

XERODERMA PIGMENTOSUM: RELATO DE DOIS CASOS

LILIANE D. HERTER¹, NILTON T. HERTER², PAULO ROBERTO FERREIRA GODOY³, NELSON HELLER⁴, NÍVEO STEFFEN⁴, ROSAURA HARTMANN⁵, MILTON LUIS WANBERG⁶

Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas e Hospital Santa Rita — Porto Alegre, RS

RESUMO

O Xeroderma pigmentosum é uma doença grave, rara e hereditária. Seu diagnóstico é essencialmente clínico e, até o momento, não há uma terapêutica totalmente eficaz para a doença básica. Baseados nisso, os autores revisam na literatura a etiologia, etiopatogenia e patologia desta doença. A seguir, relatam dois casos clínicos tratados no Hospital Santa Rita da Associação Sulriograndense de Combate ao Câncer, enfatizando o tratamento clínico e cirúrgico da doença básica e suas lesões pré-cancerosas e cancerosas.

UNITERMOS: Câncer — câncer de pele — prevenção do câncer de pele

INTRODUÇÃO

O **xeroderma pigmentosum** (X.P.) é uma doença rara, grave e transmitida por herança autossômica recessiva. Apresenta um defeito enzimático na reparação do DNA celular quando exposto à irradiação ultravioleta^{1,2,3}, provavelmente, envolvendo uma endonuclease¹. El-Hefnawi et al. (1965) sugeriram a relação com o "locus" do grupo sanguíneo ABO⁴. A incidência de X.P. é em torno de 1:250.000⁵.

A partir de culturas de fibroblastos, foram identificadas oito formas de **Xeroderma pigmentosum**. Uma delas é dita variante porque apresenta um defeito na pós-replicação do DNA. As outras sete formas são chamadas de complementares, subgrupadas de A a G, e apresentam erro no mecanismo de reparação do DNA^{6,7}.

A prevalência é maior em povos consanguíneos, como os árabes, japoneses e judeus, sendo raro em negros e europeus¹. Acomete igualmente homens e mulheres^{1,4}. O risco de recorrência é de 25% para cada irmão do afetado e não aumenta para seus filhos, a não ser que o cônjuge seja também homocigoto ou heterocigoto¹.

Essa doença envolve a pele e, menos frequentemente, está associada à forma ocular, neurológica ou genital².

Ao nascer, o paciente apresenta fotofobia e fotossensibilidade^{1,2}. Entre três e cinco anos, surgem efélides nas áreas expostas à luz solar^{4,8,9}.

O envolvimento cutâneo compõe-se de três fases: 1ª, eritema e pigmentação; 2ª, atrofia e telangiectasia; e 3ª, neoplasia^{9,3}. As lesões de pele, neoplásicas ou pré-neoplásicas, mais frequentes são: ceratose senil, ceratoacantoma, angioma, carcinoma, melanoma e raramente fibrossarcoma¹. Lábio é uma zona frequentemente acometida¹. Fischer et al., estudando 33 pacientes, observaram em todos os casos, efélides, despigmentação, atrofia e múltiplas lesões de ceratose actínica nas áreas expostas à luz solar. Destes, vinte pacientes portavam neoplasias, sendo o carcinoma basocelular mais frequente no grupo variante, o carcinoma epidermóide no grupo A e C e o melanoma e a mancha melanótica pré-neoplásica no grupo D¹⁰.

Quanto à forma neurológica, podemos encontrar microcefalia, retardo mental progressivo, coreoatetose, ataxia, surdez neurosensorial, arreflexia, resposta plantar em extensão (Babinski), espasticidade, eletromiografia e biópsia muscular patológicas⁶.

