

# **AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA E ANTÍGENOS HLA DR1, DR4 E DR7 EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS**

**Nome do autor: André Vicente Esteves de Carvalho**

**Nome do Orientador: Renan Rangel Bonamigo**

**Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em Patologia da  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito  
para obtenção do grau de Mestre.**

**2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

I

# **AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA E ANTÍGENOS HLA DR1, DR4 E DR7 EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS**

Autor: André Vicente Esteves de Carvalho

Orientador: Renan Rangel Bonamigo

Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para obtenção do grau de Mestre.

2009

*À minha família, em especial minha esposa*

*Elisa e meus filhos Thomaz e Mathias,*

*sem os quais nada na vida faria sentido.*

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço ao Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo, meu orientador neste trabalho, por ter aceitado me orientar e ter me guiado nesta empreitada tão cheia de percalços. Desde uma conversa em Curitiba, em 2006, na qual me instigou a pensar em uma renovação no perfil didático e científico na nossa dermatologia, até a finalização desta dissertação, o Dr. Renan foi capaz de manter a tranquilidade e a competência naquilo que se propôs a fazer, mesmo na ausência de notícias de seu mestrando. E conseguiu, a duras penas, deixar o seu orientando menos prolixo ao escrever. Mais uma vez, obrigado Renan.

Ao Dr. Jorge Neumann, Diretor do Laboratório de Imunologia dos Transplantes do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, pela ideia inicial que resultou neste projeto de pesquisa e pela paciência e boa vontade ao receber nossa equipe de coleta de dados no seu Laboratório por tanto tempo.

Ao Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, do qual faço parte, e que me propiciou o tempo necessário para completar este mestrado às custas da diminuição de minhas atividades. Agradeço a todos meus colegas de trabalho através da pessoa do Dr. Roberto Lopes Gervini, chefe do Serviço e que me inspira como modelo de profissional e ser humano.

Agradeço, também, ao Dr. Rodrigo Duquia, que delegou parte de seu tempo livre, em meio a vários acontecimentos importantes na sua vida, para me ajudar com as análises estatísticas desta dissertação.

Ao Serviço de Nefrologia e Transplante Renal do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, em especial ao Dr. Valter D. Garcia e à Dra. Elizete Keitel, por disponibilizar tão rica fonte de dados às nossas coletadoras.

Ao Serviço de Patologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, que permitiu, sem restrições, a obtenção das informações de que necessitávamos para completar nossa pesquisa.

Às acadêmicas de medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde, Ângela Caroline De Zorzi Pinto e Cristina Martino da Silva, incansáveis na coleta de dados. Sem a ajuda delas, este trabalho teria sido ainda mais difícil.

A Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, pelas portas abertas para o aprimoramento científico do corpo clínico da Santa Casa, através de seu Programa de Pós-Graduação em Patologia.

A todo o pessoal da Secretaria do Programa de Pós-Graduação em Patologia, pelas orientações tão necessárias ao andamento do mestrado.

Ao CAPES, pelo apoio financeiro, que fomenta a pesquisa científica neste país.

À todas aquelas pessoas que me apoiaram e ajudaram durante a elaboração desta dissertação.

## RESUMO

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Revisão da Literatura.....	5
1.1.1 Câncer de pele não melanoma.....	5
1.1.1.1 Definição, etiologia e características clinico-histopatológicas.....	5
1.1.1.2 Carcinoma Basocelular (CBC).....	9
1.1.1.3 Carcinoma Espinocelular (CEC).....	14
1.1.1.4 Câncer de pele e transplantes de órgãos.....	18
1.1.2 Sistema HLA.....	24
1.1.2.1 Definição, nomenclatura e ação do sistema HLA.....	24
1.1.2.2 Sistema HLA e transplantes de órgãos.....	31
1.1.2.3 Sistema HLA e câncer de pele não melanoma.....	35
JUSTIFICATIVA.....	47
2 OBJETIVOS DO ESTUDO	
2.1 Objetivos principal.....	48
2.2 Objetivos secundários.....	48

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
3 ARTIGO CIENTÍFICO LÍNGUA INGLESA.....	54
4 ARTIGO CIENTÍFICO LÍNGUA PORTUGUESA.....	69
ANEXOS.....	85

Considerações finais

Considerações éticas

Termo de confidencialidade

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CHSCPOA)

Instrumento de coleta de dados

**LISTA DE ABREVIATURAS**

HLA: Antígeno Leucocitário Humano (*Human Leukocyte Antigen* )

MHC: Complexo de Histocompatibilidade Principal (*Major Histocompatibility Complex*)

CPNM: Câncer de pele não melanoma

CBC: Carcinoma basocelular

CEC: Carcinoma espinocelular / epidermoide

INCA: Instituto Nacional do Câncer

UV: Ultravioleta

CHSCPOA: Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre

EUA: Estados Unidos da América

RS: Rio Grande do Sul

## INTRODUÇÃO

Os pacientes transplantados renais possuem dados epidemiológicos próprios e específicos quando comparados com a população geral. É sabido que, devido à supressão iatrogênica, esses pacientes acabam por desenvolver um número maior e distinto de dermatoses, principalmente infecciosas e neoplásicas[Vettorato G (2003); Rigel D (2008)].

Em relação ao câncer de pele não melanoma (CPNM), também existem algumas particularidades dentro do grupo de pacientes transplantados. O carcinoma basocelular (CBC) é o câncer de pele não melanoma mais prevalente na população geral, e o carcinoma espinocelular (CEC) ocupa a segunda posição (proporção de três CBC para cada CEC). Nos pacientes transplantados, essa proporção se inverte (3 CEC:1 CBC) [Moloney F e cols. (2005); Rigel D (2008)].

O CPNM é o mais prevalente câncer em caucasianos (fototipos I e II de Fitzpatrick), sendo que o Instituto Nacional do Câncer (INCA) prevê que a incidência da neoplasia no Rio Grande do Sul em 2009 seja de 9.100 casos novos[INCA 2007; Rigel D (2008)]

Os dados na população geral tendem a aumentar a cada ano, quando comparamos os dados estimados do INCA de 2005 até 2008. Pode-se supor que, também nos pacientes transplantados, a incidência aumente.

Quando analisados os fatores relacionados com a incidência de câncer de pele não melanoma em transplantados, deve ser levada em consideração a

sobrevida progressivamente maior que esses pacientes vêm obtendo desde a década de 1980[Schweitzer EJ (1991); Rigel D (2008)].

Desde a inclusão da ciclosporina no protocolo de imunossupressão iatrogênica no fim da década de 1980 e início da década de 1990, as taxas de sobrevida pós-transplante praticamente dobraram. Desta maneira, a interação de sobrevida elevada pós-transplante de órgãos e aumento progressivo nas taxas de incidência de câncer de pele não melanoma levou à procura de fatores de risco associados ao aparecimento destes tumores[Schweitzer EJ (1991); Jain A (2000); Martinez J e cols. (2003); Fortina A e cols. (2004); INCA (2007); Rigel D (2008)].

Fatores reconhecidamente associados ao aparecimento do CPNM em transplantados são a presença de história de câncer de pele antes do transplante (melanoma e não melanoma) e o tipo de transplante realizado, pois reflete o tipo de esquema imunossupressor usado e sua potência[Rigel D (2008)].

Dentre os diversos fatores de risco já descritos, estão os antígenos leucocitários humanos (HLA - *Human Leukocyte Antigen*) [Bouwes Bavinck JN e cols. (1991); Glover MT e cols. (1993); Rigel D (2008)]. Esses são antígenos de superfície leucocitária (glicoproteínas) codificados por genes do complexo de histocompatibilidade principal (MHC – *Major Histocompatibility Complex*), os quais se localizam no braço curto do cromossomo seis. Os genes dos loci A, B e C codificam antígenos de classe I (MHCI), enquanto os genes dos loci SB, DC e DR codificam antígenos de classe II (MHCII) [Dahl M (1988)].

Realizados obrigatoriamente na lista de exames pré-transplante, os antígenos HLA são ligados ao reconhecimento imune, na diferenciação do que é

próprio (*self*) daqueles componentes celulares que não pertencem ao mesmo indivíduo (*non-self*). Desta forma, quanto maior for a coincidência de antígenos HLA entre o doador e o receptor do órgão, melhor serão as chances de sucesso do transplante e, conseqüentemente, menores as chances de rejeição [Opelz G (2000)].

Certos antígenos HLA podem estar ligados a diferentes dermatoses. Alguns estudos mostram a relação positiva entre a expressão de antígenos HLA-DR1 e DR7 com cânceres de pele não melanoma. No caso do HLA-DR7, parece haver relação entre sua presença e o aparecimento de lesões de CPNM em pacientes transplantados. O antígeno HLA-DR4 parece estar relacionado negativamente com a presença de CPNM, e alguns autores aventaram a possibilidade de um efeito “protetor” [Glover MT e cols. (1993)].

Existem poucos estudos realizados entre a população transplantada [Bouwes Bavinck JN e cols. (1991); Bouwes Bavinck JN e cols. (1991); Czarnecki D e cols. (1992); Glover MT e cols. (1993); Bouwes Bavinck JN e cols. (1997)]. O número de pacientes estudados na literatura é pequeno; o número máximo de pacientes incluídos em um único estudo foi de 124 e alguns resultados são contraditórios, quando são comparados diferentes estudos [Bouwes Bavinck JN e cols. (1991); Glover MT e cols. (1993)].

O intuito deste trabalho é esclarecer a relação entre a positividade dos antígenos do sistema HLA e a presença de CPNM em pacientes transplantados renais.

