

Xeroderma pigmentoso: uma revisão de literatura

Xeroderma Pigmentosum: a literature review

Rafael Correia Naletto^{*}
Alessandra Valero Gerab^{*}
Isabela Silva de Carvalho^{*}
Amanda Bertazzoli Diogo^{**}

RESUMO:

OBJETIVOS: Essa revisão teve por objetivo agrupar estudos referentes ao xeroderma pigmentoso, apresentando seus meios de diagnóstico e as estratégias terapêuticas atuais. **MÉTODOS:** Foi realizada uma pesquisa nas bases de PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVSALUD) utilizando os descritores: "XERODERMA PIGMENTOSUM", "XERODERMA PIGMENTOSO", "DNA REPAIR", "SKIN CANCER", "PHOTOSENSITIVITY", "NEOPLASIAS CUTÂNEAS" e "FOTOSENSIBILIDADE" nos últimos 10 anos, sendo feita análise e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Ao final foram selecionados 8 artigos. **DISCUSSÃO:** Xeroderma Pigmentoso é uma doença autossômica recessiva, sendo de caráter hereditário e que aumenta a prevalência de neoplasias cutâneas e é subdividido em 7 grupos em cujo erro está na proteína NER (Nucleotide Excision Repair) e 1 grupo com defeito na DNA polimerase. Baseado na intensidade e tipo da luz UV e na mutação apresentada o quadro clínico pode variar, sendo mais brando ou mais agressivo, podendo cometer apenas pele, sistema nervoso ou mais de um sistema, causando, também, tumores internos. O diagnóstico é clínico, mas exames moleculares para avaliar a síntese de DNA em células expostas ao sol e análises complementares podem ser feitas para melhor definição da alteração. Em se tratando de estratégias terapêuticas, atualmente o mais utilizado é a privação de luz solar desde a infância, enquanto outras formas de manejo ainda são estudadas. **CONCLUSÕES:** Conclui-se que o Xeroderma Pigmentoso é uma doença de difícil controle, diagnóstico e manejo, sendo necessários mais estudos a cerca do tema e acesso universal a métodos diagnósticos precocemente, possibilitando uma profilaxia adequada a fim de evitar complicações futuras pela doença.

Palavras chaves: Xeroderma pigmentosum; Xeroderma pigmentoso; DNA repair; Skin cancer; Photosensitivity; Neoplasias cutâneas; Fotosensibilidade.

ABSTRACT:

OBJECTIVES: This review aimed to group studies related to xeroderma pigmentosum, presenting its means of diagnosis and current therapeutic strategies. **METHODS:** A search was carried out in the PubMed and Virtual Health Library (BVSALUD) databases using the descriptors: "XERODERMA PIGMENTOSUM", "XERODERMA PIGMENTOSO", "DNA REPAIR", "SKIN CANCER", "PHOTOSENSITIVITY", "CUTANEOUS NEOPLASMS" and "PHOTOSENSIBILITY" in the last 10 years, with an analysis and application of the inclusion and exclusion criteria. In the end, 8 articles were selected. **DISCUSSION:** Xeroderma Pigmentosum is an autosomal recessive disease, with a hereditary character, which increases the prevalence of skin neoplasms and is subdivided into 7 groups whose error is in the NER protein (Nucleotide Excision Repair) and 1 group with a defect in DNA polymerase. Based on the intensity and type of UV light and on the mutation presented, the clinical picture can vary, being milder or more aggressive, affecting only the skin, nervous system or more than one system, also causing internal tumors. Diagnosis is clinical, but molecular tests to assess DNA synthesis in sun-exposed cells and complementary analyzes can be done to better define the alteration. When it comes to therapeutic strategies, currently the most used is the deprivation of sunlight since childhood, while other forms

^{*}Discente do curso de medicina do Centro Universitário São Camilo; Email: raconaletto@gmail.com

^{*}Discente do curso de medicina do Centro Universitário São Camilo; Email: alegerab@gmail.com

^{*}Discente do curso de medicina do Centro Universitário São Camilo; Email: isabelascarvalhom@gmail.com

^{**}Docente do curso de medicina do Centro Universitário São Camilo; Email: amanda.diogo@prof.saocamilo-sp.br

of management are still being studied. **CONCLUSIONS:** It is concluded that Xeroderma Pigmentosum is a disease that is difficult to control, diagnose and manage, requiring further studies on the subject and universal access to early diagnostic methods, enabling adequate prophylaxis in order to avoid future complications caused by the disease.