Em relação à forma ocular, Fischer et al. observaram o envolvimento de 21 entre 33 pacientes. As manifestações encontradas foram: despig-

¹Doutoranda. ²Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia e Chefe do Serviço de Cabeça e Pescoço. ³Pós-Graduando. ⁴Serviço de Cirurgia Plástica. ⁵Serviço de Dermatologia. ⁶Serviço de Pediatria. Endereço para correspondência: ²Hospital Santa Rita. Rua Professor Sarmento Leite, 187. Porto Alegre, RS. 90000.

mentação da pele palpebral, telangiectasia palpebral, telangiectasia conjuntival, atrofia da pálpebra inferior e perda de cílios, despigmentação da íris, papiloma palpebral, displasia e úlcera da córnea, despigmentação da conjuntiva, tumor da conjuntiva tipo pingüécua, ectropium e atrofia do estroma da íris¹⁰.

Existem quatro outras doenças hereditárias em que o mecanismo do reparo do DNA é deficiente: ataxia-telangiectasia, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom e síndrome de Cockayne^{3, 4}. Welshimer et al. estudaram as malformações congênitas e os distúrbios do desenvolvimento em várias famílias de pacientes com ataxia-telangiectasia, anemia de Fanconi e **xeroderma pigmentosum**. Concluíram que os heterozigotos dos genes de cada uma dessas doenças eram suscetíveis às mesmas malformações e distúrbios do desenvolvimento mais freqüentes nos homozigotos. Em relação ao xeroderma, o retardo mental, a microcefalia e a doença neurológica eram freqüentes nos afetados pela doença e nos seus familiares¹¹.

A punção do líquido amniótico pode constituir um argumento de peso sobre uma eventual interrupção da gravidez^{9, 12}.

O prognóstico do **Xeroderma pigmentosum** é pobre. Os pacientes morrem antes dos vinte anos por câncer ou infecção^{1, 8}. A doença é mais agressiva, quanto mais precoces forem as manifestações clínicas².

MATERIAL E MÉTODOS

Nosso trabalho desenvolveu-se no Serviço de Cirurgia em Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Rita, na cidade de Porto Alegre.

Coincidentemente, no ano de 1985, foram encaminhadas duas crianças por apresentarem lesões dermatológicas graves e de evolução progressiva, necessitando tratamento especializado.

A) A. M. D. P., 6 anos, sexo feminino, branca, natural e procedente de Rosário do Sul. Filha única do segundo matrimônio de sua mãe. Primeiro caso na família. Desenvolvimento pondero-estatural e neuropsicomotor adequados para a idade. Início das lesões aos 3 anos. Sem tratamento prévio. Bom estado geral.

Ao exame físico encontrou-se: pele seca e descamativa com manchas hipo e hiperpigmentadas e atrofia em algumas áreas, além da presença de inúmeras efélides predominando na face e tórax (figura nº 1). A pele das mãos, da região submandibular e da região axilar, mostrava aspecto normal (figuras 2 e 3).



FIGURA 1 — Paciente A. Aspecto prévio ao tratamento. Nota-se a presença de efélides predominantes em face e tórax e lesões ulcerovegetantes em labio superior, ápice no nariz e pálpebra inferior.

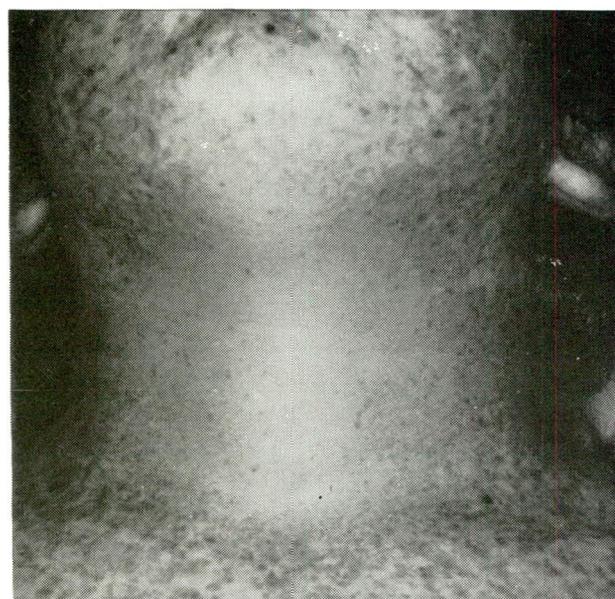


FIGURA 2 — Paciente A. Pele de região submandibular de aspecto normal.