## **1.1 Revisão da Literatura**

### **1.1.1 Câncer de pele não melanoma (CPNM)**

#### **1.1.1.1 Definição, etiologia e características clinico-histopatológicas**

O termo câncer de pele não melanoma (CPNM), refere-se apenas a dois cânceres de pele, o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC), também conhecido como carcinoma epidermoide. Apesar da denominação "não melanoma" sugerir que todos os cânceres não categorizados como melanoma sejam agrupados nesta categoria, foi historicamente convencionado que somente ao CBC e ao CEC fosse dada essa denominação. Os outros cânceres de pele foram classificados como neoplasia de anexos da pele ou de acordo com seu tecido de origem. As ceratoses actínicas, por sua vez, ainda são consideradas pré-neoplasias e entram na classificação geral como lesões precursoras de CEC[Rigel D (2008)].

O CPNM ocorre em todas as partes do globo e em todas as raças. A incidência do CPNM é a maior entre todas as neoplasias do ser humano. Nos Estados Unidos da América (EUA) são diagnosticados dois milhões de casos todo o ano, entre novos e recidivas. Estima-se que um em cada cinco americanos desenvolverá pelo menos um câncer de pele durante sua vida, sendo 95% deles câncer de pele não melanoma[Rigel D (2008)].

No Brasil, o INCA previu para 2008 uma incidência de 115.010 casos: 55.890 em homens e 59.120 em mulheres. No estado do Rio Grande do Sul (RS), são esperados, somando homens e mulheres, 9100 novos casos de CPNM[INCA (2007)].

É muito provável que as incidências de CPNM sejam ainda mais elevadas. Questões como dificuldade diagnóstica do médico para detectar CPNM ou diferenciá-lo de ceratoses actínicas, dificuldades socioeconômicas e condições de acesso a um especialista e a falta de um sistema mais apurado de notificação podem fazer com que a incidência do CPNM demonstrada oficialmente seja menor do que a realidade.

A radiação ultravioleta (UV) e a idade são fatores que se correlacionam diretamente com a ocorrência de câncer de pele, sendo os CPNM mais comuns em lugares de alta incidência de radiação UV e em indivíduos com fototipos baixos, como acontece na Austrália e no Sul do Brasil. O risco cumulativo de um indivíduo desenvolver CPNM na Austrália ao alcançar a idade de 70 anos é da 70% para homens e 58% para mulheres[*Stern R (1999)*].

Os homens desenvolvem mais CPNM do que as mulheres. Porém, até os 40 anos de idade, as mulheres têm taxas mais altas, principalmente quando se analisa o CBC. Ao longo dos anos as taxas vão se igualando e, ao chegar aos 80 anos de idade, a incidência de CPNM em homens excede a das mulheres em uma proporção de 3:1[*Harris RB e cols. (2001)*].

É interessante notar que o gênero, muito provavelmente, tem influência sobre a incidência de CPNM de forma indireta, refletindo estilos de vida diferentes entre os sexos, principalmente com relação à exposição solar. Na medida em que homens e mulheres vêm realizando as mesmas atividades laborais e de recreação, essas taxas tendem a se igualar[*Rigel D (2008)*].

A definição categórica da infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) como fator de risco para CPNM ainda permanece controversa entre imunocompetentes e imunossuprimidos. A infecção pelo HPV, na forma de verrugas vulgares clinicamente detectáveis ou em formas subclínicas (infecção da pele clinicamente normal) parece estar relacionada de alguma forma com o carcinoma epidermoide. Os dados existentes mostram que a infecção pelo HPV parece não ser risco para CBC[Rigel D (2008)]. Stockfleet e colaboradores destacam: *"Se o HPV está relacionado com carcinogênese na pele e se a imunossupressão promove a ativação do vírus, a infecção pelo HPV se correlaciona mais com o CEC do que com o CBC"* [Stockfleet E e cols. (2004); Purdie K e cols. (2005)].

Entretanto, segundo os estudos mais recentes, a infecção é tão prevalente nos pacientes transplantados, tanto na pele normal como no carcinoma epidermoide, que pode ser considerada quase universal nesta população. Mais de 90% dos pacientes transplantados possuem partículas virais em CEC e na pele normal. A presença clínica como verrugas virais é regra nestes pacientes [Stockfleth E e cols. (2001), Vettorato G (2003); Purdie K e cols. (2005)]. Por outro lado, estudo realizado comparando infecção por HPV detectada por PCR e atividade de transcrição viral em carcinomas espinocelulares de indivíduos imunocompetentes e imunossuprimidos, mostrou resultados conflitantes.

Os autores não conseguiram provar a natureza replicativa das partículas virais encontradas em ambos grupos, o que mostraria atividade viral, na medida que apenas a presença do vírus não caracteriza risco, em princípio. Na realidade, somente um entre 18 pacientes imunossuprimidos com CEC apresentou a presença das partículas virais E6 e E7, as quais são possíveis marcadores de transformação neoplásica *in vitro*, inibindo apoptose [Purdie K e cols. (2005); Dang C e cols.

**Tabela 1. Fatores de risco para CEC e CBC**

	CEC	CBC
<b>Fatores ambientais</b>		
Exposição solar cumulativa / ocupacional	+	
Exposição solar intermitente / recreativa		+
PUVA / Câmaras de bronzeamento artificial	+	+
Radiação ionizante	+	+
Agentes químicos (arsênico/alcatrão)	+	+/-
Vírus Papiloma Humano	+	
Tabagismo	+	
<b>Fenótipo</b>		
Fototipo I e II	+	+
Feomelânicos (sardas/cabelo ruivo)	+	+
<b>Síndromes genéticas</b>		
Xeroderma pigmentoso	+	+
Albinismo oculocutâneo	+	+/-
Epidermodisplasia verruciforme	+	
Epidermólise bolhosa recessiva	+	
Síndrome do nevo basocelular (Gorlin)		+
Síndrome de Rombo e Basex		+
<b>Situações clínicas predisponentes</b>		
Ferimentos crônicos	+	
LES, líquen plano erosivo e líquen escleroso	+	
Poroceratose	+	
Nevo sebáceo		+
<b>Imunossupressão</b>		
Iatrogênica / transplante de órgãos	+	+/-
Outras (SIDA, leucemia tratada com fludarabina)	+	
+: Fator de risco		
+/-: Indefinido		

[Modificado de Rigel D. (2008)]

(2006)]. Os principais fatores de risco para carcinoma espinocelular e basocelular, estão relatados na tabela 1.

### 1.1.1.2 Carcinoma Basocelular (CBC )

A etiologia do CBC é ainda controversa. Historicamente, a literatura dermatológica refere-se ao CBC como um tumor maligno originário unicamente da camada basal da epiderme [*Burg G (2000); Kirkham N (2009)*].

Porém, existem autores, principalmente os relacionados à pesquisa em genética e biologia molecular, que consideram o CBC um tumor originário da bainha externa do folículo piloso, ou ao menos referem essa hipótese associada à possível origem na camada basal da epiderme [*Kuipers DJ e cols. (2002); MacKie RM e cols. (2004); Tilli C e cols. (2005); Rigel D (2008)*].

Os estudos de biologia molecular têm mostrado o que a experiência clínico-dermatológica vem observando por décadas: é extremamente rara a ocorrência do carcinoma basocelular esporádico em locais sem folículos pilosos, notadamente palma das mãos e pés. Em geral são casos relacionados à síndrome do nevo basocelular (Gorlin), onde se encontram *pittings* palmoplantares, mas esses não são neoplasias verdadeira, e sim alterações epidérmicas que compõem a síndrome.

Outros fatores que levam ao entendimento de uma origem do CBC em células pluripotenciais do folículo piloso são: CBC induzido quimicamente em modelos animais são derivados do folículo piloso; o folículo piloso é reservatório de células pluripotenciais ("tronco") na pele; a relação íntima entre células tumorais e células mesenquimais do estroma simula quase de forma idêntica a relação entre células epiteliais e mesenquimais do folículo piloso; a porção suprabulbar da bainha externa do folículo piloso apresenta perfil imuno-histoquímico similar ao do CBC [*Rigel D (2008)*].

O CBC possui características únicas para uma neoplasia maligna. Entre elas, o fato do CBC dificilmente metastatizar, não ter precursores tumorais, apresentar uma indolência para a expansão mesmo em vigência de fatores conhecidamente mutagênicos (por exemplo radiação UV) e uma tendência à estabilidade genética com poucas alterações compatíveis com um crescimento mais autônomo [Tilli C e cols. (2005)].

O CBC é intrinsecamente dependente de um estroma de tecido conjuntivo frouxo produzido pelos fibroblastos dérmicos e que circunda o tumor, sendo inclusive este fato uma das hipóteses para a incapacidade do CBC liberar células metastáticas. Estudos experimentais mostram que tumores transplantados sem seu estroma a modelos animais falham em crescer e acabam por se diferenciar em cistos cheios de queratina [Tilli C e cols. (2005)].

A invasão do tumor é dependente de metaloproteinases e colagenases, enzimas com atividade proteolítica presentes nas células tumorais e do estroma. Seu crescimento, de acordo com recentes estudos de microdissecção, e sequenciamento gênico, tem origem em uma expansão clonal de uma só célula. Entretanto, ao serem analisados marcadores de mutação do gene p53 nos CBC, observam-se vários subclones, levando a crer que uma mutação inicial conduz ao aparecimento do tumor e novas sutis mutações vão, com o tempo, promovendo seu crescimento [Rigel D. (2008)].

Do ponto de vista genético, o CBC é muito estável, quando comparado com outros tumores. Entretanto, são observados uma quantidade grande de tumores aneuploides. O gene PTCH, localizado no cromossoma 9q, é o que mais

comumente está alterado nos CBC, e a perda de um dos alelos ou mutações truncadas podem levar à inativação do gene e à formação do tumor. A segunda alteração mais frequente é a mutação pontual do p53, gene responsável por ser o "guardião" do genoma, parando o ciclo celular para possível reparação através de mecanismos que levam à apoptose de clones neoplásicos [Tsao H (2001); Tilli C e cols. (2005); Rigel D (2008)].

