleta; isto é obtido com o uso cotidiano de roupas que protejam a maior

parte possível do tegumento, chapéus e óculos com lentes que filtrem a luz ultravioleta (20).

As lesões neoplásicas cutâneas são tratadas através de criocirurgia, curetagem, ressecção cirúrgica, quimioterapia de Mohs e radioterapia. Ao tratar uma lesão em paciente com XP é importante remover ou destruir a menor quantidade possível de tecido normal em torno da lesão no sentido de preservar a pele para futuras intervenções (24). A pele de áreas pouco afetadas pode ser utilizada para enxertos cutâneos (24). Lesões pré-malignas são tratadas com nitrogênio líquido, curetagem e eletrodissecção ou 5-fluorouracil tópico (28). Quando ocorre envolvimento difuso da face com múltiplas neoplasias, tem sido praticada ressecção em monobloco da pele da face e enxerto (3, 6, 19, 30).

Em um trabalho prospectivo controlado, usando 2 mg/Kg/dia por 2 anos de ácido retinóico oral em 5 pacientes com XP, demonstrou-se uma redução de 63% nas lesões neoplásicas de pele (12). Oito pacientes de nossa casuística fizeram uso do ácido retinóico via oral, sendo que 5 destes apresentaram claramente redução do número de neoplasias, sendo difícil quantificar por duas razões: trata-se de trabalho retrospectivo e os pacientes fizeram uso da medicação de maneira irregular com suspensão periódica do uso da droga.

Summary

Xeroderma pigmentosum is a rare, recessive autosomal disease which appears clinically with abnormalities of pigmentation and development of malign neoplasms in the areas of the skin which are exposed to the sun. From 1953 to 1995, 48 patients with diagnosis of xeroderma pigmentosum were treated at the A. C. Camargo from this entire group only 15 had follow-up, 8 of them were male, 7 were female, 11 were white, 2 mulatos, 2 black, consanguinity was present in 8 cases, spinocell carcinoma ocured in all patients with medium of 15,8 tumors per patient, 8 patients developed malign melanoma medium of 4,9 lesions per patient, 5 patients died during the follow-up with the medium age 25,4 years at the time of death and 10 were alive with the medium age of 31,3 years.

Referências bibliográficas

- 1 - CARVALHO, J. A. M. et al. - *O diagnóstico do xeroderma pigmentoso na infância*. *Pediatr Mod.*, 22:3-4,7-8, 1987.
- 2 - CASTILLO DE ARIZA, M. et al. - *Xeroderma pigmentosum: caso clínico*. *Acta Med Domini.*, 10:62-4, 1988.
- 3 - COX, S. E.; ROBERTS, L. J.; BERGSTRESSER, P. R. - *Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum: the physician as advocate*. *J Am Acad Dermatol.*, 29:1045-6, 1993.
- 4 - DE SANCTIS, C.; CACCHIONE, A. - *L'idiopia xerodermica*. *Riv Sper Freniatr.*, 56:269-92, 1932.
- 5 - GASPAR, N. K.; AZULAY, R. D.; GASPAR, A. P. - *Xeroderma pigmentosum*. *Anais Bras Dermatol.*, 59:163-4, 1984.
- 6 - GRINSPAN, D. - *Estudios genéticos em varios dermatosi*. In: VI Congreso Ibero Latino Americano Dermatología. Barcelona, p. 269, (Abstracts), 1970.
- 7 - HEBER, F.; KAPOSI, M. - *On diseases of the skin, including the exanthemata*. *New Sydenham Soc.*, 3:252-8, 1874.
- 8 - HERTER, L. D. et al. - *Xeroderma pigmentosum: relato de dois casos*. *Rev Bras Cancerol.*, 32:127-32, 1986.
- 9 - HONEYMAM, J. M. - *Comentarios del director*. *Dermatología*, 10:75-8, 1994.
- 10 - KOBAYASHI, M. et al. - *Skin tumors of xeroderma pigmentosum*. *J Dermatol.*, 9:319-22, 1982.
- 11 - KRAEMER, K. H. - *Heritable diseases with increased sensitivity to cellular injury*. In: Fitzpatrick, T. et al. - *Dermatology in general medicine*. 2ª ed. New York, Mc Graw-Hill, p. 1791-811, 1987.
- 12 - KRAEMER, K. H. et al. - *Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin*. *N Engl J Med.*, 318:1633-7, 1988.
- 13 - KRAEMER, K. H.; LEE, M. M.; SCOTTO, J. - *Xeroderma pigmentosum*. *Arch Dermatol.*, 123:241-50, 1987.
- 14 - LUDMER, J.; MARINI, M. A. - *Un caso de xeroderma pigmentoso: seguimiento inmunológico*. *Rev Arg Derm.*, 62:237-41, 1981.
- 15 - LUTZMER, M. A.; FESTOFF, B. W.; COON, H. G. - *Xeroderma pigmentosum*. *Ann Inter Med.*, 80:221-48, 1974.
- 16 - MAMADA, A. et al. - *Xeroderma pigmentosum variant associated with multiple skin cancers and a lung cancer*. *Dermatology*, 184:177-81, 1992.
- 17 - MARINI, M. A. - *Xeroderma pigmentoso*. *Rev Argent Dermatol.*, 68:155-220, 1987.
- 18 - MARINI, M. A. - *Síndrome de De Sanctis-Cacchione*. *Rev Argent Dermatol.*, 64:149-54, 1983.
- 19 - MARTINS, A. G. - *Sobre xeroderma pigmentosa: acerca dum caso de extirpação de pele da face em monobloco*. *J Soc Cienc Med Lisboa.*, 128:759-62, 1964.

