

Imunossupressão crônica e potencial relação com carcinoma vulvar: relato de caso

Cronical immunosupression and potential relationship with vulvar carcinoma: a case report

Greice de Campos Oliveira ¹, Bruna Gabriel Heinen ¹, Paula Marques Migowski Carvalho ¹,
Flávio Henrique Frederico Guimarães ², Igor Alexandre Protzner Morbeck ³

Resumo

A imunossupressão terapêutica está frequentemente associada ao aparecimento de diversos tipos de tumores, incluindo carcinoma vulvar, uma neoplasia rara que geralmente acomete mulheres acima de 65 anos. Os imunossupressores são capazes de inibir a resposta imune celular e, conseqüentemente, diminuem a ação do sistema imunológico. Assim, as células do sistema imunológico não atuam de maneira adequada para impedir a proliferação celular em casos de infecção prévia por micro-organismos patogênicos. Relatamos o caso de uma paciente com 41 anos, diagnosticada com papilomavírus humano (HPV) genital há 18 anos e submetida a tratamento quimioterápico por cerca de 4 meses devido ao aparecimento de carcinoma epidermoide vulvar recidivado. Vários estudos sugerem que infecções por HPV, principalmente o tipo 16, têm aumentado a incidência desse carcinoma em mulheres jovens.

Palavras chave: imunossupressão iatrogênica, carcinoma vulvar, papilomavírus humano.

Abstract

Iatrogenic immunosuppression is often associated with certain types of cancers, including vulvar carcinoma, a rare cancer that usually affects women over 65. The immunosuppressor agents are capable to inhibit the cellular immune response and hence reduce the action of the immune system. Thus, cells of the immune system do not work properly to prevent cell proliferation in cases of prior infection by pathogenic micro-organisms. We report the case of a patient aged 41, diagnosed with human papillomavirus (HPV) genital 18 years ago and underwent chemotherapy treatment for about 4 months due to the appearance of recurrent epidermoid vulvar carcinoma. Several studies suggests that HPV infections, particularly type 16, have increased the incidence of this cancer in young women.

Key words: iatrogenic immunosuppression, vulvar carcinoma, human papillomavirus.

1. Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Médico especialista em Urologia

3. Médico, mestre, docente da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: greice_campos@hotmail.com

Recebido em 03/03/2014

Aceito, após revisão, em 28/03/2014

Introdução

O carcinoma vulvar é uma neoplasia maligna rara que representa cerca de 3 a 5% de todos os cânceres genitais em mulheres. Origina-se a partir da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) ou de fatores predisponentes, como fatores imunológicos, idade e tabagismo.¹ Aproximadamente 2/3 dos casos ocorrem em mulheres acima de 60 anos.²

Existem dois tipos de carcinoma vulvar: carcinoma basaloide e verrucoso e carcinoma de células escamosas queratinizantes, sendo este o tipo mais comum. O carcinoma epidermoide invasivo desenvolve-se a partir de uma lesão pré-cancerosa in situ chamada neoplasia intraepitelial vulvar clássica (VIN clássica).²

A relação entre o uso de imunossupressores e o aumento da incidência de determinadas neoplasias vem sendo estudada e várias publicações confirmam tal relação principalmente em pacientes submetidos a transplante.³ O mecanismo de ação pelo qual os imunossupressores facilitam o aparecimento de neoplasias não foi totalmente elucidado, mas sabe-se que o risco varia de acordo com a intensidade da imunossupressão, como acontece com os transplantados cardíacos, que tem um risco 2 a 4 vezes maior de malignidade quando comparados aos transplantados renais.³

No caso relatado a seguir, a terapia imunossupressora e a infecção pelo

papilomavírus humano (HPV) indicam relação direta com o carcinoma vulvar apresentado pela paciente, evidenciando, dessa forma, os riscos da imunossupressão pós-transplante.

Relato do Caso

Paciente do sexo feminino, 41 anos, solteira, dona de casa. Há 25 anos, foi submetida a transplante renal devido à atrofia renal bilateral. Desde então, fez uso diário de imunossupressor Azatioprina (100mg/dia), Prednisona (5mg/dia) e Lisinopril (5mg/dia) devido à hipertensão arterial sistêmica.

Há 18 anos, durante gestação, referiu prurido e corrimento, diagnosticada com HPV genital. Em 2002, notou o aparecimento de verrucosidades na vulva associadas a prurido e corrimento, resultando em diagnóstico de carcinoma epidermoide vulvar através de biópsia da lesão. Realizado vulvectomia seguida de radioterapia.