A exposição solar, fator que promove também o melanoma e o CEC, é fator de risco importante para o CBC. Contudo, ao contrário do CEC que necessita de uma dose cumulativa grande de radiação ao longo da vida, o CBC relaciona-se com exposições intensas e periódicas em idade precoce, como as exposições recreacionais de adolescentes e crianças [Rigel D (2008)].

Independentemente da radiação UV, a topografia também se mostra importante para o desenvolvimento do CBC, pois é notável a predileção do tumor por certas áreas que, comparativamente, recebem menos radiação UV do que outras. Como exemplo, verifica-se mais comumente o CBC no epicanto e na região retroauricular do que na glabella, apesar desta receber radiação UV mais diretamente e de forma mais intensa [Rubin A e cols. (2005)].

Clinicamente, o CBC é extremamente polimorfo e mais de 26 subtipos clinico-histopatológicos já foram descritos. As principais variantes são [Burg G e cols. (2000); Rubin A e cols. (2005); Rigel D (2008)]:

- Carcinoma basocelular nodular: variante mais comum (60% dos casos primários). Notabiliza-se pela clássica descrição de uma lesão papulosa ou nódulo-tumoral, de aspecto translúcido e perolado, encimada por

teleangiectasias arboriformes. Eventualmente pode ocorrer ulceração à medida que a lesão cresce, assim como depósito de pigmento (CBC pigmentado). A expansão do tumor é lenta, mas destrutiva.

- Carcinoma basocelular superficial: lesão de diagnóstico mais difícil pois, ao se apresentar como placa eritematosa pouco infiltrada, pode ser confundida com ceratoses actínicas, doença de Bowen ou mesmo doenças inflamatórias da pele. Tende a ocorrer em idade mais precoce quando comparado às variantes mais comuns.
- Carcinoma basocelular esclerodermiforme (morfeiforme): deve seu nome ao seu aspecto, similar à esclerodermia localizada (morfeia). Apresenta-se como uma placa de aspecto sutil, pouco infiltrada, atrófica e com certo brilho na superfície. Eventualmente pode ser confundida com uma cicatriz. Com bordas mal delimitadas, muitas vezes é melhor diagnosticada pela palpação e visualização com iluminação tangencial. De comportamento biológico agressivo, seus limites normalmente se estendem muito além da lesão clinicamente detectável, fazendo com que usualmente recidive após excisão, mesmo com margens amplas.
- Carcinoma basoescamoso ou metatípico: tumor classificado como basocelular, mas com comportamento mais parecido com carcinoma epidermoide. Possui aspecto das duas neoplasias, tanto clínico como histopatologicamente. É variante com possibilidade real de metástase, provavelmente pelo componente escamoso (suas metástases se parecem com um CEC mal diferenciado).

- Carcinoma basocelular multicêntrico ou micronodular: são lesões com possível origem em múltiplos clones, levando a diversos núcleos separados de células tumorais, diversamente de todas as outras variantes, que se originam de uma única célula. São clinicamente discretas, mas de difícil tratamento e comportamento agressivo. Assim como o CBC esclerodermiforme, tende à recidiva frequente.
- Fibroepitelioma de Pinkus: variante menos frequente do CBC, apresenta-se clinicamente como pápula ou nódulo rosado ou cor da pele localizada mais frequentemente na região lombar. Muitas vezes é subdiagnosticada e, se pedunculada, é confundida com um pólipio fibroepitelial.

O aspecto corriqueiro do carcinoma basocelular na anatomopatologia é de agregados de células grandes, ovais ou levemente retangulares, de aspecto similar às da camada basal da epiderme (basaloide). A organização em agregados (ninhos) forma uma característica paliçada periférica, delimitada por um estroma tumoral fibromixoide róseo. Durante a preparação das lâminas, este estroma tende a se desgarrar do tumor, formando fendas [*Mackie RM e cols. (2004)*].

Cada variante apresenta diferenças à histopatologia. Digno de nota é o aspecto histopatológico do CBC esclerodermiforme. O tumor apresenta-se não como ninhos coesos de células basaloídes, mas sim em forma de cordões ou tiras destas células entremeadas nas fibras colágenas ou circundando nervos. Tridimensionalmente estas lesões se parecem como "aranhas", ao contrário do

aspecto globoso com eventuais pseudópodes dividido por outras variantes, como o CBC nodular [Mackie RM e cols. (2004); Rigel D (2008)].

São considerados de alto risco os tumores maiores que dois centímetros, aqueles localizados na face e pescoço, os localizados em áreas de fusão embrionária (sulco nasogeniano, epicantos dos olhos, regiões retroauriculares), lesões recidivadas, lesões em locais de radioterapia prévia, lesões em pacientes imunossuprimidos (transplantados, SIDA) e lesões que fazem parte de síndromes genéticas familiares como Gorlin, Rombo e Basex [Corona R e cols. (2001); Rubin A e cols. (2005); Rigel D (2008)].

O tratamento do CBC é cirúrgico, via de regra, com margem de segurança adequada. Métodos destrutivos como a criocirurgia, a terapia fotodinâmica e a eletrocauterização, com ou sem curetagem, devem ser usados em tumores não invasivos e de baixo risco, especificamente os CBC superficiais. A radioterapia tem seu uso restrito nos pacientes nos quais, por motivos diversos, a cirurgia não possa ser realizada. No entanto, é sabido que as recidivas do CBC, principalmente do esclerodermiforme, após radioterapia tendem a ser praticamente intratáveis [Rubin A e cols. (2005); Rigel D (2008)].

### **1.1.1.3 Carcinoma Espinocelular (CEC)**

O carcinoma espinocelular, ao contrário do Carcinoma basocelular, é um câncer "clássico", na medida em que apresenta lesões precursoras, progressão tumoral e real potencial para o desenvolvimento de metástases [Rigel D (2008)].

A exposição à radiação UV é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do tumor. Porém, de forma diversa do CBC, o CEC necessita de

uma alta dose cumulativa de radiação UV durante a vida para se desenvolver. Este tipo de exposição solar é, na maioria das vezes, ocupacional [*Alam M e cols. (2001); Rubin A e cols. (2005)*].

O CEC pode se desenvolver em qualquer área da pele, inclusive na pele glabra. As interfaces semimucosas entre pele e mucosas, como lábio e vagina, também são sítios acometidos. De fato, qualquer lugar recoberto por epitélio escamoso (por exemplo boca, língua e esôfago) pode abrigar um CEC [*Rigel D (2008)*].

O comportamento do CEC na pele cronicamente exposta tende a ser menos agressivo do que aquele observado nas interfaces semimucosas ou em áreas de traumatismo frequente, onde o risco de metástases é maior. De fato, enquanto a chance de metástase pode alcançar 30% nas semimucosas, na pele cronicamente exposta este risco não chega a 5% [*Alam M e cols. (2001)*].

As ceratoses actínicas são notadamente lesões precursoras do CEC. Estudos de linhagem celular mostraram que existe uma ligação entre lesões de ceratose actínica e CEC adjacentes. Isto levou à conclusão de que ceratoses actínicas estão em um estágio precoce, pré-tumoral. De fato, a ceratose actínica e o CEC também comungam de alterações pontuais no gene p53, sendo esta a alteração mais comum no CEC.

O gene p53 é um gene supressor tumoral, denominado "guardião do genoma", localizado no braço longo do cromossoma 17. Sua função principal é interromper o ciclo celular em G<sub>1</sub> em resposta a um "stress" citotóxico. Desta forma a célula pode entrar em um "modo de reparo", reestruturando ou levando à apoptose

células com alterações cromossômicas. Estas alterações podem ser provocadas, no caso dos CEC, por radiação UV, agentes químicos (como alcatrão e arsênico) ou proteínas virais (E6 e E7 do HPV) e normalmente se constituem em dímeros aberrantes de timina [*Alam M e cols. e Corona R e cols. (2001)*].

Um modelo teórico para a formação do CEC é o de que uma mutação pontual no gene p53 pode sobreviver aos mecanismos de reparo gênico e, através de contínua exposição solar, sofrer expansão clonal. Uma segunda mutação no gene p53 faria uma seleção entre os clones, mantendo aquelas com potencial para crescimento exponencial. Alterações genéticas adicionais e sequenciais trariam capacidade de invasão através da formação de enzimas proteolíticas e, caso mantido o estímulo e não havendo reparo pelo sistema imune, conseqüente potencial para metástase [*Rigel D (2008)*].

Do ponto de vista clínico, o CEC pode ser oriundo de uma ceratose actínica, apresentando-se inicialmente como uma lesão eritemato-acastanhada, mais palpável do que visível, localizada em áreas expostas ao sol.

O aparecimento ou a evolução da ceratose actínica para uma lesão em placa, eritematosa, levemente elevada e com descamação superficial, na maioria das vezes discreta ou escamo-crostosa, é já considerada uma lesão de CEC *in situ*, denominada Doença de Bowen. Esta variante inicial do CEC caracteriza-se pela dificuldade de ser diferenciada de uma ceratose actínica ou de outras lesões eritemato-escamosas. Ocorre mais comumente na face e pescoço e pode, inclusive, ser pigmentada. As lesões de CEC *in situ* localizadas na mucosa genital são chamadas de Eritroplasia de Queyrat. A papulose bowenoide, tipo de lesão

verrucosa castanho-amarronada da região genital que apresenta características histopatológicas indistinguíveis do CEC *in situ*, podem ser consideradas condilomas genitais, pois seu comportamento biológico não difere destes na maioria dos casos [Rubin A e cols. (2005); Rigel D (2008)].

O CEC invasivo apresenta-se como nódulo ou placa eritemato descamativa, que rapidamente aumenta de tamanho e torna-se desconfortável. A infiltração, pouco presente na formas iniciais da neoplasia, é mais pronunciada, levando à formação de lesões nodulares induradas. O grau de hiperqueratose é variável, mas, como regra, o CEC invasivo tende a ser mais hiperqueratótico. Assim como acontece com o CBC, o crescimento da lesão e sua anaplasia podem levar à ulceração [Rigel D (2008)].