Keywords: Xeroderma pigmentosum; Xeroderma pigmentoso; DNA repair; Skin cancer; Photosensitivity; Neoplasias cutâneas; Fotossensibilidade.

INTRODUÇÃO:

Essa revisão objetivou agrupar estudos referentes ao Xeroderma Pigmentoso, apresentando seus meios de diagnóstico e as estratégias terapêuticas atuais.

É uma doença autossômica recessiva, de caráter hereditário, sendo mais comum em populações com consanguinidade e que se manifesta por maior sensibilidade à radiação ultravioleta devido a erro na reparação do DNA, aumentando a incidência de neoplasias cutâneas, mas também com manifestações em diversos órgãos e sistemas.

Para contextualização atualmente são conhecidas 3 intensidades de radiação UV: UVA é a menos danosa e que mais atravessa a camada de ozônio (95%), apresentando espectro de 320-400 nm e levando à produção de espécies reativas de oxigênio e oxidação de bases nitrogenadas do DNA; UVB é de intensidade intermediária, atravessando a camada de ozônio em apenas 5% e causando dano por produzir CPDs, 6-4PPs e isômeros de Dewar, apresentando espectro de 290-320 nm; UVC é a mais danosa, porém é completamente barrada pela camada de ozônio.

Essa doença apresenta 8 subtipos, A-G e V (baseado no local da mutação), sendo diferenciada pelo quadro clínico e o tipo de mutação genética envolvida, apresentando diferentes gravidades. Homens e mulheres apresentam incidências semelhantes, mas a população negra é discretamente menos acometida.

O diagnóstico é clínico, porém para maior especificidade da mutação em questão podem ser feitos exames de DNA.

O tratamento mais indicado é a restrição severa à radiação UV desde a infância, porém estão sendo estudados algumas terapias medicamentosas.

METODOLOGIA:

Foi realizada uma pesquisa nas bases de PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVSALUD) utilizando os descritores: "XERODERMA PIGMENTOSUM", "XERODERMA PIGMENTOSO", "DNA REPAIR", "SKIN CANCER", "PHOTOSENSITIVITY", "NEOPLASIAS CUTÂNEAS" de "FOTOSENSIBILIDADE" nos últimos 10 anos, sendo feita análise e seleção com os critérios de inclusão: artigos em português/inglês, amostra em humanos, série de casos, revisões, estudos Coorte e transversais; e critérios de exclusão: artigos que não contemplassem o tema, amostra animal, artigos sem versão em inglês, relatos de caso e estudos anteriores à 2011. Ao final, foram obtidos 8 artigos para serem estudados.

RESULTADOS:

Título	Ano e desenho do estudo	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Xeroderma Pigmentosum: Diagnostic procedure, interdisciplinar,	2014 Revisão				

patient care and novel therapeutic approaches				
Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines	2017 Estudo transversal	Estabelece r diretrizes de prática clínica.	Foram divididos em 3 grupos: XP com alterações cutâneas (45% - sendo que 90% são XP-D, XP-E, XP-F, XP-C e 75%XP-G e XP-V), XP com alterações neurológicas (55% - XP-A e XP-D e alguns XP-G) e XP/CS complex que tem alterações cutâneas junto com a síndrome de Cockayne (são extremamente raros, sendo achado apenas 3 pacientes com, sendo 2 com XP-D e 1 com XP-G)	XP envolve uma fotossensibilização inerente que ocorre por conta de uma deficiência em reparar os efeitos causados pelos raios UV no DNA. As alterações cutâneas envolvem sardas e discromatoses progressivas, além de tumores malignos de pele quando os pacientes não se protegem do sol. Em pacientes japoneses, na sua maioria, tem alterações neurológicas centrais e periféricas, como retardo psicomotor.
Novel therapeutic approaches to xeroderma pigmentosum	2019 Revisão			XP apresenta diferentes fenótipos, intimamente ligados à sua biologia molecular, mas também sob influência de diversos fatores como o tipo de mutação e função remanescente das proteínas, entre outros. Atualmente a principal estratégia do manejo visa