A face apresentava várias lesões eritematosas com telangiectasias e hiperqueratose, algumas impetiginosas e recobertas por crostas e outras com



FIGURA 3 — Paciente A. Aspecto final de tratamento cirúrgico e clínico. Região axilar de aparência normal.

erosão plana, após o desprendimento das crostas.

Na região frontal, localizavam-se duas lesões de corno cutâneo com intensa hiperkeratose.

Encontrou-se, também, atrofia das pálpebras inferiores e intensa fotofobia, além de duas lesões ulcerovegetantes, uma localizada na pálpebra superior direita, e outra no ápice do nariz. Apresentava também uma lesão de configuração irregular e ulcerada, comprometendo a pele do lábio superior (figura nº 1).

Não foram constatadas anormalidades nos demais aparelhos e sistemas.

B) N. F. R., 10 anos, sexo masculino, branco, natural e procedente de Uruguaiana. Segundo gemelar de uma gestação sem intercorrências. Pais primos em 1º grau. Desenvolvimento pondero-estatural e neuropsicomotor adequados. Lesões de pele desde os 3 anos de idade. Sem tratamento prévio.

Exame físico: presença de efélides disseminadas pelo corpo, exceto na região submandibular, e alguns "nevus melanicus" no tórax e face.

Inúmeras lesões vinhosas e telangiectásicas na pele da face. Várias lesões ceratósicas e impetiginosas, especialmente, na pele do nariz e regiões infra-orbitárias (figuras 4 e 6).

Lesão ulcerovegetante de pavilhão auricular direito, ocupando toda a concha auditiva (figura nº 5).

Múltiplos linfonodos cervicais palpáveis, móveis, macios e dolorosos, com características inflamatórias.

Demais aspectos clínicos normais ao exame físico.

RESULTADOS

Tratamento Clínico:

Poucos recursos terapêuticos estão à nossa disposição até o momento, para o tratamento do **xeroderma pigmentosum**.



FIGURA 4 — Paciente A no pós-operatório tardio e paciente B antes de iniciar o tratamento.

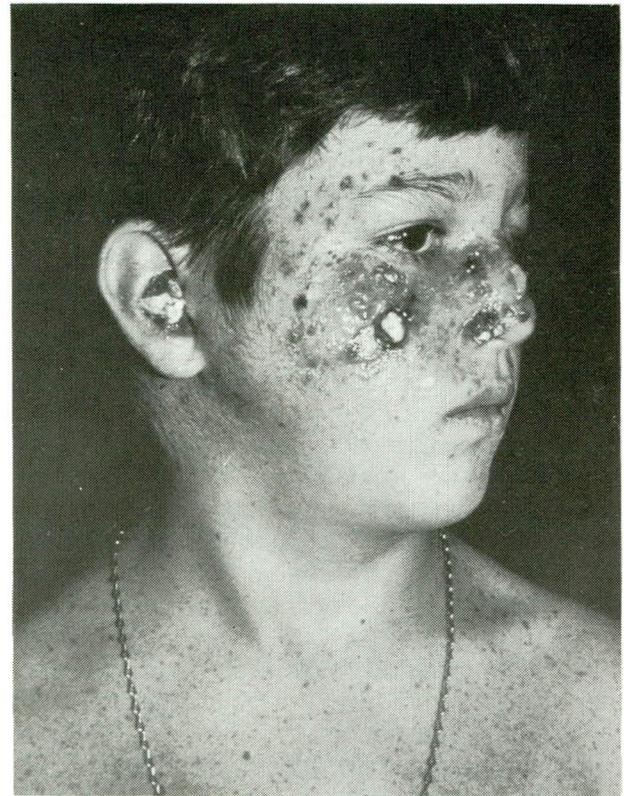


FIGURA 5 — Paciente B. Vista lateral direita. Tumor ulcerovegetante de pavilhão auricular e várias lesões ceratósicas e impetiginosas de região nasal e infra-orbitária.