O ceratoacantoma, lesão de rápido aparecimento e apresentação clínica de nódulo com úlcera preenchida por intensa hiperqueratose, pode ser histopatologicamente indistinguível do CEC invasivo quando apresenta atipia citológica. Entretanto, seu comportamento biológico é mais benigno e demanda tratamento diferenciado [Rigel D (2008)].

Outra variante do CEC é o carcinoma verrucoso. Ele se divide, de acordo com sua localização primária em *epitelioma cuniculatum* (nas extremidades), condiloma gigante de Buschke-Lowenstein (genitais) e papilomatose oral florida (cavidade oral e lábios). Este tipo de CEC é bem diferenciado e tende a não metastatizar, mas recidiva com frequência [Rubin A e cols. (2005)].

Por definição, o exame histopatológico do CEC, a partir da variante *in situ*, mostra atipias de queratinócitos em toda a espessura da epiderme, com

pleomorfismo nuclear e células apoptóticas abundantes. Cistos córneos podem se formar e as alterações descritas usualmente se estende até a porções inferiores das estruturas anexiais [Mackie RM e cols. (2004)].

O CEC mostra características de invasão através de ilhas de tumor "desgarradas" em diferentes níveis do derma, circundadas por um infiltrado inflamatório polimorfo de intensidade variável. As células tumorais são intensamente pleomórficas e rosadas (depósito de queratina de alto peso molecular) e a anaplasia do tecido é evidente. A indiferenciação por vezes exige exames imunohistoquímicos para diferenciar o CEC invasor de melanomas, fibroxantomas atípicos e leiomiossarcoma. Nesta forma invasora, infiltrações perineurais são mais comuns [Mackie RM e cols. (2004)].

O tratamento do CEC, assim como o do CBC, é preferencialmente cirúrgico. Reservam-se margens de segurança maiores na excisão de tumores de alto risco e nas variantes menos diferenciadas. O prognóstico dos pacientes com metástases é ruim e, a grande maioria destes pacientes, evoluem ao óbito antes de dois anos de evolução [Alam M e cols. (2001)].

#### **1.1.1.4 Câncer de pele e transplantes de órgãos**

De acordo com estudos de base populacionais, realizados principalmente na Austrália e Nova Zelândia, os pacientes transplantados têm risco até 4 vezes maior de desenvolver neoplasias sistêmicas e cutâneas, entre elas câncer de pele, linfomas, câncer do colo uterino e sarcomas, incluindo o sarcoma de Kaposi [Sheil AG (1993); Berg D (2002)].

Inclusive, é importante destacar que os indivíduos transplantados imunossuprimidos desenvolvem mais neoplasias epiteliais do que outras neoplasias não epiteliais bastante mais comuns na população em geral. Por exemplo, os pacientes transplantados possuem taxas de incidência maior de cânceres do trato urogenital, esôfago, laringe e brônquios, enquanto cânceres de incidência elevada na população não transplantada, como próstata e mama, não têm incidência alterada após o transplante [*Sheil AG (1993)*].

Evidências de estudos de coorte e retrospectivos mostram uma incidência de câncer de pele após transplantes elevada para todos os tipos de câncer de pele, como visto na Tabela 2 [*Hartevelt M e cols. (1990)*; *Bouwes Bavinck JN e cols. (1996)*; *Jensen P (1999)*; *Berg D (2002)*].

**Tabela 2. Razões de incidência de câncer de pele na população transplantada**

<b>Câncer de pele</b>	<b>Incremento na incidência (n° de vezes)</b>
Carcinoma Espinocelular	65X
Carcinoma espinocelular do lábio inferior	20X
Carcinoma Basocelular	10X
Melanoma	3,4X
Sarcoma de Kaposi	84X

Tabela modificada de Berg et al. sobre dados de Jensen et al e Hartevelt et al (2002).

Bouwes Bavinck e colaboradores, em estudo de base populacional na Holanda, mostraram que o risco de desenvolver CPNM aumenta progressivamente com o tempo de transplante. Com um ano de transplante, o risco aumenta em 7%; com 11 anos pós-transplante aumenta 45% e, naqueles pacientes que chega a mais de 20 anos de sobrevivência após o transplante, o risco aumenta 70%. O autor também mostrou que quanto mais próximo do Equador, maior a chance de desenvolver

CPNM, evidenciado pelas maiores taxas encontradas na Austrália do que na Holanda e clarificando o papel da exposição solar e do fototipo como fatores primários no desenvolvimento do câncer de pele [*Bouwes Bavinck JN e cols. (1991); Emtestam L e cols. (1996)*].

O carcinoma espinocelular é, dos cânceres de pele não melanoma, o que mais dramaticamente se altera após o transplante e consequente imunossupressão iatrogênica. Sua incidência pode chegar a aumentar até 65 vezes nos transplantados e a relação entre a incidência de carcinoma espinocelular e basocelular, que na população não transplantada se situa em 4 CBC/1 CEC, inverte-se [*Berg D (2002)*].

Não só a incidência do CEC, mas também a agressividade e o número de lesões por paciente aumentam com o transplante, assim como também diminui a idade com a qual os pacientes apresentam as primeiras lesões. O transplante aumenta o risco de metástases (linfonodais e a distancia) e de morte por CEC. O risco de metástase de CEC em pacientes transplantados é de 7% e o prognóstico é sombrio, com 54% deste pacientes não alcançando os 3 anos de sobrevida [*Sheil AG (1993); Berg D (2002)*].

O risco é ainda maior na população pediátrica, na qual o CEC alcança o dobro da incidência encontrada na população transplantada maior de 18 anos. Em uma coorte com pacientes pediátricos, Penn e colaboradores publicaram taxas de metástase para linfonodos de 9% e 8% de mortalidade, o que é alarmante, na medida que esta é uma amostra de pacientes com um tempo longo de imunossupressão e exposição a percorrer [*Penn I. (1994)*].

O carcinoma basocelular apresenta dados mais discretos e menos confiáveis, pois os estudos de coorte são menos frequentes. Além disso, existe uma clara subnotificação do CBC, dada a sua baixa letalidade e lenta progressão [Berg D (2002)]. De qualquer forma, os dados publicados mostram também um aumento na incidência do CBC, com taxas de incidência 10 vezes maiores do que aquelas encontradas na população não transplantada (tabela 1) [Hartevelt M e cols. (1990)]. Existe, inclusive, estudo que mostra que, em um primeiro momento, o CBC pode até mesmo ter maior incidência do que o CEC (em poucos anos este dado diminui em favor de um crescimento acelerado nas taxas de incidência do CEC) [Ferrandiz C e cols. (1995)].

Fatores que não têm influência sobre o aumento na incidência de CPNM em transplantados são gênero, o tipo de doador (vivo/cadáver), o número de transplantes realizados, duração da diálise ou tratamento com globulina antitímócito ou OKT3 [Berg D (2002)].

A influência de antígenos HLA específicos do receptor, do *mismatch* (diferença entre os painéis HLA do receptor e do doador) de antígenos HLA-B entre receptor e doador ou de proteínas virais (por exemplo HPV) ainda permanece controversa e inconclusiva [Berg D (2002)].

Os fatores que influenciam na incidência de câncer de pele não melanoma em transplantados são, quase que na totalidade, os mesmos que os encontrados na população não transplantada: idade, fototipo, história de CPNM prévio ao transplante, infecção pelo HPV, diminuição das taxas de linfócitos CD4 (diminuição da imunidade em geral) [Berg D (2002)].

Entretanto, a imunossupressão específica, iatrogênica, derivada da tentativa de diminuir a chance de rejeição ao órgão recebido é o grande diferencial entre as duas populações mencionadas [Berg D (2002)].

O uso de novos e mais potentes imunossupressores tornaram possível que pacientes transplantados superassem os altos níveis de rejeição ao enxerto alográfico e, como consequência, nos últimos 20 anos a sobrevida dos pacientes aumentou consideravelmente [Haniharam S e cols. (2000)].

Os imunossupressores mais usados nos serviços de transplantes estão sumarizados, junto com seus mecanismos de ação, na Tabela 3.

**Tabela 3. Principais imunossupressores usados para prevenção de rejeição após transplantes e síntese de seu mecanismo de ação.**

<b>Imunossupressor</b>	<b>Mecanismo de Ação</b>
Azatioprina	Diminui síntese de nucleotídeos, o que inibe a proliferação de linfócitos T e B efetores.
Ciclosporina A	Inibe transcrição da IL-2 e enzimas cruciais para mecanismo de citotoxicidade.
Prednisona	Inibe a proliferação de células T.
OKT3	Age como imunoglobulina anticélula T.
Tacrolimus	Inibidor de transcrição. Ação similar à da ciclosporina A.
Rapamicina (sirolimus)	Potencializador da ciclosporina A. Ligada à imunofilina, inibe citocinas. Inibe fatores de crescimento celular e transdução.
Micofenolato mofetil	Diminui síntese de nucleotídeos, o que inibe a proliferação de linfócitos T e B efetores, similar à Azatioprina.
Leflunomida	Diminui síntese de nucleotídeos, o que inibe a proliferação de linfócitos T e B efetores, similar à Azatioprina.

[Adaptado de Berg, 2002].

A imunossupressão em si, independentemente do agente usado ou dose, já é fator de risco para o aumento da incidência de câncer de pele em transplantados.

Entretanto, é sabido que a potência da terapia imunossupressora, principalmente na terapia combinada, acelera o aparecimento das lesões e as torna mais agressivas. Pacientes com maior reatividade contra painel de células e menor compatibilidade HLA com o doador (*mismatch*) usualmente necessitam terapias imunossupressoras mais potentes. [Berg D (2002)]. Também os pacientes com episódios de rejeição aguda merecem o mesmo tipo de abordagem, apesar destes episódios acometerem cada vez menos pacientes [Manfro RC e cols. (2003)].