evitar cânceres de pele através da proteção desta com uso de fotoprotetor, mangas compridas e filtros UV em janelas, bem como consultas com dermatologista e oftalmologista frequentes. As pesquisas de novas terapias focaram em 4 estratégias: aliviar o defeito do reparo do DNA com enzimas tópicas ou transferência genética, parar a leitura dos códons quando presente mutação no stop códon, antioxidantes para alívio do estresse oxidativo e agentes orais, tópicos e injetáveis para tratar cânceres de pele não-melanoma e melanoma. As possíveis novas estratégias são: acetohexamide ou glimepiride (sulfonilureias), nicotinamida e restrição calórica.

Clinical and molecular epidemiological study of xeroderma pigmentosum in China: A case	2017 Estudo de Coorte	Foram selecionados os pacientes do Department of	Os pacientes dos grupos A, D, F e G tiveram reações de queimaduras de sol com persistente eritema com intensa ou não	As sardas identificadas nos pacientes com XP são mais escuras, irregulares e difusas. Pacientes com XP-A, XP-D,
--	--------------------------	--	--	---

series of 19 patients.	<p>Dermatology Peking University First Hospital, a partir dos seguintes sintomas neurológicos (anormalidades neurológicas, microcefalia) e dermatológicos, do tipo XP-A até XP-G e XP-V, história clínica, avaliação dermatológica, exames laboratoriais de sangue ou líquido amniótico (em duas mulheres grávidas) para avaliação do genoma usando TIANamp blood DNA mini kit.</p>	<p>exposição solar, diferentemente dos tipos C e V que tiveram uma pigmentação anormal, semelhante a sardas nos locais que foram expostos ao sol. Sendo que sardas foram desenvolvidas em todos os pacientes, eventualmente (se usasse protetor solar, tinha mais tardiamente do que se não utilizasse), com início da pigmentação em média de 13.5-/+20.2 meses. Pacientes do tipo XP-A tiveram reações cutâneas (além das citadas, foram identificados 4 pacientes com carcinoma basocelular aos 11 anos, melanoma aos 25 e CEC aos 21) e neurológicas (diminuição profunda do reflexo dos tendões, microcefalia, marcha anormal, deficiência cognitiva, perda auditiva neurossensorial) similares, mesmo tendo diferentes mutações de XPA.</p>	<p>XP-F e XP-G tiveram reações mais agudas de queimaduras solares do que os pacientes com XP-C e XP-V, estando de acordo com os outros estudos publicados. Isso se deve ao fato de que as células XP-C e XP-E são defeituosas em reparar o genoma global. Porém, nos XP-A, XP-B, XP-D, XP-F e XP-G também não estão funcionando na proteção contra a ação da irradiação ultravioleta. Grupos A, B, D, F e G estão associados a sintomas neurológicos. Pacientes XP-C são mais comuns na China e nos Estados Unidos, já no Japão, tem mais XP-A, por conta da maior quantidade de pessoas carregando a mutação (1% da população).</p>
------------------------	---	---	--

Foram separados em 6 grupos: XP-A (9 pacientes), XP-C (4 pacientes), XP-D (1 paciente), XP-F (1 paciente), XP-G (2 pacientes), XP-V (2 pacientes)

