

Melanoma após uso de ciclosporina em adolescente com dermatite atópica grave: relato de caso

Elaine Cristina Faria Abrahão Machado^I, Cíntia Mendes^{II}, Lissa Sabino de Matos^{III},
Caroline Romanelli Tiburcio Zelenika^{IV}, Marcel Alex Soares dos Santos^I, Marcela Baraldi Moreira^I,
Bogdana Victoria Kadunc^V, Ana Helena Kalies Oliveira^{II}

Hospital e Maternidade Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica (PUC), Campinas (SP)

RESUMO

Contexto: A ciclosporina é um potente imunossupressor que age primariamente nas células T por meio da inibição da calcineurina e consequente inibição da transdução do sinal mediada pela ativação do receptor das células T, sendo considerada por muitos como terapia de escolha nos casos de dermatite atópica grave. **Descrição do caso:** Relata-se o caso de paciente com dermatite atópica grave submetido a tratamento com ciclosporina que apresentou, em sua evolução, diagnóstico de melanoma *in situ* do tipo extensivo superficial. **Discussão:** Um dos efeitos colaterais mais graves do uso de ciclosporina é o aumento do risco de câncer, incluindo o desenvolvimento de lesões pré-malignas e tumores cutâneos malignos em áreas de pele expostas à luz solar, particularmente carcinomas de células escamosas. **Conclusões:** Há eficácia da ciclosporina na terapêutica de dermatite atópica grave, porém, pacientes que fazem uso desta droga devem ser submetidos rotineiramente a cuidadoso exame dermatológico à procura de qualquer sinal de neoplasia cutânea.

PALAVRAS-CHAVE: Dermatite atópica, ciclosporina, linfócitos T, neoplasias cutâneas, melanoma

INTRODUÇÃO

Os efeitos imunossupressores da ciclosporina foram identificados em 1976, e seus efeitos terapêuticos em pacientes com psoríase foram reconhecidos em 1979 por Mueller e Herrmann.¹ Posteriormente, as indicações de uso desta medicação na Dermatologia expandiram-se para o tratamento da dermatite atópica, pioderma gangrenoso, doença de Behçet, alopecia areata, doenças vesicobolhosas, entre outras.^{1,2} No entanto, seu uso tem sido limitado devido a complicações relacionadas à droga, como nefrotoxicidade, hipertensão,

hiperlipidemia, hipertricose e aumento do risco de alguns tipos de câncer.^{3,4} A eficácia da ciclosporina em pacientes com dermatite atópica tem sido demonstrada em inúmeros estudos e é considerada por muitos autores como tratamento de escolha para pacientes com dermatite atópica grave, entretanto, seu exato mecanismo de ação nesta doença ainda não é bem estabelecido.²

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, negro, de 14 anos, com quadro de dermatite atópica grave de longa data (**Figuras 1 e 2**),

^IMédicos residentes de Dermatologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica (PUC), Campinas (SP).

^{II}Médica dermatologista, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica (PUC), Campinas (SP).

^{III}Médica especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD).

^{IV}Médica especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), membro da SBD, preceptora da residência médica e coordenadora do Ambulatório de Tricologia, Dermatopediatria e Laser do Serviço de Dermatologia, Pontifícia Universidade Católica (PUC), Campinas (SP).

^VMédica especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), membro da SBD, chefe do Serviço e coordenadora do Ambulatório de Inestética de Dermatologia, Pontifícia Universidade Católica (PUC), Campinas (SP).

Apresentado no 70^o Congresso Brasileiro da Sociedade de Dermatologia, 5 a 8 de setembro de 2015, São Paulo (SP).

Endereço para correspondência:

Elaine Cristina Faria Abrahão Machado

Av. José Pancetti – 1.164 – apto 156 B – Torre Veneza – Bairro Vila Proost de Souza – CEP 13033-740 – Campinas (SP)

Cel. (19) 99226-4838 — E-mail: elaine_abrahao@yahoo.com

Fonte de fomento: Não há suporte financeiro — Conflito de interesse: Não há conflito de interesse

Entrada: 7 de março de 2016 — Última modificação: 28 de junho de 2016 — Aceite: 18 de julho de 2016

iniciou seguimento em nosso serviço aos 12 anos de idade, encaminhado de outra instituição, em uso de ciclossporina oral 50 mg/dia há dois meses. Devido à melhora no quadro após introdução da ciclossporina, optou-se por manter tal medicação em seu esquema terapêutico. O paciente fez uso da ciclossporina por período aproximado de um ano e cinco meses, chegando à dose máxima de 100 mg/dia (equivalente a



Figura 1. Paciente com lesões liquenificadas, descamativas e hiperpigmentadas no tronco anterior.