O mais importante é evitar que o paciente se exponha à irradiação ultravioleta, evitando, des-

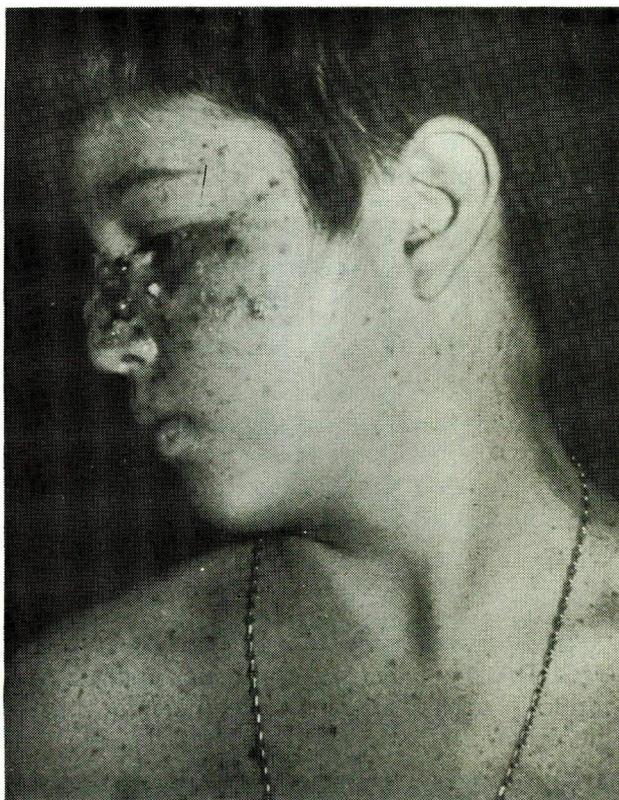


FIGURA 6 — Paciente B. Vista lateral esquerda.

sa maneira, o surgimento dos tumores malignos e/ou pré-malignos.

Recentemente, tem-se observado o efeito altamente eficaz do uso dos retinóides aromáticos, na profilaxia dos novos tumores. Esse tratamento profilático foi realizado na paciente A. A dose inicial foi de 0,5 mg/kg de peso corporal, tendo a mesma se mantido estável, até o momento, devido à tolerância da paciente e a ausência de alteração nos exames laboratoriais. Os efeitos colaterais dos retinóides foram considerados não — significativos nessa paciente.

Os derivados aromáticos (Ro 10-9359), usados via oral na dose de 1 mg/kg/dia, indicados nas genodermatoses e dermatoses eritemato-descamativas, causam melhora significativa do eritema, infiltração, descamação e hiperqueratose. Além do seu uso no X. P., o ácido retinóico é benéfico em grande número de dermatoses, como a eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa e clássica, ictiose lamelar, ictiose vulgar, ceratose palmar e plantar, acne cística, liquen plano da mucosa oral, nevo epidérmico verrucoso sistêmicos.*

* VIGLIOGLIA, PA. Therapeutic evaluation of the oral retinoid Ro 10-9359 in several nonpsoriatic dermatoses. V Reunión Anual de Dermatólogos Latinoamericano del Cono Sur — 3 a 6 de Mayo de 1980.

Os efeitos colaterais não necessitam de interrupção do tratamento e são listados a seguir: secura dos lábios (100%), afinamento da pele (93%), secura das mucosas oral e nasal (82,2%), descamação (42,2%), prurido (17,8%), alopecia (15,6%), rágades (4,4%). A administração oral do Ro 10-9359 alcança sua concentração máxima no plasma de 600 mg/ml, após quatro horas.*

Os mecanismos de ação dos retinóides sintéticos permanecem inteiramente desconhecidos, porém podem ser relacionados à habilidade da vitamina A de afetar a síntese de glicoproteínas e diferenciação epitelial. Guillot et al. relataram um caso de X. P. tratado com associação do retinóide e betacaroteno-cantaxantina^{1 3}.

