

Lesões Cutâneas Malignas e Pré-Malignas Pós Transplante Renal: relato de caso e revisão da literatura

Malignant and Premalignant Skin Lesions After Kidney Transplant: case report and literature review

Ana Paula Moura de Almeida¹ Liana Moura de Almeida¹ Karine Portilho Franco² Maria Auxiliadora Peixoto Peçanha³

¹ Médicas Dermatologistas e Professoras da Faculdade de Medicina de Campos, Avenida Doutor Alberto Torres 217, Centro, Campos dos Goytacazes, RJ, CEP 28035-580, Brasil.

² Acadêmica do 12º Período do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Campos/RJ.

³ Profª Titular de Patologia Geral e Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Campos/RJ. Coordenadora do Serviço de Anatomia Patológica e Citopatologia do Hospital Escola Álvaro Alvim. Especialista e Mestre em Anatomia Patológica pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA).

Hospital Escola Álvaro Alvim- Campos dos Goytacazes/RJ

Resumo

Introdução: Em seu papel mediador do organismo com o ambiente, a pele, além da função de barreira, apresenta também mecanismos imunológicos de defesas. Nos transplantados renais, esses mecanismos de proteção estão prejudicados pelo uso de imunossuppressores.

Objetivo: Relatar um caso de múltiplos carcinomas espinocelulares e ceratoses actínicas, além de verrugas vulgares e poroceratose, em uma paciente após 8 anos de transplante renal. **Descrição:** Paciente feminina, 49 anos, branca, fototipo II, moradora de zona rural, transplantada renal há 15 anos, fez uso inicialmente de esquema triplice de imunossupressão com Azatioprina 120mg/dia, Prednisona 20mg/dia e Tacrolimus 5mg/2 vezes ao dia. Aproximadamente 8 anos após o transplante, ocorreu o aparecimento de múltiplas ceratoses actínicas principalmente em membros superiores e face e múltiplos carcinomas espinocelulares em áreas fotoexpostas foram diagnosticados. Como conduta foi agendada crioterapia para tratamento das lesões de ceratoses actínicas, além de retirada cirúrgica de lesões suspeitas de malignidades. **Conclusões:** É de grande importância o exame dermatológico e o acompanhamento periódico em todos os pacientes transplantados renais, permitindo o diagnóstico e o tratamento precoce tanto dos carcinomas cutâneos não melanoma, como das múltiplas lesões pré-malignas existentes.

Summary

In its function of mediator between the organism and the environment, the skin, besides its barrier function, also presents immunological defense mechanisms. In kidney transplants, these protection mechanisms are harmed by the use of immunosuppressives. Objective: Report a case of multiple squamous cell carcinomas and actinic keratoses, besides common warts and porokeratosis, in a eight year kidney transplanted patient. **Description:** Female patient, 49 years old, white, skin type II, countryside resident, kidney transplanted 15 years ago, presents multiples actinic keratosis especially in upper limbs and in the face. The patient initially used triple regimen of immunosuppression with Azathioprine 120mg/day, Prednisone 20mg/day and Tacrolimus 5mg/twice a day. Approximately eight years after the transplant, multiple actinic keratosis appeared and there were diagnosed multiple carcinomas in photo-exposed areas. As a treatment conduct, it was scheduled a cryotherapy in order to treat the actinic keratosis, besides surgical removal of suspicious malignant lesions. **Conclusions:** It is extremely important the dermatological exam and the periodic monitoring in all the kidney transplanted patients, which allows the early diagnostic and treatment not only of nonmelanoma skin carcinomas, but also of multiple pre-malignant existing lesions.

Descritores: Carcinoma de Células Escamosas, Imunossupressão, Transplante de Rim.