Especula-se que a ação dos agentes imunossupressores podem intervir no desenvolvimento de câncer de pele nos pacientes transplantados através de ação direta (carcinogenicidade direta) ou através da criação de um ambiente no qual a imunovigilância esteja diminuída. Sabe-se que a azatioprina é mutagênica e fotossensibiliza os indivíduos que a usam e que seus metabólitos parecem estar mais elevados em pacientes transplantados com CPNM. Da mesma forma, a ciclosporina pode causar CPNM sem afetar o sistema imunológico, como mostrado em estudos com ratos geneticamente modificados, sem sistema imune ativo que foram expostos à radiação UV [Servilla KS e cols. (1984)].

Entretanto, à luz do que vem sendo publicado até o momento, parece não haver diferença na incidência de CPNM quando comparamos os agentes imunossupressores entre si, apesar do tema ainda ser controverso.

Alguns estudos mostram a influência definidora da azatioprina sobre o desenvolvimento de CPNM, principalmente quando analisados os trabalhos com dados em animais [Kelly G e cols. (1987)]. Há outros que mostram uma ação mais danosa da ciclosporina.. A prednisona, por sua vez, completando o ciclo das

medicações mais usadas como terapia antirrejeição nos últimos 20 anos, não mostrou capacidade de induzir CPNM, mas a associação dela em esquemas com ciclosporina ou azatioprina diminui o tempo de aparecimento das lesões [*Servilla KS e cols. (1984); Kelly G e cols. (1987)*].

É indubitável que, quando associadas, estas drogas potencializam a chance do paciente desenvolver CPNM. Cabe salientar que o esquema mais usado nos últimos 20 anos foi a potente associação de ciclosporina, azatioprina e prednisona, o que muitas vezes impede a correta realização de estudos que individualizem a ação deletéria destas medicações nos pacientes transplantados com CPNM [*Berg D e cols. (2002)*].

Desta maneira, parece que outros fatores associados à imunossupressão, como tempo de uso de agentes imunossupressores e a potência do esquema administrado, são mais importantes do que a comparação dos agentes isolados entre si [*Bouwes Bavinck J e cols. (1996); Berg D. e cols. (2002)*].

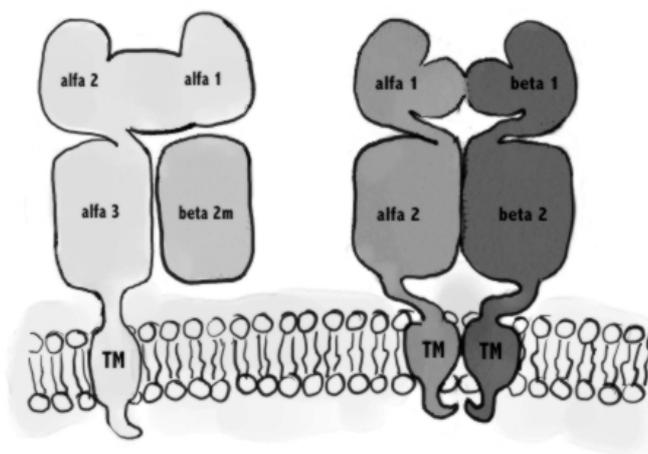
## **1.1.2 Sistema HLA**

### **1.1.2.1 Definição, nomenclatura e ação do sistema HLA**

O complexo de histocompatibilidade principal (MHC – *Major Histocompatibility Complex*) é um *locus* genético que agrupa uma coleção de genes responsáveis, entre outras ações, pelo reconhecimento de antígenos (peptídeos) endógenos e exógenos e é encontrado em todos os mamíferos [*Klein J e cols. (2000); Abbas A e cols. (2007)*].

O sistema HLA (Human Leukocyte Antigen) é a versão humana do MHC e seu *locus* se encontra no cromossomo 6 (fig. 1), contendo mais de 200 genes, dos quais em torno de 40 são responsáveis pela formação de antígenos leucocitários. O restante dos genes são relacionados a diversas atividades, na maioria não referentes à imunidade ou ao sistema HLA em si [Klein J e cols. (2000); Abbas A e cols. (2007)].

Os genes HLA relacionados à imunidade, por sua vez, são classificados em genes de classe I e II, que são funcional e estruturalmente diferentes e codificam moléculas proteicas MHC transmembrana (fig 1).



**Figura 1. Estruturas das moléculas MHC classe I e II. [Klein J e cols. (2000)]**

Os genes de classe I, encontrados basicamente em células somáticas, são responsáveis pela codificação de cadeia polipeptídica alfa das moléculas MHC classe I e se subdividem em HLA-A, B e C, chamados genes clássicos. A cadeia

beta é codificada por um gene no cromossoma 15, o gene da beta microglobulina, e ela se liga de forma não covalente à cadeia alfa

A cadeia alfa se divide em cinco domínios, sendo dois deles domínios para ligação de peptídeos (*peptide-binding domains*) denominados alfa 1 e alfa 2, um domínio imunoglobulina-símile (*immunoglobulin-like domain*) denominado alfa 3, uma região transmembrana e uma cauda citoplasmática. O domínios terminais alfa 1 e 2 formam uma fenda capaz de ligar peptídeos de até 11 aminoácidos, o que acontece no assoalho da fenda. As porções laterais e superiores da fenda entram em contato com o receptor da célula T (TCR) e contribuem para o mecanismo de **restrição pelo MHC**, discutido adiante. O domínio alfa 3 é constante e responsável pela ligação com o Linfócito T CD8+.

Os genes da classe II são encontrados em células B, células T ativadas, células dendríticas, macrófagos e células epiteliais do timo e tem seus *loci* no cromossomo 6, designados por três letras. A primeira letra é **D**, e se refere à classe II. A segunda letra pode ser **M, O, P, Q** ou **R** e se refere à família. A terceira letra, **A** ou **B**, faz referência à cadeia, alfa ou beta, respectivamente. Desta forma, a denominação HLA-DRB caracteriza genes da classe II, da região R que codificam a cadeia beta. Os genes também podem ser denominados individualmente por números arábicos, sendo que seus alelos podem ser escritos em arábicos após um asterisco. Sendo assim, a denominação HLA-DRB1\*0401 é a expressão gráfica dos alelos 0401 do gene 1, que codifica a cadeia beta de uma molécula classe II que pertence à família R (figura 1) [*Klein J e cols. (2000); Abbas A e cols. (2007)*].

Cada uma das cadeias (alfa e beta) das moléculas de classe II possuem quatro domínios (fig 2). São denominados da mesma forma que os domínios da cadeia alfa da molécula de classe I: domínio para ligação de peptídeos (alfa 1 e beta 1), imunoglobulina-símile (alfa 2 e beta 2), regiões transmembrana e caudas citoplasmáticas. A fenda criada pelos domínios terminais alfa1 e beta 1 da molécula de classe II é maior que a criada nos domínios terminais da molécula de classe I, podendo acomodar peptídeos de até 30 aminoácidos. O domínio beta 2 liga-se ao co-receptor da célula T CD4+, sendo, da mesma forma que o domínio alfa 3 da cadeia de classe I, não polimórfico e responsável pelo mecanismo de restrição pelo HLA/MHC [Baker R e cols. e Klein J e cols. (2000); Donadi E (2001); Abbas A e cols. (2007)]. Os genes do sistema HLA são polimórficos e expressos de maneira co-dominante. Assim, como os alelos herdados do pai e mãe são igualmente expressos, seis moléculas da classe I (HLA-A, B e C) são expressas nas células. No caso das moléculas de classe II (HLA-DR, DQ, DP), na medida em que ambas cadeias alfa e beta são polimórficas e co-dominantes, pode-se herdar a cadeia alfa de um alelo e a beta de outro, tornando o número de variações presente em cada célula maior, podendo haver até 20 moléculas de classe II em cada célula [Abbas A (2007)].

Cada molécula HLA pode apresentar um antígeno por vez, mas, por outro lado, a mesma molécula HLA pode apresentar peptídeos diferentes em cada oportunidade. Isto acontece devido ao fato de que apenas alguns resíduos proteicos de cada peptídeo antigênico ligam-se de fato ao assoalho da fenda dos domínios terminais das cadeias de classe I ou II. No assoalho da fenda existe um pequeno número de bolsas que servem de ligação para os resíduos dos peptídeos. Desta

forma, os peptídeos devem comungar de apenas poucos resíduos que se acomodem nessas bolsas, tornando a molécula HLA pouco específica e aumentando as chances dos antígenos proteicos serem apresentados. O tempo de duração desta ligação, peptídeo-molécula HLA é bastante expressivo, podendo durar dias, fato compreensível, na medida em que um tempo maior de ligação aumenta a chance da APC encontrar um linfócito ao qual pode apresentar o peptídeo ligado [Baker R e cols. e Klein J e cols. (2000); Donadi E (2001); Abbas A e cols. (2007)].

Outra característica importante das moléculas HLA é o fato dessas serem expressas na superfície celular somente ligadas a um peptídeo. As moléculas HLA são montadas pelas células apresentadoras de antígeno em seu retículo endoplasmático rugoso, aonde ficam incompletas [Klein J e cols. (2000); Abbas A e cols. (2007)].