Apresentou recidivas locorregionais e realizou procedimentos cirúrgicos na uretra (2006, 2008, 03/2012), reto (11/2012) e bexiga (11/2012, 03/2013).

Em 1/2013, evoluiu com dor pélvica e realizou PET-CT (figura 1) que mostrou lesão expansiva sólida com 6,0 x 3,6 cm em canal vaginal, sem plano de clivagem com uretra e assoalho vesical e adenomegalias para-aórticas, pericavais, ilíacas e inguinais.

A partir do laudo do primeiro PET-CT, foi realizado o estadiamento do câncer,

ou seja, o estágio em que o carcinoma se encontrava. O estadiamento para essa paciente foi T4N2M1, ou seja, T4: tumor invadiu qualquer uma das seguintes estruturas: mucosa vesical, mucosa retal, uretra superior ou o tumor fixou-se ao osso púbico; N2: metástase em linfonodo regional bilateral; M1: metástase à distância (incluindo metástase em linfonodo pélvico).

A paciente fez tratamento quimioterápico no período de 02/13 a 06/13 com Fluorouracil (5-FU) em infusão contínua e Mitomicina C. Em avaliação de resposta pós-tratamento quimioterápico, observou-se importante melhora clínica e radiológica das lesões citadas (figuras 1, 2 e 3).

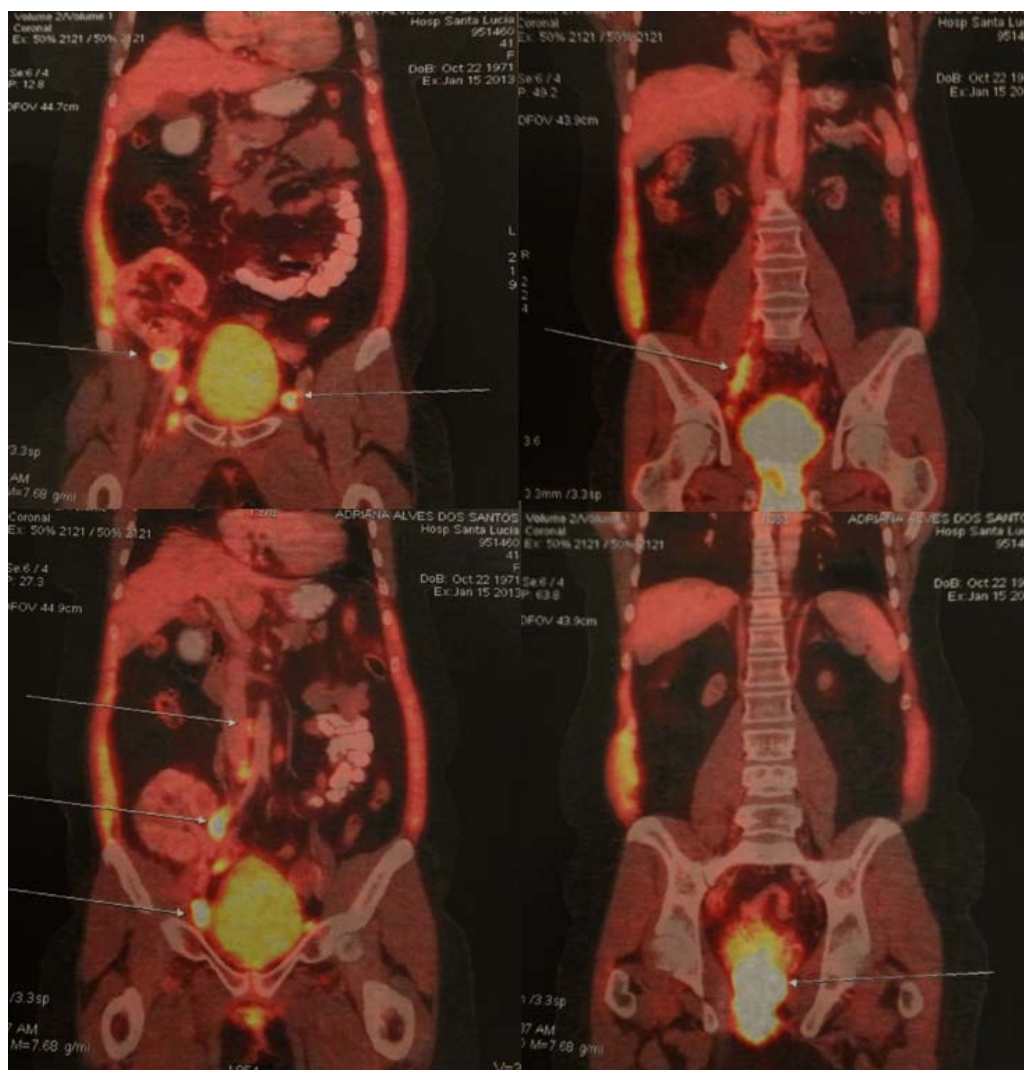


Figura 1 - Primeiro PET-CT de 01/2013, mostrando regiões de hipermetabolismo, onde há alta taxa de proliferação celular em linfonodos inguinais bilaterais, pericavais, ilíacos, para-aórticos, bexiga e em canal vaginal.