Xeroderma pigmentosum - facts and perspective	2018 Revisão	pacientes com XP tem 10.000x mais chance de ter um carcinoma basocelular e CEC e 2.000x de ter um melanoma, além de ser mais comum de encontrar conjuntivites, cataratas e pterígios. Uma mutação desse gene gera manifestações de diferentes tipos de fenótipos. Essas mutações foram diagnosticadas e confirmadas através de testes de DNA (pega células sanguíneas ou biópsia de pele e depois irradia com os raios UV depois é comparada com as	O diagnóstico é feito através de alguns exames de análise de DNA, no qual ajuda a prevenir precocemente tumores malignos de pele ao iniciar o tratamento e a proteção contra os raios UV. É utilizado o HCR (host cell reactivation) no qual é possível identificar qual proteína tem a mutação, pois é ampliado todo o exógeno e íntron, através do método Sanger, e para isso é utilizada a célula sanguínea e fibroblasto. Em conclusão, células de pacientes com
---	-----------------	---	--

células normais do paciente), e deve ser feita o mais precoce possível para iniciar a proteção contra os raios UV.

XP normalmente tem um cariótipo normal sem um grande defeito cromossomal. Não existe um tratamento tão efetivo, por isso é necessário um diagnóstico precoce para proteção contra raios UV e exames regulares com dermatologistas para verificação de lesões pré-malignas. É possível utilizar isotretinoína para reduzir a quantidade de células cancerígenas, porém traz muito efeito colateral (hiperlipidemia, teratogênico, calcificação dos tendões) e só deve ser utilizado em pacientes com uma certa quantidade de células cancerígenas. Além disso, existem cremes com enzimas de reparação estão se mostrando eficazes como um profilático para lesões malignas. Mostrando que terapia de checkpoints inibitórios estão se mostrando eficazes

		contra todos os tipos de canceres.
Understanding photodermatoses associated with defective DNA repair: Syndromes with cancer predisposition	2016 Serie de casos	XP é uma doença hereditária e recessiva, com maior incidência em populações com alto grau de relações consanguíneas, apresentando 8 conhecidos grupos A-G e V, com diferentes locais de mutação. Homens e mulheres apresentam incidências semelhantes, sendo a população negra discretamente menos acometida. O quadro clínico clássico engloba anormalidades cutâneas e oculares, normalmente em áreas expostas ao sol, com variações de acordo com a variante. A frequência dos achados neurológicos varia com os subgrupos, sendo mais comum no D e com gravidades diferentes. Outras alterações englobam mucosas, tumores orais, cânceres de pele melanoma e não-melanoma, tumores internos

				(cérebro, cólon, pulmões e sangue - leucemia). O diagnóstico é clínico, mas exames moleculares para avaliar a síntese de DNA em células expostas ao sol e análises complementares podem ser feitas para melhor definição da alteração. O manejo atual é por meio de restrição severa aos raios UV desde a infância - algumas técnicas terapêuticas mostraram benefício: endonuclease V T4 tópica, isotretinoína oral associada ou não a quimioterapia e radiação.
The key role of UVA-light induced oxidative stress in human Xeroderma Pigmentosum Variant cells	2019	1 paciente	As células XP-V são mais sensíveis a luz UVA do que as células com níveis normais de DNA polimerase, possuem reparo de lesão de DNA mais lento e os danos de DNA induzidos por UVA resultam em paralisação da replicação.	Este trabalho mostrou os efeitos deletérios da luz UVA em células XP-V. O dano do DNA induzido por UVA esta relacionado ao estresse oxidativo nessas células.
Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan:	2019 Revisão		A frequência de XP- a é o mais alto, o carcinoma basocelular é o	

Lessons From
Two Clinical
Surveys and
Measures for
Patient Care

mais frequente, seguido pelo de células escamosas e o melanoma, a frequência de CA de pele diminuiu nos últimos 20 anos e idade do início do desenvolvimento do CA aumentou. A incidência de melanoma se assemelha ao CEC em XP-V enquanto no XP-A CEC é maior. Em relação aos sintomas neurológicos XP-A tem < capacidade de reparo de DNA manifesta os sintomas mais graves como atraso do desenvolvimento, perda auditiva, atrofia do cérebro, tronco cerebral e cerebelo e morrem por volta de 20 anos, contudo a expectativa de vida atualmente é maior. Os mecanismos não são inteiramente conhecidos, mas estudos indicam que o comprometimento da mitofagia é causa das manifestações neurológicas. Pode ter manifestações oculares como conjuntivite, cicatrização

córnea, ectópico e pigmentação da conjuntiva e catarata. Em relação aos sintomas cutâneos pode-se citar reações severas e exageradas de queimaduras de sol mesmo com exposição solar mínima (associada a eritema, inchaço, bolhas), pequenas maculas semelhantes a sardas em áreas de exposição solar, xerose em área fotoexposta e tumores de pele podem ocorrer em idades de 30 a 60 anos mais jovens, fotoenvelhecimento o desproporcional a idade.