Após sinalização por citocinas e pelo TLR, as cadeias alfa e beta-microglobulina da molécula HLA classe I em formação são ajudadas por chaperones moleculares (tapasina, calnexina, calreticulina e outros). Os chaperones são úteis para estabilizar a molécula e evitar que elas se dobrem, permitindo sua futura ligação com os peptídeos (material genético viral, no caso das moléculas de classe I). Estabilizadas, as cadeias unidas migram para a porção luminal do retículo endoplasmático na extremidade de um canal formado por proteínas TAP1 e TAP2 (*transporters associated with antigen processing*), codificadas por genes de mesmo nome. O peptídeo advindo do citosol carregado por um proteassoma é direcionado para a outra extremidade do canal e subitamente é acoplado pela fenda terminal da

molécula de classe I. Este complexo molécula MHC – peptídeo é desacoplado do canal TAP1/TAP2 e migra, através do aparelho de Golgi, para a membrana da célula, onde a molécula de classe I permanecerá ancorada por seu domínio transmembrana, deixando à mostra, na superfície da célula, as cadeias alfa 1, 2 e 3, o peptídeo acoplado e a cadeia beta-microglobulina, prontos para apresentação aos linfócitos T CD8+ [Klein J (2000)].

A formação das moléculas de classe II também é feita no retículo endoplasmático rugoso, onde as duas cadeias, com auxílio de chaperones moleculares, são unidas. Entretanto, de forma diversa daquela vista para as proteínas de classe I, o peptídeo não é acoplado aos domínios terminais das cadeias da molécula de classe II neste momento. A molécula HLA classe II formada no retículo endoplasmático é unida a uma molécula, também produzida no retículo endoplasmático, a cadeia invariável. Esta molécula impede o preenchimento da fenda terminal da molécula de classe II, o que impediria a posterior formação do complexo molécula HLA-peptídeo. Assim ligadas, elas são transportadas pelo aparelho de Golgi até a vesícula endocítica que transporta a proteína extracelular (seja ela exógena/bacteriana ou própria do indivíduo / autoimune). Unidas formam um compartimento chamado de MHC classe II, onde proteases degradam a proteína exógena em peptídeos, assim como a maior parte da cadeia invariável, deixando somente a porção acoplada à fenda terminal da molécula classe II. Quase chegando à membrana plasmática, uma molécula de classe II chamada HLA-DM acaba por deslocar a última porção da cadeia invariável, que bloqueava a fenda terminal, e o peptídeo, acaba por se acoplar. Com esta conformação, a cadeia HLA classe II ligada ao peptídeo é exposta na superfície da célula, de maneira similar à molécula

de classe I, aguardando a apresentação aos linfócitos T CD4+(fig3) [Baker R e cols. e Klein J e cols. (2000)].

O sistema HLA tem uma importância primordial no mecanismo de reconhecimento de antígenos peptídicos. Os produtos dos genes HLA são moléculas que apresentam peptídeos para os linfócitos T, sendo que esses somente reconhecerão os antígenos peptídicos ligados a moléculas HLA. Este processo, no qual somente existe o reconhecimento do peptídeo quando ligado a moléculas HLA (MHC), é chamado *restrição pelo MHC* e determina uma especificidade dupla do receptor no linfócito T (TCR), tanto aos aminoácidos do peptídeo apresentado, quanto a resíduos da molécula HLA [Baker R e cols. e Klein J e cols. (2000); Abbas A e cols. (2007)].

Os antígenos proteicos exógenos são capturados pelas Células Apresentadoras de Antígeno (APC) e depois são levados para os órgãos linfoides periféricos, sendo que os antígenos capturados livres nos tecidos são conduzidos aos linfonodos, enquanto os antígenos capturados na corrente sanguínea são levados pelas APC ao baço [Abbas A (2007)]. As APC são células dentríticas, intensamente presentes nos órgãos linfoides e sempre onde houver presença marcante de linfócitos T, seu contraparte no sistema de apresentação de antígenos. Na pele, as células dentríticas são chamadas células de Langerhans, e apresentam características de uma célula imatura, sendo bastante ineficaz na estimulação de linfócitos T. Entretanto, estas células possuem receptores capazes de se ligar a resíduos terminais de manose ou fucose, presentes em glicoproteínas de bactérias, mas não em mamíferos, desta forma iniciando o processo de captura da partícula

por fagocitose ou micropinocitose. Este receptores fazem parte de uma família maior chamada MMR (macrophage mannose receptor family) e um de seus principais representantes, neste caso, é um receptor designado DEC 205.

Após a captura do antígeno, a célula dentrítica migra para o baço ou para os linfonodos, e durante este trajeto, através da ação dos Toll-like Receptors (TLR), é iniciada a produção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1). Estas, associadas à sinalização direta dos TLR, produzem alterações de forma e de função na APC, tornando-as ativadas.

As APCs ativadas perdem sua afinidade pelo epitélio e são atraídas por quimiocinas das zonas de células T dos linfonodos, assim como, enquanto migram, aumentam a síntese e consequente expressão de moléculas MHC na sua superfície. Além das moléculas MHC, moléculas necessárias para coestimulação dos linfócitos T também são expressas durante a rota de migração das APC. Este processo de migração, desde a captura do peptídeo antigênico no epitélio até o primeiro contato da APC já amadurecida com o linfócito T nos órgãos linfoides periféricos, dura em torno de 10-14 horas. Portanto, este é o tempo que demora para iniciar o processo dependente de receptores HLA/MHC, na medida em que esses exercem sua função na apresentação final e na ativação do linfócito T no linfonodo ou baço [*Baker R e cols. e Klein J e cols. (2000); Abbas A e cols. (2007)*].

#### **1.1.2.2 Sistema HLA e transplantes de órgãos.**

Apesar do desconhecimento da comunidade médica sobre os sistema HLA, o transplante de órgãos sólidos já era viável na década de 60 devido ao conhecimento sobre o papel chave dos linfócitos T na rejeição ao órgão doador. O emprego de

agentes antilinfocitários, inicialmente prednisona e radiação, posteriormente azatioprina, tornaram o transplante renal clinicamente viável.

O conhecimento sobre o sistema HLA como agente imunológico definidor do que era tecido "estranho" ou "próprio" foi inicialmente proposto *in vitro* por Billingham e colaboradores em 1964, baseado em trabalhos de Medawar e colaboradores (1954).

Portanto, o modelo teórico para demonstrar que os enxertos alográficos que estavam sofrendo rejeição eram os mesmos que possuíam um número expressivo de antígenos diferentes do doador (*mismatch*) estava definido.

Apesar do estudo de Merrill e colaboradores (1956), indicando que o transplante entre gêmeos idênticos era possível sem imunossupressão, foi o grupo de Dausset, em 1965, que concluiu que a incompatibilidade nos perfis HLA do doador e do receptor afetava o desfecho do tecido transplantado. Entretanto, o conhecimento sobre o próprio sistema HLA e sua tipificação laboratorial ainda engatinhavam e diversos estudos mostravam resultados conflitantes, culminando com pesquisa de Terasaki e colaboradores em 1970, que de traziam dados contra uma possível associação entre HLA *mismatching* e tempo de sobrevida do enxerto.

Esta controvérsia entre os grupos que apoiavam o papel crucial do sistema HLA na rejeição de órgãos transplantados e os grupos que duvidavam desta afirmação durou até que o conhecimento teórico sobre a própria biologia molecular, da imunologia humana e por consequência do sistema HLA, tornou-se mais consistente [Baker R (2000)].

Atualmente, o papel do sistema HLA como agente primordial na rejeição do tecido transplantado é universalmente aceito, principalmente após os primeiros resultados do Collaborative Transplant Study (CTS), atuando em 47 países, em centros de transplante de referência desde 1986. Este estudo, em resultados publicados em 1996, confirmou o profundo impacto da compatibilidade do perfil HLA sobre o desfecho do transplante, mostrando que tanto a sobrevida do paciente como a do enxerto transplantado são maiores quando ambos haplótipos eram compatíveis entre doador e receptor (+/- 85%) e que, por consequência, quanto menor a compatibilidade, menor a chance de sobrevida do paciente e do enxerto (65% para doadores cadáveres com ambos haplótipos incompatíveis) [Opelz G (2000)].

O polimorfismo dos genes do sistema HLA torna difícil encontrar, entre doadores cadáveres não relacionados, doadores compatíveis para HLA-A, B e DR, os três *loci* mais importantes para o sucesso do transplante renal. Existem 451 alelos para os genes HLA-A, 702 alelos para os HLA-B e 525 alelos para os HLA-DR.

As chances de encontrar um familiar completamente compatível para doação são as seguintes e aumentam em grupos étnicos e raciais mais homogêneos: pai/mãe - 25%; um irmão - 25%; dois irmãos - 44%; três irmãos - 58%; quatro irmãos 68%.

Quando considerado o haplótipo analisado contendo os três *loci* mais importantes (A,B e DR), o percentual de sobrevida do rim transplantado, por número de alelos diferente entre doador e receptor (*mismatching*) encontra-se na tabela 4.

**Tabela 4. Sobrevida do rim transplantado por discordância de haplótipos (*mismatch*).**

Número de discordâncias entre haplótipos	Sobrevida do rim transplantado (%)
0	68
1	61
2	61
3	58
4	58
5	57
6	56

De fato, a diferença na sobrevida do enxerto entre os pacientes com 0 e 6 *mismatches* não é tão expressiva. Entretanto, não só o número de discordâncias entre o HLA do receptor e doador são importantes para a sobrevida do enxerto e do paciente transplantado, mas também o *locus* da discordância também parece influenciar os dados.

Durante o primeiro ano de transplante, a influência do HLA-DR tende a sobrepujar a dos *loci* HLA-A e B. Após este período, a influência dos três *loci* aparentam ter o mesmo impacto e tendem a ser aditivas, no sentido em que a combinação entre os HLA-A e B ou HLA-B e DR são mais importantes do que o impacto causado por qualquer *locus* individualmente [Opelz G (2000)].

Os dados sobre incompatibilidade HLA são importantes, mas à luz da escassez de doadores e órgãos para transplante e do crescente número de pacientes necessitando de transplante renal, cresce a importância da terapia imunossupressora. Na medida em que não são encontrados doadores compatíveis, os doadores cadáveres, não relacionados e com o perfil HLA incompatível (6 *mismatches*) são cada vez mais comuns no dia a dia dos Serviços de transplantes.