Autor para correspondência: Karine Portilho Franco Rua 1º de Maio 79– Bairro Centro, CEP: 28035-145 Campos dos Goytacazes-RJ. Tel: (22) 99925-3612 - E-mail: karinepfranco@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A sobrevida de pacientes transplantados tem aumentado substancialmente nas últimas décadas, como resultado de melhores regimes imunossupressores, maior número de centros de transplantes e melhora no sistema distribuição de órgãos. Contudo a expectativa dos portadores dos transplantes renais praticamente dobrou, aumentando o tempo de exposição destes pacientes aos imunossupressores.¹

De um modo especial, muitos autores vêm estudando as manifestações de doenças dermatológicas que surgem após o transplante, como infecções graves, infecções oportunistas, lesões pré-neoplásicas e neoplásicas.⁸

A pele é um elemento ativo do sistema imune, e isso nós podemos observar por semelhanças moleculares, funcionais e anatômicas com as células epiteliais do timo, um órgão sabidamente imunológico. É responsável pela produção, nos queratinócitos, de substâncias semelhantes aos fatores tímicos responsáveis pela maturação de linfócitos T que, juntamente com a célula de Langerhans (CL), perpetua a resposta imune.¹⁰

Nos pacientes com transplante renal, o tratamento com imunossupressor mais a radiação ultravioleta acarreta deficiência na resposta imune. Estes pacientes apresentam diminuição numérica dos subtipos linfocitários (CD4 e CD8) e de linfócitos que expressam o receptor interleucina 2 na pele normal protegida e exposta ao sol, antes mesmo de apresentarem complicações neoplásicas cutâneas. Essas alterações acentuam-se com o uso prolongado de imunossupressores. As CL estão diminuídas nesses doentes e assim, há menor expressão de MHC-II comprometendo a competência imunológica local e favorecendo ao aparecimento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas.³

Os tumores cutâneos não-melanoma contêm mutações em genes supressores tumorais, como o p53, relacionadas com a exposição à radiação ultravioleta (UV), principal fator de risco destas neoplasias na população em geral. Para além das lesões fotoinduzidas prévia e posteriormente ao transplante, outros fatores também podem contribuir para a patogênese do cancro cutâneo não-melanoma nestes doentes, tais como a redução da imunovigilância, fatores imunogenéticos (haplotipo HLA, *mismatching* dador-receptor), efeitos particulares dos fármacos imunossupressores (azatioprina com efeito carcinogênico direto, indução da produção de TGF-beta pela ciclosporina) e o possível papel da infecção pelo HPV.⁶

As neoplasias malignas estão entre as mais importantes complicações no pós-transplante renal.¹⁴ O carcinoma espinocelular (CEC) e o basocelular (CBC) são as neoplasias mais frequentes em transplantados, correspondendo a 95% do total de tumores que se observam nestes doentes.²⁰ Lesões pré-malignas, como as queratoses actínicas são também até 250 vezes mais frequentes em transplantados e, à semelhança das

neoplasias antes referidas, ocorrem maioritariamente nas áreas expostas à luz solar.¹⁷

O CBC é a neoplasia maligna cutânea mais frequente na população em geral, e corresponde a 70-80% desses tumores. A proporção de ocorrência é de quatro a cinco CBCs para cada CEC.¹¹

O carcinoma espinocelular é a neoplasia mais frequente nos pacientes transplantados, cerca de 40 a 250 vezes maior do que a população geral. Penn Hartevelt *et al* (1990) referem que o carcinoma basocelular pode ser mais frequente que o carcinoma espinocelular nos primeiros anos que se segue ao transplante. A sua incidência é descrita como 10 vezes maior que a da população geral. Com o decorrer do tempo pós-transplante a relação carcinoma basocelular/espinocelular inverte-se nesse grupo de doentes.³

Dado o significativo número de câncer cutâneo não melanoma nas populações de doentes transplantados, não deve ser desprezado a importante morbidade associada a estes diagnósticos bem como o elevado consumo de recursos que a sua abordagem implica.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 49 anos, do lar, solteira, branca, fototipo II, natural de Pingo D'Água/ São Francisco de Itabapoana, compareceu ao serviço de dermatologia para acompanhamento e tratamento de múltiplas ceratoses actínicas em face, dorso das mãos e em membros superiores (Figura 1). Relata que há 15 anos foi submetida



Figura 1- Ceratoses actínicas no dorso das mãos: pápulas ceratóticas de base eritematosa.