DISCUSSÃO:

Xeroderma Pigmentoso é uma doença autossômica recessiva, sendo de caráter hereditário e que aumenta a prevalência de neoplasias cutâneas e é subdividido em 7 grupos em cujo erro está na proteína NER (Nucleotide Excision Repair), conhecidos como XPA-XPG, e 1 grupo com defeito na DNA polimerase ou XPV, envolvendo uma fotossensibilização inerente por conta da deficiência em reparar os efeitos causados pelos raios UV no DNA (1).

A NER é dividida em 2 grupos: GG-NER (global genome nucleotide excision repair), capaz de reparar globalmente lesões no genoma, e TC-NER (transcription-coupled nucleotide excision repair), que repara apenas lesões em genes ativamente transcritos (2). Baseado na intensidade e tipo da luz UV e na mutação apresentada o quadro clínico pode variar, sendo mais brando ou mais agressivo.

Quando acomete apenas a pele se manifesta por sensibilidade aguda ao sol, discromatoses progressivas, poiquilodermia, fotoenvelhecimento desproporcional à idade e aumento do risco de neoplasias cutâneas (mais comum nos subtipos XP-D, XP-E, XP-F e XP-C), sistema nervoso com diminuição profunda de reflexos, deficiência cognitiva e perda auditiva (mais comum nos subtipos XP-A e XP-D) ou mais de um sistema, causando, também, tumores internos em cérebro, cólon, pulmão e sangue – leucemias. Ademais, também possuem alterações nos tecidos oculares expostos aos raios de sol, dentre elas podemos citar a conjuntivite, neovascularização da córnea, ectrópio, pigmentação da conjuntiva e catarata (3).

Também é conhecido quadro clínico cujas alterações cutâneas são acompanhadas da Síndrome de Cockayne onde ocorre crescimento reduzido, observado desde a vida intrauterina, microcefalia, anormalidades neurológicas (desde o nascimento), perda auditiva neurossensorial, catarata (aparecimento nos primeiros 3 anos), anomalias estruturais congênitas do olho, retinopatia pigmentosa, fotossensibilidade cutânea, cáries dentárias e vida média de 12-13 anos (pode chegar aos 20 anos), sendo extremamente raro (1,2).

Em relação à maior chance de lesões malignas e pré-malignas, um estudo chinês que analisou a epidemiologia clínico-molecular do XP identificou, em pacientes com o tipo XP-A, 4 carcinomas basocelulares aos 11 anos de idade, melanoma aos 24 e CEC aos 21 anos (4).

O diagnóstico é clínico, mas exames moleculares, como o HCR (“host cell reactivation”) em que se amplia os éxons e íntrons através do método Sanger em células sanguíneas e fibroblastos (5), avaliam a síntese de DNA em células expostas ao sol e análises complementares podem ser feitas para melhor definição da alteração (6). Devendo ocorrer uma abordagem multidisciplinar de especialidades como dermatologia, oftalmologia e neurologia (5).

É de suma importância focar na identificação das mutações do XP, uma vez que permite estabelecer as correlações mais certas entre o genótipo e fenótipo, cursando com melhor avaliação do prognóstico e curso da doença (7).

Em relação aos diagnósticos diferenciais podemos destacar as sardas, contudo, não há nenhum sintoma mais grave de fotossensibilidade, e a discromatose simétrica hereditária, que difere do XP pela presença de discromatose tanto no dorso das mãos quanto dorso dos pés e também pela protoporfiria eritropoiética, na qual o diagnóstico definitivo é feito por meio do gene responsável pela doença (1).