Figura 2. Xerose cutânea e liquenificação nos membros inferiores.

aproximadamente 2,5 mg/kg/dia) durante seis meses, com retirada gradual da medicação após estabilidade do quadro cutâneo. Dez meses após suspensão da medicação, observou-se, durante consulta de rotina, uma mácula enegrecida e de contornos irregulares em região escapular à direita, a qual foi submetida a exérese (**Figura 3**). O estudo anatomopatológico foi compatível com melanoma *in situ* do tipo extensivo superficial, originado em lesão névica preexistente (juncional), tendo sido realizada a ampliação de margem (**Figura 4**). O estudo imunoistoquímico apresentou-se positivo para os marcadores HMB45 e Melan A. Após nova avaliação clínica e dermatoscópica, optou-se por exérese de uma segunda lesão, localizada em ponta de segundo pododáctilo direito, a qual o estudo histopatológico evidenciou tratar-se de nevo melanocítico displásico. O paciente segue em acompanhamento com as equipes de Dermatologia e Imunologia em uso de emoliente, anti-histamínico e corticoide tópicos, além de controle alimentar, realizando consultas periódicas no ambulatório de Dermatoscopia.



Figura 3. Mácula enegrecida e de contornos irregulares em região escapular direita. Detalhe da lesão submetida à exérese.

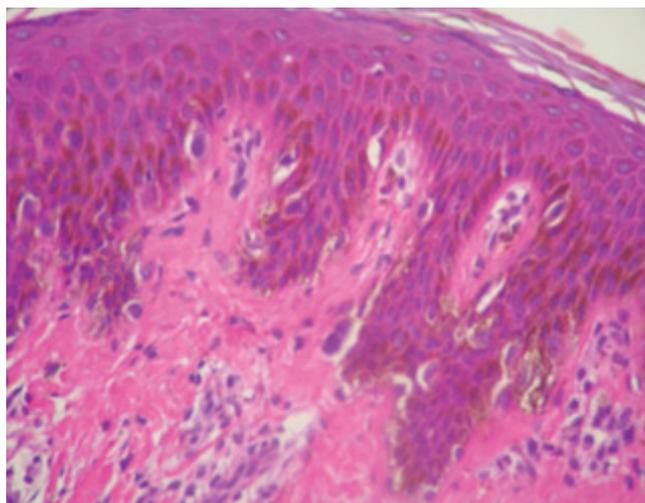


Figura 4. Anatomopatológico da lesão em região escapular direita, evidenciando epiderme com ninhos irregulares de células melanocíticas atípicas.

DISCUSSÃO

A dermatite atópica é doença inflamatória crônica da pele, muito comum em crianças, causada por uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. A dermatite atópica está associada à ativação de fatores inflamatórios e alterações epidérmicas (incluindo hiperplasia, aumento da expressão de proteínas S100 e anormalidades na diferenciação celular).^{1,2} É classificada como uma doença do polo Th2 e Th22, mas a resposta Th1 e Th17 também parecem contribuir em sua patogênese.² A maioria das crianças com dermatite atópica pode ser efetivamente tratada com agentes tópicos, incluindo emolientes e agentes hidratantes, corticoides e inibidores da calcineurina, entretanto, casos graves podem ser refratários a essas modalidades terapêuticas e terapias imunossupressoras sistêmicas podem ser ocasionalmente requeridas para controle desta condição.^{3,5}