à transplante renal do tipo haplo idêntico, tendo como doença de base Glomerulonefrite Crônica. No pós transplante, inicialmente, fez uso de esquema triplice de imunossupressão com Azatioprina 120mg/dia, Prednisona 20mg/dia e Tacrolimus 5mg/2 vezes ao dia. Refere que no decorrer dos anos, as doses foram sendo

ajustadas e no atual momento faz uso de Azatioprina 50mg 2 vezes/dia e Prednisona 5mg/dia. Relata que 8 anos após o transplante, em 2007, foi diagnosticado um carcinoma espinocelular bem diferenciado na pálpebra inferior direita. Ao passar dos anos, foram diagnosticados mais 4 carcinomas espinocelulares nas seguintes localizações: região malar esquerda (Figura 2), membro superior esquerdo (Figura 3), ombro direito e na

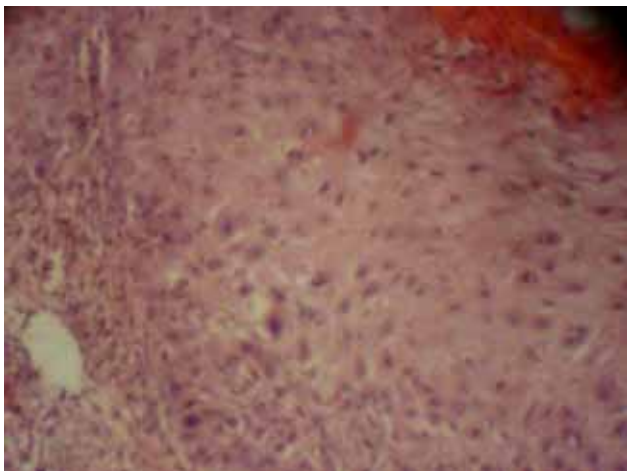


Figura 2 - No aumento de 10x: proliferação de células escamosas atípicas, restrita à epiderme. Não há invasão, além da membrana basal.

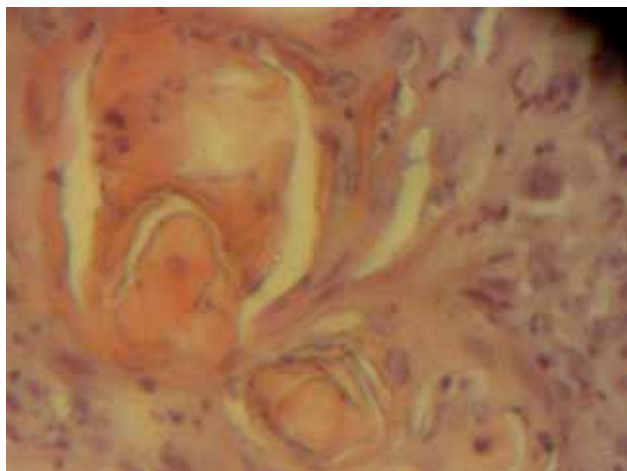


Figura 3 - No aumento de 10x: ninho de células neoplásicas atípicas, com ceratinização (pérola córnea).

panturrilha esquerda em 2009, 2010, 2011 e 2013, respectivamente. Relata aparecimento de verrugas vulgares em região supra-clavicular direita e dorso de mão em 2009 e 2010, respectivamente, além de uma lesão de poroceratose em membro inferior direito (Figura 4). Nega história prévia ou familiar de câncer de pele ou outras comorbidades. Como conduta foi encaminhada para o ambulatório de crioterapia para tratamento das lesões de ceratoses actínicas encontradas ao exame clínico dermatológico, apresentando até a presente data controle das lesões.



Figura 4 - Poroceratose: placa eritematosa de bordas elevadas e bem delimitadas localizada na perna.