Em se tratando de estratégias terapêuticas, atualmente o mais utilizado é a privação severa de luz solar desde a infância, através do uso de roupas, protetores solares, chapéus e óculos de sol, bem como protetores em janelas, além de consultas regulares com dermatologistas para verificação de lesões pré-malignas e tratamento destas quando necessário (2,6) e com oftalmologistas para prevenção de dano ocular (2). Por isso é necessário o diagnóstico precoce evitando as complicações dessa doença (5), no qual foi verificado que ao utilizar proteção solar, as lesões cutâneas são desenvolvidas mais tardiamente (4).

No entanto, outras formas de manejo ainda são estudadas, tendo sido observado benefícios com o uso de endonuclease V T4 tópica (observou-se redução de CBC e queratose actínica em pacientes em uso dessa droga por medicamento de via lipossomal), isotretinoína oral associada ou não a quimioterapia (mostrou-se benéfica em pacientes com CEC não ressecável e como protetor de cânceres de pele), radioterapia (para tratamento de CEC, mas 1 estudo em indivíduo de 7 anos evidenciou menor ocorrência de cânceres na região irradiada), acetoexamida ou glimepiride (sulfonilureias que aumentam a resistência aos raios UV, reduzindo danos no subtipo XPA, aumentando o clearance de CPD através da degradação de MUTYH – glicosilase de DNA envolvida na via de reparo das bases nitrogenadas) (2,6).

Um estudo em modelo animal demonstrou que a restrição calórica de 30% triplicou sua expectativa de vida e o mecanismo atribuído a isso ainda não foi delineado, mas acredita-se que tenha relação com o aumento da resistência ao estresse induzido pelo dano no DNA (2).

A análise do dano ao DNA provocado pelos raios UVA e as consequências para as células XP-V foi realizada em um estudo, evidenciando que o uso de antioxidantes é protetivo contra os efeitos dessa exposição (8).

Além disso, como o XP é uma doença hereditária, se faz necessário o aconselhamento genético de todos os pacientes (1), e o conhecimento exato sobre a mutação em questão pode ser relevante futuramente, possibilitando a busca de uma terapia individualizada para cada caso (7).

CONCLUSÃO:

Conclui-se que o Xeroderma Pigmentoso é uma doença de difícil controle, diagnóstico e manejo, sendo necessários mais estudos acerca do tema e acesso universal a métodos diagnósticos

precocemente, possibilitando uma profilaxia adequada a fim de evitar complicações futuras pela doença.

REFERÊNCIAS:

1. Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C. Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *J Dermatol.* 2017;44(10).
2. Weon JL, Glass DA. Novel therapeutic approaches to xeroderma pigmentosum. Vol. 181, *British Journal of Dermatology.* 2019.
3. Nishigori C, Nakano E, Masaki T, Ono R, Takeuchi S, Tsujimoto M, et al. Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care. Vol. 95, *Photochemistry and Photobiology.* 2019.
4. Zhou EY, Wang H, Lin Z, Xu G, Ma Z, Zhao J, et al. Clinical and molecular epidemiological study of xeroderma pigmentosum in China: A case series of 19 patients. *J Dermatol.* 2017;44(1).
5. Lehmann J, Seebode C, Martens MC, Emmert S. Xeroderma pigmentosum - Facts and perspectives. Vol. 38, *Anticancer Research.* 2018.
6. Giordano CN, Yew YW, Spivak G, Lim HW. Understanding photodermatoses associated with defective DNA repair: Syndromes with cancer predisposition. Vol. 75, *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2016.
7. Lehmann J, Schubert S, Emmert S. Xeroderma pigmentosum: Diagnostic procedures, interdisciplinary patient care, and novel therapeutic approaches. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2014;12(10).
8. Moreno NC, Garcia CCM, Munford V, Rocha CRR, Pelegrini AL, Corradi C, et al. The key role of UVA-light induced oxidative stress in human Xeroderma Pigmentosum Variant cells. *Free Radic Biol Med.* 2019;131.