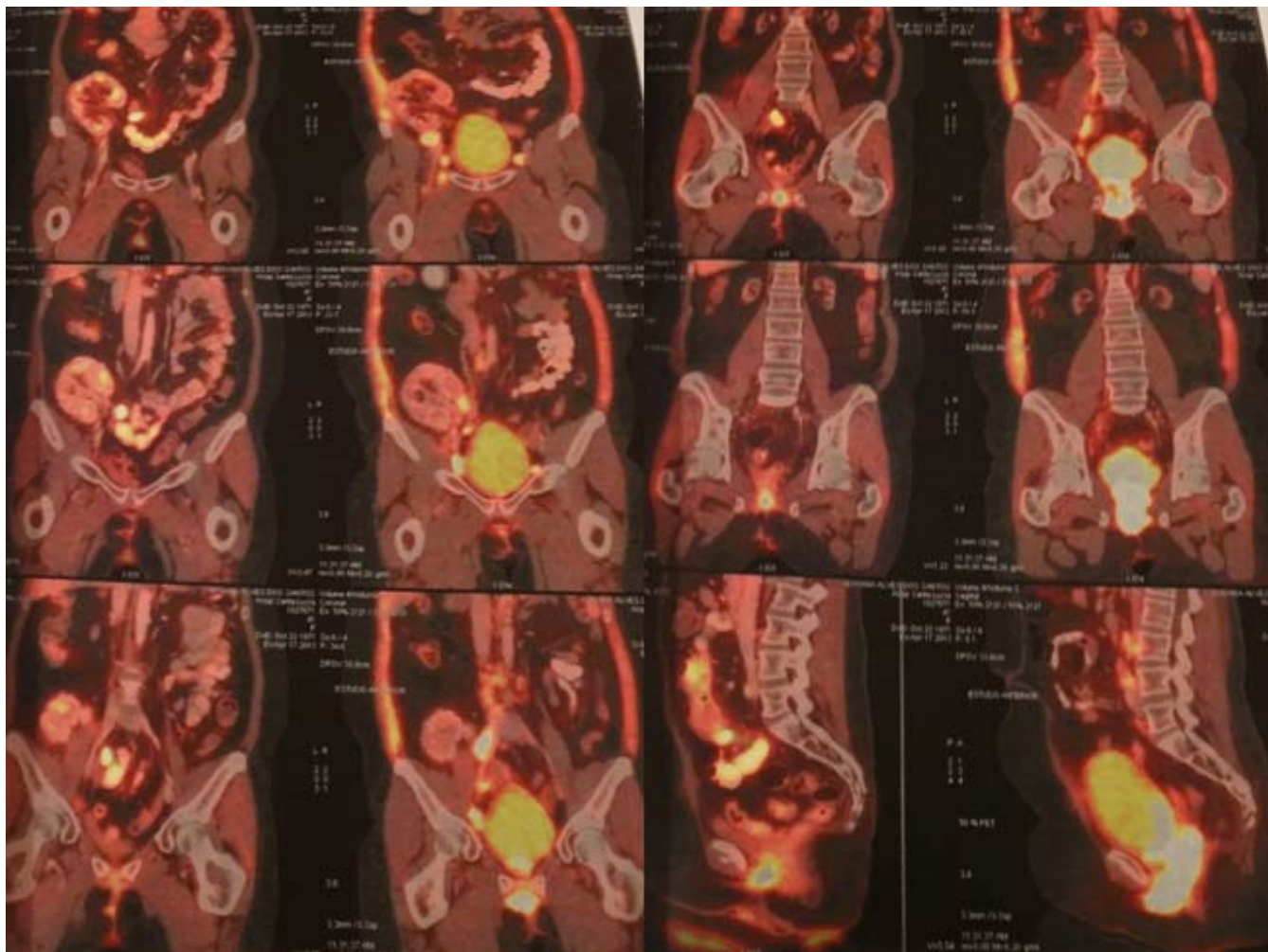


Figura 2 - Primeiro PET-CT (2ª e 4ª colunas) comparando com o segundo PET-CT de 04/2013 (1ª e 3ª colunas), mostrando uma regressão do hipermetabolismo nas regiões citadas na figura 1.