A ciclosporina é um potente imunossupressor que age primariamente nas células T por meio da inibição da calcineurina e consequente inibição da transdução do sinal mediada pela ativação do receptor das células T, sendo considerada por muitos como terapia de escolha nos casos de dermatite atópica grave.²⁻⁴ Realizada busca sistematizada nas principais bases de dados (**Tabela 1**) e um de seus efeitos colaterais mais grave é o aumento do risco de câncer, incluindo o desenvolvimento de lesões pré-malignas e tumores cutâneos malignos em áreas de pele expostas à luz solar, particularmente carcinomas de células escamosas.^{4,6} A literatura também relata casos de linfomas,

outros tumores internos e de pele em pacientes transplantados expostos a altas doses de ciclosporina (7-15 mg/kg/dia).^{4,6-8} No entanto, as doses de ciclosporina usadas para tratamento de condições dermatológicas são relativamente baixas (≤ 5 mg/kg/dia). No caso relatado, paciente fez uso de ciclosporina por um período de dois anos e um mês na dose máxima equivalente a 2,5 mg/kg/dia, considerada relativamente baixa, já que as doses imunossupressoras são utilizadas em pacientes transplantados.

O melanoma cutâneo é um tumor com características imunogênicas e capacidade de metastatizar-se por meio do sistema linfático devido a supressão da resposta imune normal. O desenvolvimento do melanoma devido a imunossupressão envolve diversos mecanismos, como secreção de citocinas imunossupressoras e supressão da atividade anti-tumoral normal.^{6,7,9} Dentre as medicações imunossupressoras que podem estar associadas ao desenvolvimento de neoplasias, podemos citar a ciclosporina como uma potente droga indutora de estado de imunodepressão, levando a aumento do risco e piora do prognóstico dos casos de melanoma. O mecanismo de desenvolvimento do melanoma em pacientes que fazem uso de alguma medicação imunossupressora não é exato e não se sabe ao certo se tais drogas criariam um ambiente mais propício à carcinogênese ou se teriam efeito direto sobre o desenvolvimento da neoplasia.⁷

CONCLUSÃO

Relata-se o caso de um paciente que fez uso de ciclosporina para tratamento de dermatite atópica grave, com resposta significativa e melhora importante do quadro, salientando a eficácia de tal medicação na terapêutica dessa enfermidade. Entretanto, pacientes que fazem uso da ciclosporina devem ser submetidos rotineiramente a cuidadoso exame dermatológico à procura de qualquer sinal de neoplasia cutânea, já que o aumento do risco de desenvolvimento desses tumores, apesar de infrequente nas doses comumente utilizadas, é um importante efeito adverso dessa medicação. Neste estudo, tratou-se de paciente jovem, da raça negra e sem fatores de risco para desenvolvimento de melanoma, em uso de doses relativamente baixas de ciclosporina, mostrando a importância dessa provável associação que ainda é rara na literatura.

Tabela 1. Estratégia de busca nas principais bases de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos
MEDLINE (via PubMed) 07/04/2016	("cyclosporine" [MeSH]) AND (("Melanoma" [MeSH]) OR ("nevus, pigmented" [MeSH])) Filters: Case Reports	n = 6
Embase (via Elsevier) 18/04/2016	'cyclosporin' AND 'melanoma' OR 'nevus pigmented' Filters: Case Reports	n = 26
LILACS (via BVS) 18/04/2016	cyclosporine AND melanoma OR nevus pigmented AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS")) Filters: Case Reports	n = 1

REFERÊNCIAS

- Haw S, Shin MK, Haw CR. The Efficacy and Safety of Long-term Oral Cyclosporine Treatment for Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010;22(1):9-15.
- Khattari S, Shemer A, Rozenblit M, et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1626-34.

3. Sibbald C, Pope E, Ho N, Weinstein M. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(1):36-40.
4. Thoms KM, Kuschal C, Oetjen E, et al. Cyclosporin A, but not everolimus, inhibits DNA repair mediated by calcineurin: implications for tumorigenesis under immunosuppression. *Exp Dermatol*. 2011;20(3):232-6.
5. Hijnen DJ, ten Berge O, Timmer-de Mik L, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(1):85-9.
6. Köhler LD, Kautzky F, Vogt HJ. [Multiple cutaneous neoplasms in cyclosporine therapy after kidney transplantation]. *Hautarzt*. 1995;46(9):638-42.
7. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):991-1003.
8. Hodi FS, Granter S, Antin J. Withdrawal of immunosuppression contributing to the remission of malignant melanoma: a case report. *Cancer Immun*. 2005;5:7.
9. Carlesimo M, La Pietra M, Arcese A, et al. Nodular melanoma arising in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antagonists. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1234-6.