A vitamina A é necessária para o desenvolvimento normal dos tecidos epiteliais. Essa vitamina e seus derivados naturais e sintéticos (retinóides) demonstram atividade significativa como agentes quimiopreventivos em numerosos sistemas animais e em tumores induzidos por agentes carcinogênicos químicos ou físicos, bem como atividade antiproliferativa em lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de células epidérmicas^{1 4}.

No uso de Ro 10-9359, durante semanas ou meses (\pm 75 dias), observou-se tendência à elevação do número de bilirrubinas totais, aumento crescente dos monócitos sangüíneos e, algumas vezes, aumento dos níveis de SGPT e SGOT. A razão para essa susceptibilidade à droga é desconhecida.*

O controle da toxicidade do retinóide é feito pelo exame físico a cada duas semanas e pelas provas de função hepática (LDH, SGOT, SGTP, Bilirrubinas, CBC e tempo de protrombina) a cada mês. Não foram notadas depressão da medula óssea ou toxicidade hepática. Náuseas e vômitos são raros^{1 4}.

Simultaneamente, foram realizados tratamentos tópicos, com 5-Fluorouracil, nas ceratoses actínicas, e creme hidratante, à base de uréia, nas áreas com xerodermia. A paciente fez também uso de filtro solar.

A fotoproteção é um elemento indispensável para o tratamento do X.P., sendo feito através de cuidados cosméticos (protetor solar grau 15) e indumentária (roupas, óculos escuros, vidros de janelas que filtrem a luz solar etc.)^{2, 1 3}.

Segundo alguns autores, a terapêutica tópica com 5-Fluorouracil (5-FU) creme a 5% é o método mais satisfatório para o tratamento das ceratoses actínicas disseminadas, assim como para o tratamento de outras lesões cutâneas pré-neo-

* VIGLIOGLIA, PA, Op. cit.

plásticas e neoplásticas, pela sua pronunciada atividade citotóxica local e muito seletiva, sem prejudicar a pele sadia limítrofe. Em geral, o tratamento com o 5-FU tem duração de duas a quatro semanas, sendo, em certos casos, necessário prolongar-se por mais tempo. A superfície cutânea não deve ser maior que 500cm² (23cm x 23cm). Caso exceda esse limite, deve-se escalonar o tratamento por zonas. Nos pacientes com carcinoma basocelular, o tratamento deve ser continuado até a fase de ulceração. Nas outras afecções, apenas até o estágio de erosão. Essa substância não deve ser colocada em contato direto com mucosas e com os olhos^{1 5}.

Ceratose arsenical, radioceratose e ceratose associada com X.P. não deveriam ser irradiadas porque a pele envolvida já está danificada por agentes externos. Excisão cirúrgica, eletrocoagulação ou medidas similares são preferidas^{1 6}.

Lorette et al. (1983) relataram um caso de um paciente que apresentou alterações de pele clínica e histologicamente compatíveis com X.P. e relacionaram-nas com um tipo tardio e verdadeiro induzido por psoralenos e ultravioleta ou com um pseudo-X.P. induzido por fotoquimioterapia prolongada⁸.

Os resultados tornaram-se evidentes a partir do primeiro mês de tratamento. As lesões malignas e pré-malignas deixaram de proliferar tão rapidamente como ocorre nos casos habituais. Observou-se também uma resolução no aparecimento de novas lesões pré-cancerosas.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Não obstante o tratamento preventivo e protetor ser o mais importante para o controle da doença, e devido à progressão das lesões, impõem-se medidas terapêuticas mais radicais para controlá-las. Os procedimentos cirúrgicos indicados consistem em: 1 — dermoabrasão; 2 — eletrocoagulação das lesões; 3 — exérese e suturas das lesões; 4 — enxerto de pele.