Figura 3 - Segundo PET-CT (1ª imagem) comparando com o terceiro PET-CT de 07/2013 (2ª imagem), mostrando regressão do hipermetabolismo do linfonodo para-aórtico.

Discussão

Atualmente, os imunossupressores são utilizados após cirurgias de transplante e a intensidade da imunossupressão é decidida com base no risco de rejeição tecidual (doença do enxerto versus hospedeiro).⁴ Em geral, os de baixo risco de rejeição e os de doadores vivos recebem imunossupressão menos agressiva. No caso da paciente relatada, ela recebeu o órgão transplantado do irmão e, desta forma, foi indicado a Azatioprina, um dos fármacos com menor efeito imunossupressor. Os medicamentos imunossupressores têm-se relacionado a maior incidência de neoplasias nos pacientes e tal risco varia de acordo com a terapia imunossupressora.³

A paciente em questão apresentava dois fatores de risco associados ao carcinoma epidermoide vulvar: a imunossupressão, sustentada após o transplante renal, e a infecção pelo HPV genital. O tratamento após transplante é de suma importância para evitar a rejeição e a medicação escolhida deve levar em consideração os fatores de risco da paciente. O fármaco utilizado, Azatioprina, também quando comparado a outros imunossupressores, apresenta uma menor correlação com o aparecimento de neoplasias.⁵

Os imunossupressores vão atuar inibindo a resposta imune celular e, conseqüentemente, diminuindo a ação do sistema imunológico. Dessa forma, as células

do sistema imune não atuam de maneira adequada para impedir a proliferação celular em casos de infecção prévia por microorganismos patogênicos. Além disso, o sistema imune perde a capacidade de reconhecer células neoplásicas como não próprias. No caso relatado, a imunossupressão facilitou a infecção pelo HPV.

O tratamento nesse caso é cirúrgico, vulvectomia e linfadenectomia, com ou sem emprego de quimioterapia associada à radioterapia.⁶ Os pacientes com lesões menores que 2 cm de diâmetro apresentam taxa de sobrevida em 5 anos de 60 a 80% após o tratamento. Lesões maiores geram taxa de sobrevida em 5 anos inferior a 10%.⁶ No primeiro PET-CT, foi descrita um lesão de 6 x 3,6 cm, ou seja, maior que 2 cm em seu maior diâmetro. Dessa forma, o prognóstico da doença é reservado.

Conclusão

Conhecendo a relação entre imunossupressão, infecção viral e neoplasia, é necessário acompanhar de perto pacientes transplantados, fazendo exames periódicos para detectar precocemente um possível câncer. Em casos de infecções persistentes, esse monitoramento deve ser realizado com maior frequência. Além disso, dependendo do tipo de imunossupressor ministrado, potente ou não, o acompanhamento deve ser ainda mais rigoroso.⁷ No caso relatado, a imunossupressão crônica poderia ter

aumentado a chance de infecção por HPV de um subtipo oncogênico. Essa combinação de fatores predispõe ao aparecimento do câncer, atentando-nos para a importância da prevenção contra o papilomavírus humano e outras infecções para que não culminem no aparecimento de neoplasia.

Referências

1. Pinto A. Etiopatogenia do câncer vulvar. *J Bras Patol Med Lab.* 2002; 38(1):55-63.
2. Abbas AK, Kumar, V, Fausto N, Aster JC. *Robbins & Cotran – Patologia - Bases Patológicas das Doenças.* 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
3. Mota PC, Vaz AP, Ferreira IC, Bustorff M, Damas C. Pulmão e transplante renal. *Rev Port Pneumol.* 2009; 15(6): 1073-1099.
4. Manfro RC, Carvalhal GF. Transplante renal. *Rev AMRIGS.* 2003; 47(1):14-9.
5. Domham S, Zeier M, Abdallahi A. Immunosuppressive therapy and post-transplant malignancy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24:1097-103.
6. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Cancerologia. Câncer de vulva [acesso em 08 jan 2014]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer_de_vulva.pdf.
7. Volgger B, Marth C, Zeimet A, Müller-Holzner E, Ruth N, Dapunt O. Fulminant Course of a Microinvasive Vulvar Carcinoma in an Immunosuppressed Woman. *Gynecol Oncol.* 1997; 65(1): 177-9.