E nestes casos, a terapia supressora em vigência atualmente tem sucesso em manter o rim a salvo da rejeição em 90% dos pacientes durante o primeiro ano de transplante. Por outro lado, a potência imunossupressora necessária para se alcançar tal feito, tende a aumentar o risco de infecções e neoplasia, como câncer de pele não melanoma [Opelz G (2000)].

Para detecção da histocompatibilidade entre receptor e doador, são realizados três tipos de testes:

1. Tipificação do HLA do receptor e do doador: pode ser feito por método sorológico ou por teste de tipificação do DNA: usado para determinar o perfil HLA do receptor e do doador.
2. Análise de anticorpos anti HLA no soro do receptor: usado para determinar os anticorpos anti-HLA presentes no soro do receptor (sabe-se o perfil do receptor, mas precisa-se saber contra quais HLA este paciente tem anticorpos pré-formados).
3. Teste de compatibilidade ou prova cruzada linfocitária: detectar, mais precisamente, a presença de anticorpos pré-formados contra os tecidos do receptor.

### **1.2.2.3 Sistema HLA e câncer de pele não melanoma**

Myskowski e colaboradores em 1985 realizaram o que talvez seja o primeiro trabalho tentando associar um antígeno HLA específico com CPNM. A base para a associação pretendida no trabalho foi o achado de alguns HLA específicos relacionados com doenças imunomediadas ou dependentes do *status* imune dos

indivíduos, como micose fungoide, sarcoma de Kaposi, lupus sistêmico e esclerodermia.

O trabalho comparou 31 pacientes não transplantados com múltiplos cânceres de pele não melanoma com controles não doentes, pareados para sexo e idade e mostrou um aumento do HLA-DR1 nos pacientes com múltiplos CBC, quando comparados com os controles. O HLA-DR1 seria um marcador para baixa responsividade imunológica, pois além de provocar aumento nas taxas de CPNBM, também diminui as chances de rejeição ao órgão transplantado [*Myskowski PL (1985)*].

Cerimele e colaboradores realizaram estudo avaliando o perfil de antígenos HLA no sangue de pacientes não transplantados com múltiplos cânceres de pele não melanoma, originários da Sardenha, Itália. Os pacientes foram separados em grupos de acordo com o tipo de câncer apresentado: de um total de 43 pacientes estudados, 30 desenvolveram múltiplos carcinomas basocelulares e 13 desenvolveram múltiplos carcinomas epidermoides. Os casos foram pareados com 220 indivíduos sadios, como controle [*Cerimele D (1988)*].

Como resultado, obtiveram uma menor expressão de antígenos B-17 nos pacientes com câncer, estando presente em 23,6% dos pacientes controles e somente em 6,6% e em 15,3% os paciente com múltiplos basocelulares e epidermoides respectivamente ( $p=0,005$ ). Os antígenos Cw3 e DR1 foram encontrados aumentados no grupo com ambos tipos de câncer, sendo o risco relativo de desenvolver múltiplos basocelulares igual a 3,88 para Cw3 e igual a 3,00

para DR-1; nos pacientes com múltiplos epidermoides, o risco relativo foi de 2,31 para Cw-3 e 2,81 para DR-1[Cerimele D (1988)].

A conclusão dos autores foi que os antígenos Cw-3 e DR1-1, aumentam a chance de pacientes não transplantados desenvolverem múltiplos CPNM, enquanto o antígeno B-17 conferiria um caráter protetor aos pacientes [Cerimele D (1988)].

Nakamura e colaboradores realizaram a análise da expressão de antígenos HLA de classe I e II diretamente nas células tumorais de 16 pacientes não transplantados, usando, como controle, a pele normal do paciente. Não foi encontrada associação alguma entre antígenos de classe I, mesmo quando estratificada por sub-tipo histológico ou por infiltrado peritumoral. A expressão destes antígenos foi fraca, enquanto a expressão dos antígenos de classe II foi mais forte. Dentre os antígenos de classe II, os HLA-DR foram os que mais positivamente estavam expressos. Entretanto, os autores não informaram, ou não realizaram tipificação, de quais antígenos HLA-DR foram expressos mais fortemente [Nakamura T e cols. (1990)].

O pesquisador mais prolífico em termos de trabalhos relativos à associação de antígenos HLA com CPNM é Czarnecki e seu grupo de colaboradores. Entretanto, quando são analisados seus trabalhos cronologicamente, iniciando em 1991 e terminando em 1995, é notável uma volubilidade de conclusões, por vezes díspares, que culmina com a interrupção da linha de pesquisa.

O primeiro dos trabalhos do grupo, realizado em 1991, analisou o soro de 120 pacientes não transplantados, sendo destes 79 somente com basocelulares e os demais com outras neoplasia associadas. Foram usados 201 controles sadios.

Os resultados mostraram uma maior expressão de antígenos HLA-DR1 nos pacientes do que nos controles, 36,7% contra 19,4%, respectivamente ( $p < 0,005$ ). Esses resultados são ainda mais expressivos quando analisados pela idade, sendo que os autores encontraram maior incidência de HLA-DR1 entre pessoas com câncer abaixo do 54 anos de idade. Os antígenos HLA-DR4 foram encontrados menos expressos no grupo com CPNM do que no grupo controle sadio, mas não foi significativo estatisticamente. Não foram encontrados resultados que relacionassem os antígenos HLA a múltiplos CPNM.

A partir dos resultados descritos, comentou-se que os antígenos HLA-DR1 aumentavam o risco de CPNM isolados em pessoas jovens e que, nestes indivíduos, a suscetibilidade genética teria papel importante quando associada à radiação UV. Nos indivíduos mais idosos, a carga UV recebida já seria o suficiente para obscurecer a relação entre CPNM e fatores genéticos [Czarnecki D e cols. (1991)].

No mesmo ano, Czarnecki e colaboradores, provavelmente com os mesmos dados, publicaram um artigo que relacionava o antígeno HLA-DR1 a múltiplos basocelulares em indivíduos do sul da Austrália, mas com um risco relativo menor (RR 2,1) do que aquele encontrado em pessoas mais distantes do Equador. O mesmo resultado de diminuição na expressão de HLA-DR-4 foi encontrado. [Czarnecki D e cols. (1991)].

Finalmente, ainda em 1991, Czarnecki e colaboradores, usando seus dados e fundamentado nos trabalhos de Cerimele [Cerimele D (1988)] e Myskowski [Myskowski PL (1985)], realizados no hemisfério norte, publicaram resultados que

mostravam uma associação entre HLA-DR7 e a presença de múltiplos cânceres de pele não melanoma em não transplantados, quando comparados a indivíduos sadios (RR 3,4). Nas suas conclusões, os autores realizaram uma revisão dos artigos australianos e do hemisfério norte até 1991 e relataram, naquele momento, que os antígenos HLA-DR1 e DR 7 estariam relacionados com múltiplos CPNM, mas que a relação entre CPNM e DR1 decrescia com a proximidade do Equador. Na Austrália, a relação entre múltiplos CPNM e HLA-DR7 seria mais forte do que com o antígeno DR1 [Czarnecki D e cols. (1991)].

No ano seguinte, 1992, Czarnecki e colaboradores publicaram estudo no qual analisavam sangue de 82 pacientes não transplantados, divididos em dois grupos. O primeiro, de 38 pacientes com até nove basocelulares removidos no passado; o segundo com 29 pacientes que já haviam removidos cirurgicamente mais de 20 carcinomas basocelulares. Os pacientes que haviam tido entre 10 e 19 basocelulares foram excluídos. Como controle, foram utilizados 201 pacientes sadios.

Não houve associação de qualquer tipo com antígenos de classe I. O antígeno HLA-DR1 esteve associado mais expressivamente com basocelulares em indivíduos com menos de 10 lesões. Não houve expressão significativa do antígeno nos pacientes com mais de 19 lesões.

Como conclusão, os autores apontaram a chance do antígeno HLA-DR1 ser um fator importante no aparecimento de lesões isoladas em idade precoce, levando em conta que a radiação UV seja o fator selecionador para múltiplas lesões e não o perfil imunogenético [Czarnecki D e cols. (1992)].

No mesmo ano de 1992, Czarnecki e colaboradores publicaram artigo no qual avaliavam a relação entre múltiplos CPNM e o perfil HLA em pacientes transplantados renais do sul da Austrália.

Os resultados mostrados evidenciavam uma menor relação do HLA-DR7 com múltiplos cânceres de pele nos imunossuprimidos, quando comparados com os pacientes imunocompetentes (RR 3,4), apesar deste antígeno ainda se mostrar mais elevado do que na população livre de CPNM. Ao contrário de outros trabalhos, não houve relação entre a pouca expressão de HLA-A11 e CPNM nesta população, evidenciando que o antígeno não conferia proteção aos pacientes transplantados. [*Bouwes Bavinck JN e cols. (1991); Czarnecki D e cols. (1992); Rigel D (2008)*]

Um último artigo deste grupo de pesquisadores, em 1992, reforçava a ideia de que múltiplos CPNM são mais relacionados à exposição solar do que à presença de antígenos HLA específicos. A relação entre expressão forte de HLA-DR1 e CPNM se perdeu quando foram analisados pacientes que moraram 70% de suas vidas nos trópicos [*Czarnecki D e cols. (1992)*].

Em 1993, Czarnecki e colaboradores publicaram estudo feito entre 152 pacientes imunocompetentes com múltiplos CPNM (3 ou mais) e comparados com 201 pacientes controles. Os pacientes foram separados em 3 grupos, de acordo com o tipo de CPNM apresentado: basocelular, epidermoide com basocelular e basocelular com melanoma .