A dermoabrasão foi empregada, pela primeira vez, no tratamento do X.P., por Yosipovitch, em 1965, o qual observou controle das lesões por dezoito meses. Está indicada na fronte, regiões laterais da face e mento. As lesões controláveis por esse procedimento são as ceratoses graves e disseminadas. Lemaitre^{1 7} utilizou-a em 1982, em um paciente, observando que a epiteliação processou-se a partir da terceira semana, obtendo tardiamente excelente resultado. Deve-se proceder à eletrocoagulação e às exéreses simples de lesões à medida que as mesmas apareçam, podendo-se controlá-las perfeitamente. Sua indica-

ção é no tratamento de carcinomas iniciais. Devido às retrações que podem determinar, devem ser evitadas nas seguintes regiões: palpebral, nasal e labial, em torno, portanto, dos orifícios naturais da face. A paciente A foi submetida a múltiplas exéreses e suturas de lesões da face (carcinomas basocelulares) e uma ressecção de lesão do lábio superior (carcinoma epidermóide cornificado) em 1984. No ano seguinte, novas ressecções simples foram necessárias.

Os enxertos de pele são importantes recursos utilizados pelos cirurgiões (Moore, 1954; Woolf, 1959; Martins, 1964; Gleason, 1970; Vaillant, 1979; Wouly, 1980). Lemaitre^{1 7} os indica para reparações nas regiões orbitária, nasal e labial. As regiões doadoras de pele são as protegidas do sol (retroauricular, tronco, face medial dos braços, couro cabeludo e outras). Na paciente A, em 1984, procedeu-se à exérese de um tumor na pálpebra superior, com enxerto de pele total. Posteriormente, em 1985, houve nova exérese de um tumor na asa do nariz e no "philtrum", reparadas ambas com enxertos de pele total. Recomenda-se que a pele enxertada seja maior que a área receptora, a fim de se evitarem retrações indesejáveis^{1 7}.

Deve-se observar ainda que a pele transplantada sofrerá os mesmos efeitos de irradiação UV, se não forem tomadas medidas severas de proteção^{1 7}.

Atualmente, um ano após os últimos procedimentos cirúrgicos e fotoprotetores, a paciente A encontra-se bem e sem lesões cutâneas (Figura 3).

Quanto ao paciente B, não nos foi permitido realizar o tratamento clínico e cirúrgico adequados, pois seus pais recusaram-se a submetê-lo ao tratamento proposto. Por isso, voltamos a salientar a importância do diagnóstico precoce. Caso contrário, a terapêutica torna-se tão agressiva, que os familiares — e a própria criança — têm dificuldade em compreendê-la e acatá-la, e a doença prossegue com sua evolução natural.

Não devemos esquecer que essas crianças necessitam também de suporte psicológico, pois convivem com uma doença grave e de prognóstico sombrio. Sua aparência externa é antiestética e agressiva. Além disso, são obrigadas a inverter seus hábitos de vida para dormirem de dia e estarem em vigília à noite, evitando, com isso, a luz solar e suas conseqüências.

DISCUSSÃO

X.P. é uma doença rara, e seu tratamento ainda não foi preconizado. Os autores, então, sugerem uma abordagem multidisciplinar, empre-

gada com sucesso no Hospital Santa Rita. Revisando a bibliografia e selecionando uma maneira de controlar a doença básica, foram usados o 5-Fluorouracil, retinóide aromático, filtro solar, creme hidratante à base de uréia e cirurgia em casos selecionados. Tanto a literatura quanto os profissionais especializados não referem o uso da radioterapia no X.P.

Concluindo, parece-nos importante despertar o interesse dos profissionais da saúde para essa moléstia, tendo em vista que:

- é uma doença grave;
- é rara e, por isso, pouco lembrada;
- freqüentemente precede uma neoplasia;
- tem caráter hereditário, sendo o aconselhamento genético, portanto, de grande importância;
- não há um tratamento eficaz para a doença básica;
- medidas adequadas e precoces ajudam o seu controle.