DISCUSSÃO

O número de doentes transplantados tem aumentado progressivamente todos os anos, assim como a sobrevivência dos rins transplantados. Estes resultados são conseqüência de avanços na terapêutica imunossupressora e esta, juntamente com a exposição à radiação solar, é um dos fatores de risco para a ocorrência de neoplasia cutânea.²⁰

O risco para o CBC é de 10 a 16 vezes maior em transplantados quando comparado com a população não transplantada. Conclui-se que o risco de CBC aumenta linearmente, enquanto o risco de CEC aumenta exponencialmente. A relação CEC/CBC é de 3:1 (sendo inverso na população não transplantada).⁹

O carcinoma espinocelular nos doentes transplantados renais diferencia-se do habitual por incidir em pacientes mais jovens. Geralmente as lesões são múltiplas, tem comportamento mais agressivo, com recidivas frequentes após transplante, recorrências locais e maiores riscos de metástases.⁵ No nosso relato de caso, a paciente apresentou após o transplante renal um total de 5 carcinomas espinocelulares

A paciente apresentada neste relato de caso possui tipo de pele II, ou seja, pele clara que eventualmente bronzeia e sempre queima. Os transplantados com tipos de pele I-IV estão em risco elevado de CEC, sendo que o risco é de 65 a 250 vezes maior quando comparado com a população não transplantada.⁴

O carcinoma basocelular e espinocelulares, ocorre em média oito a dez anos após o transplante nas áreas expostas à radiação solar.¹⁹ Em concordância com esse autor, o primeiro CEC da paciente foi diagnosticado oito anos após o transplante, na pálpebra inferior direita.

A idade avançada é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer cutâneo em pacientes transplantados.¹³ Existem outros fatores de risco identificados em outras séries, como por exemplo, sexo masculino, idade mais jovem no momento do transplante e o uso de terapêutica tripla na imunossupressão.² A paciente do atual estudo é do sexo feminino, a idade no momento do transplante era de 34 anos e fez uso de esquema triplice inicialmente de imunossupressores.

As áreas fotoexpostas dos doentes transplantados com neoplasias cutâneas têm, frequentemente, dano actínico com o potencial de desenvolver tumores múltiplos e mais agressivos.¹⁸ Cerca de 38% dos transplantados renais apresentam ceratoses actínicas após cinco anos de imunossupressão.³ Em concordância com esses autores, a presença de múltiplas ceratoses actínicas nas áreas fotoexpostas esteve presente no caso apresentado.

Lima AM, *et al* (2013) avaliaram a frequência das dermatoses em 53 pacientes transplantados renais atendidos regularmente nos serviços de referência em Nefrologia do Distrito Federal, no período de 1º de março de 2009 a 30 de junho de 2010. Os principais grupos de dermatoses observados em pacientes transplantados renais foram as dermatoses fúngicas (43,4%), seguidos das dermatoviroses (39,6%), sendo que as verrugas virais ocorreram em 26,4% dos casos. A paciente do nosso relato apresentou duas verrugas vulgares, uma em região supra clavicular direita e outra em dorso de mão em 2009 e 2010 respectivamente após o transplante.

Após o transplante renal várias drogas imunossupressoras são administradas para evitar a

rejeição aguda por mecanismos imunes do hospedeiro ao órgão transplantado.¹²

Os protocolos usados da década de 70 incluíam a prednisona e a azatioprina. A ciclosporina foi introduzida em 1979 e nos anos 90 o micofenolato mofetil e o tacrolimus foram incorporados nos protocolos de imunossupressão para transplantes.³ A Azatioprina sensibiliza a pele à radiação ultravioleta A, aumentando a fotossensibilidade e a fotocarcinogênese, mas é cada vez menos utilizada no tratamento destes doentes.¹⁶ A paciente do relato fez uso de Azatioprina 120mg/dia, Prednisona 20mg/dia e Tacrolimus 5mg/2 vezes ao dia inicialmente após o transplante.