- 20 - MASCARÓ, J. M. - *Xeroderma pigmentosum*. In: Andrade, R. et al. - Cancer of the skin. Philadelphia, W. B. Saunders, p. 573-95, 1976.
- 21 - PATTON, L. L.; VALDEZ, I. H. - *Xeroderma pigmentosum: review and report of a case*. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 71:297-300, 1991.
- 22 - PIÑA, R.; OLGUIN, E.; STUTZIN, G. O. - *Xeroderma pigmentoso*. Bol Hosp S J Dios., 30:98-101, 1983.
- 23 - ROBBINS, J. H. - *A childhood neurodegeneration due to defective DNA repair: a novel concept of disease based on studies of xeroderma pigmentosum*. J Child Neurol., 4:143-6, 1989.
- 24 - ROBBINS, J. H. - *Xeroderma pigmentoso*. In: Fitzpatrick, T. B. et al. - Dermatología en medicina general. 2 ed. Buenos Aires, Panamericana, 1980. p.458-62.
- 25 - ROBBINS, J. H.; BRUMBACK, R. A.; MOSHELL, A. N. - *Clinically asymptomatic xeroderma pigmentosum neurological disease in a adult: evidence for a neurodegeneration in later life caused by defective DNA repair*. Eur Neurol., 33:188-90, 1993.
- 26 - ROBBINS, J. H.; POLINSKI, R. J.; MOSHELL, A. N. - *Evidence that lack of deoxyribonucleic acid repair causes death of neurons in xeroderma pigmentosum*. Ann. Neurol., 13:682-4, 1983.
- 27 - TANAKA, E. et al. - *Xeroderma pigmentoso: relato de seis casos*. Rev Med Paraná, 44:29-31, 1986.
- 28 - TOKAR, I. P.; FRASER, M. C.; BALE, S. - *Genodermatoses with profund malignant potential*. Semin Oncol Nurs., 8:272-80, 1992.
- 29 - TOLOZA, G.; SANHUEZA, H.; CEPPI, H. - *Un caso de xeroderma pigmentoso con compromiso ocular*. Arch Chil Oftalmol., 40:77-80, 1983.
- 30 - WOOLF, R. et al. - *Xeroderma pigmentosum: report of a case treated by total resur facing of the face*. Plast Reconstr Surg., 24:214-9, 1959.