SUMMARY

Xeroderma pigmentosum is a rare, serious and hereditary disease. The diagnosis is essentially clinical. So far, there is not a completely efficacious therapy. Based on these facts, the authors review the literature concerning the etiology, etiopathogenesis and pathology of the condition. They report two cases treated in the Hospital Santa Rita of Associação Sulriograndense de Combate ao Câncer emphasizing the clinical and surgical treatment of the disease, and its precancerous and cancerous lesions.

UNITERMS: skin cancer, prevention of skin cancer

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Rodolfo C. Radke, à Dr.^a Ana Piana, ao Dr. Anor Jorge Maciel Fernandes, ao Dr. Carlos Alexandre Blochtein, ao Departamento de Anatomia Patológica e à Disciplina de Genética da

FFFCMPA por sua atenção e colaboração. Agradecem também ao Diretor dessa faculdade, Dr. Heitor Masson Cirne Lima, pelo grande incentivo e estímulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bergsma D. Birth defects compendium. 2nd ed. New York, The National Foundation March of Dimes, 1979; 1088-1089.
2. Bocciarelli G, Biggini C, Capurro S, Gari M, Rava C, Santi PL. Xeroderma pigmentoso: considerazioni su un caso di familiarità. *Minerva Chir.* 1983; 38: 935-938.
3. Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics. 1st ed. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1982; 321-325.
4. Mckusick VA. Mendelian inheritance in man. 6th ed. Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1983; 976-977.
5. Mitra S, Narasimharao KL, Pathak IC. Xeroderma pigmentosa. *J Indian Med Assoc* 1983; 81: 204-205.
6. Robbins JH, Polinski RJ, Moshell AN. Evidence that lack of deoxyribonucleic acid repair causes death of neurons in xeroderma pigmentosum. *Ann Neurol.* 1983; 13: 682-684.
7. Kobayashi M et al. Skin tumors of Xeroderma pigmentosum. *J Dermatol.* 1982; 9: 319-322.
8. Lorette G, Jafar R, Grojean MF, Benatre A. Xeroderma Pigmentosum-like Changes. *Arch Dermatol.* 1983; 119: 873-874.
9. Ndiaye B, Ball MD, Strobel M, Niang I. Xeroderma pigmentosum: première observation sénégalaise. *Dakar Med.* 1983; 28: 167-172.
10. Fischer E, Thielmann HW, Neundörfer B, Rentsch FJ, Edler L, Jung EG. Xeroderma pigmentosum patients from Germany: clinical symptoms and DNA repair characteristics. *Arch Dermatol Res.* 1982; 274: 229-247.
11. Welshimer K, Swift M. Congenital malformations and developmental disabilities in Ataxia-Telangiectasia, fanconi anemia, and xeroderma pigmentosum families. *Am J Hum Genet.* 1982; 34: 781-793.
12. Barthelemy H, Claudy AL, Lauras B, Freycon F. Diagnostic anténatal du Xeroderma pigmentosum. *Arch Fr Pediatr.* 1983; 40: 198.
13. Guillot B, Favier C, Guilhou JJ, Meynadier J. Xeroderma pigmentosum: un cas traité par l'association Bêta-carotène-Cantraxantine et rétinóide aromatique. *Ann Dermatol Venereol.* 1984; 111: 65-67.
14. Meyskens FL, Gilmartin E, Alberts DS et al. Activity of Isotretinoin against squamous cell cancers and preneoplastic lesions. *Cancer Treatment Reports.* 1982; 66: 1315-1319.
15. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologic and Venereologie.* 1st ed. New York: Springer-Verlag, 1984: 352, 353, 1025.
16. Braun-Falco O, Goldschmidt H, Lukacs S. *Dermatologic Radiotherapy.* 1st ed. New York: Springer-Verlag, 1976: 102.
17. Lemaitre A, Romagnolo J, Linker M. La chirurgie dans le traitement du Xeroderma pigmentosum. *Acta Stomatol Belg.* 1983; 80: 121-130.