CONCLUSÃO

É de grande importância o exame dermatológico e o acompanhamento periódico em todos os pacientes transplantados renais, permitindo o diagnóstico e o tratamento precoce tanto dos carcinomas cutâneos não melanoma, como das múltiplas lesões pré-malignas existente. Além da utilização diária de filtros solares, vestuário adequado, também podem ser equacionadas estratégias complementares, tais como a diminuição ou modificação da terapêutica imuno-supressora, iniciar terapêutica profilática com Acitretin ou Capecitabina ou utilização a título preventivo de inibi-dores mTOR pelo seu efeito anti--tumoral/anti-proliferativo afim de diminuir a ocorrência dessas lesões cutâneas malignas e pré malignas.

Referência Bibliográfica

1. Berg D, Otley CC. Skin câncer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J.Am.Acad.Dermatol.*2002; 47:1-7.
2. Borges-Costa J, et al. Cancro cutâneo em doentes com transplante renal, *Acta Med Port* 2013 Mar-Apr;26(2):123-126.
3. Carneiro RV. Uso de acetretina para prevenção e tratamento de câncer de pele em transplante renal: avaliação clínica, histológica e imuno-histoquímica. [Tese de Mestrado]. Faculdade De Medicina da Universidade de São Paulo, 2003.
4. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003; 348:1681-91.
5. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Disant F, Dureau G, Finaz de Villaine J, et al. Aggressive squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 1995; 27:1767-8.
6. Fernandes S, Carrelha A S, Pinto G M, Nolasco F, Barroso E, Cardoso J. **Patologia Dermatológica em Doentes Transplantados Hepáticos e Renais Referenciados à Consulta de Dermatologia e Venereologia.** *Acta Med Port* 2013 Sep-Oct;26(5):555-563.
7. Hartevelt MM et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Wetherlands. *Transplantation* 1990; 49:506-9.
8. Issa CMBM. Manifestações cutâneas em receptores de transplante renal: estudo dos casos do Hospital das Clinicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. [Tese de Mestrado]. Campinas: Faculdade de Ciências Medicas da Universidade Estadual de Campinas; 1995.
9. Lima AM, Rocha SP, Reis Filho EGM, Eid DRM, Reis CMS. Estudo das dermatoses em pacientes transplantados renais. *An Bras Dermatol.*2013;88(3):365-72.
10. Mameri ACA, Delmaestro D, BouHabib JC. Manifestações cutâneas em transplantados renais- um estudo prospectivo. *An Bras Dermatol.* 1989; 64:165-70.

11. Mantese SAO, Berbert ALCV, Gomides MDA, Rocha A. Carcinoma basocelular Análise de 300 casos observados em Uberlândia - MG. *An Bras Dermatol.* 2006;81:136-42.
12. Mattos AM, Olyaei AJ, Bennet WM. Pharmacology of immunosuppressive medications used in renal diseases and transplantation. *AM.J.Kidney Dis.* 1996; 2815:631-67.
13. Navarro MD, López-Andréu M, Rodríguez-Benot ML, Agüera ML, Del Castillo D, Aljama P. Cancer incidence and survival in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2008; 40:2936-40.
14. Paula FJ, Ianhez LE. Tumores malignos no pós-transplante renal. *J Brás Nefrol.* 1999; 21(4): 161-166.
15. Penn I. Malignancies that occur in organ allograft recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 1998a; 3:73-3.
16. Perret CM, Walker SL, O' Donovan P, Warwick J, Harwood CA, Karran P, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol.* 2008; 47:198-204.
17. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratosis. *Eur J Dermatol.* 2006; 16:599-606.
18. Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors and management. *Dermatol Surg.* 2012; 38:1622-30.
19. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin Cancer in Organ Transplant Recipients – Where Do We Stand Today? *Am J Transplant.* 2008; 8:2192-8.
20. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management. Part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:253- 61.



FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS

© (22) 2101-2929 www.fmc.br