Não houve diferença entre as expressões dos antígenos de classe I entre os grupos. Houve uma maior expressão do HLA-DR4 em pacientes do grupo com

basocelular e melanoma quando comparado ao grupo que possuía basocelular isoladamente.

Os autores concluíram que os antígenos HLA podem ser importantes para prever a quais tipos de câncer os pacientes estão predispostos, visto que pacientes com HLA-DR1 são associados a CPNM em idade precoce, mas não a múltiplas lesões tardias e que HLA-DR4 está relacionado a basocelulares associados a melanomas, mas não em lesões únicas [Czarnecki D e cols. (1993)].

O grupo de Czarnecki volta a publicar, em 1994, estudo com 163 pacientes imunocompetentes com neoplasias cutâneas realizando tipificação do HLA.

Os resultados mostraram novamente a associação do HLA DR4 e DR7 no grupo com ambos basocelulares e epidermóides. Além disso, os autores ainda acrescentaram o aumento da expressão do HLA-DR53 neste grupo, mas não determinam sua influência real [Czarnecki D e cols. (1994)].

Em 1995, Czarnecki e colaboradores publicam carta ao editor na qual relatam estudo realizado na Austrália, onde foram arrolados 29 pacientes imunocompetentes com menos de 30 anos de idade e com somente uma lesão de carcinoma basocelular comprovadamente excisada. Os pacientes foram pareados com controles do mesmo sexo e idade, hígidos.

O objetivo do estudo foi avaliar se o antígeno HLA-DR1 estava associado com o aparecimento de lesões isoladas ou múltiplas em idade precoce. Os resultados não mostraram diferenças significativas na expressão do antígeno DR1 entre o grupo com câncer e o grupo controle. Como conclusão, afirmaram que o

antígeno estudado estava relacionado com aparecimento de múltiplas lesões de CPNM em idade precoce e defenderam que o sistema HLA, como um todo, deve estar associado somente com múltiplos cânceres de pele [Czarnecki D e cols. (1995)].

Este grupo de pesquisadores sumarizam seus achados na seguinte sentença: “Na Austrália, HLA-DR1 foi associado a múltiplos carcinomas basocelulares em idade precoce, HLA-DR7 foi associado com o desenvolvimento de múltiplos carcinomas basocelulares e carcinomas espinocelulares e o HLA-DR4 foi associado com o desenvolvimento de carcinoma basocelulares associados a melanomas malignos” [Czarnecki D (1995)].

Bouwes Bavinck pesquisou na Holanda e na Oceania diversas possibilidades de associação entre distintos subtipos de antígenos HLA e CPNM. Seus trabalhos são direcionados para a população transplantada [Bouwes Bavinck JN e cols. (1991); Bouwes Bavinck JN e cols. (1996); Bouwes Bavinck JN e cols. (1997)], mas também realizou trabalho em populações de não transplantados [Bouwes Bavinck JN e cols. (2000)].

O autor focalizou seus esforços para demonstrar uma ação protetora do HLA-A11, sendo este menos encontrado nos pacientes transplantados com CPNM. Em trabalho realizado no mesmo ano, o autor mostrou não somente uma significativa associação de CPNM em pacientes transplantados com *mismatch* de HLA-B entre doadores e receptores, mas também uma associação de CPNM com homozigose de HLA-DR independentemente do sub-tipo destes. Os achados relacionando HLA-B27 com CPNM também foram significativos, [Bouwes Bavinck JN e cols. (1991)].

Quando transpôs seus trabalhos para a Oceania, Bouwes Bavick não conseguiu encontrar os mesmos resultados, descartando a associação entre CPNM e *mismatching* entre doador e receptor, ou homozigose de HLA de qualquer tipo. Os resultados destes trabalhos ainda mostraram associação fraca, sem significância estatística ( $p < 0,05$ ) com HLA-DR7. A associação de CPNM com HLA B-27 ainda mostrou-se presente nestes estudos, mas somente com CBC, contrariando os estudos feitos nos Países Baixos pelo mesmo autor, que também relacionavam HLA-B27 e CEC [*Bouwes Bavinck JN e cols. (1997)*].

Os autores relatam que a possível diferença nos achados poderia estar relacionada a uma hipotética taxa menos elevada de infecção por HPV na Oceania e pela diferença na intensidade e tempo de exposição solar prévia.

O último estudo do grupo de Bouwes Bavinck foi realizado em 2000, na ilha tropical de Saba, no mar do Caribe, onde grande parte da população é de origem holandesa e bretã (fototipo I e II), com alta incidência de câncer de pele.

Os autores mostraram somente uma associação estatisticamente significativa, novamente com HLA-DR7, sem outras associações. O interessante é que esta associação de CPNM com HLA-DR7 não foi influenciada pelo fototipo [*Bouwes Bavinck JN e cols. (2000)*].

Analisando temporalmente os trabalhos de Bouwes Bavinck e colaboradores, parece haver uma tendência a abandonar a ideia de múltiplas associações entre HLA e CPNM a favor de uma associação de CPNM somente com os HLA-DR. Também transparece uma ideia de que a importância dada a estas associações diminuiu com o tempo, sendo sobrepujada pela potência da terapia

imunossupressora e pelo tempo de sobrevida pós-transplante, conclusões também corroboradas por Jensen e colaboradores [Jensen P. (1999)]. Entretanto, ainda permaneceu a dúvida nos trabalhos do grupo se os achados relacionados ao HLA-DR7 foram fortuitos ou não.

Glover e colaboradores, em trabalho publicado em 1993, comparam a frequência de antígenos HLA entre um grupo de pacientes transplantados com múltiplos CPNM e um grupo de pacientes não transplantados com múltiplos CPNM, chegando a resultados similares aos de Czarnecki e colaboradores, principalmente no que se refere a uma relação positiva entre HLA-DR1 e CPNM em pacientes não transplantados. A razão aventada pelos autores para que não tenham achado associação similar em pacientes transplantados é que nestes a imunossupressão deve ser um fator que sobrepuja a todos os outros [Glover MT e cols. (1993)].

Long e colaboradores, em estudo de 1998, referem um aumento significativo ( $p < 0,008$ ) da positividade para HLA-DR4 em pacientes não transplantados de ancestralidade celta no Reino Unido com CPNM. Contudo, quando corrigidos os dados e comparados com controles pareados, esta associação desapareceu. No entanto, os autores corroboram os dados de Czarnecki e colaboradores em relação ao antígeno DR4 e alertam para os outros fatores de risco para CPNM que podem obscurecer os resultados obtidos, como exposição solar ou fototipo [Long CD e cols. (1998)].

Emtestam e colaboradores, em estudo sueco de 1996, relataram o mesmo desfecho e concluíram que os fatores genéticos ligados a antígenos HLA não são importantes na patogênese do CPNM. Eles seguiram a linha iniciada por Rompel e

colaboradores, que também descartam um papel importante dos antígenos HLA no desenvolvimento de múltiplos CPNM em estudo de 1994 [*Rompel R e cols. (1994); Emtestam e cols. (1996)*].

Um resumo dos estudos que exploram a possibilidade de associação do sistema HLA, principalmente de classe II, no aumento da incidência de CPNM na população transplantada e não transplantada encontra-se na Tabela 5.

É pouco conclusiva a análise dos trabalhos até agora realizados na área. A maioria tenta avaliar muitos objetivos concomitantes e acaba por inviabilizar as conclusões dos estudos. Entretanto, e em síntese, se existe associação entre o sistema HLA e CPNM em transplantados, esta associação deve envolver o HLA-DR1, DR4 ou DR7.

Tabela 5. Relação dos principais trabalhos que estudam a associação de antígenos HLA e CPNM.

AUTOR	DATA	MATERIAL	STATUS	CONCLUSÃO
Cerimele et al	1988	Sangue	População geral	Associação entre múltiplos CBC e HLA-DR1 e Cw3. HLA-B58 em negros.
Nakamura et al	1990	Lesão de CPNM	População geral	Sem associação significativa com HLA classe I. HLA DR mais expresso nos tecidos.
Czarnecki et al	1991	Sangue	População geral	Sem associação com HLA classe I. Associação com HLA-DR1 e relação inversa com HLA-DR4 em múltiplos CPNM.
Markey et al	1990	Lesão de CPNM	População geral	Muita heterogenicidade, sem relação com HLA classe I. Se existe, parece ser com HLA-DR.
Rossen	1993	Lesão de CPNM	Transplantados	Ausência de relação com HLA classe I
Allen	1991	Lesão de CPNM	População geral	Sem associação entre CPNM e HLA-DR.
Bavinck et al	2000	Sangue	Transplantados	Associação entre CBC e HLA-DR7. mesmo com ajuste para fototipo.
Bavinck et al	1997	Sangue	Transplantados	Associação de proteção entre CPNM e HLA-A11. Associação de risco entre HLA-B27 e DR-7 com CPNM.
Bavinck et al	1991	Sangue	Transplantados	Sem efeito protetor de HLA A11 sobre CPNM. Efeito deletério de HLAB27. Sem relações com outros HLA.
Bavinck et al	1991	Sangue	Transplantados	Associação entre HLA-B <i>mismatching</i> e CPNM e entre homozigose de HLA-DR e CPNM
Czarnecki	1992	Sangue	População geral	Associação entre HLA-DR1 e CBC em idade precoce, mas a associação diminui com a idade.
Czarnecki	1992	Sangue	População geral	Associação com HLA-DR1 somente em quem viveu fora dos trópicos mais de 2/3 da vida
Czarnecki	1991	Sangue	População geral	Redução de DR4 em pacientes com múltiplos CBC em relação ao controle. Sem relação entre DR1 e múltiplos CBC
Czarnecki	1994	Sangue	População geral	Relação de HLA-DR4, 7 e 53 com CPNM
Czarnecki	1991	Sangue	População geral	Múltiplos CBC associados com HLA DR7
Czarnecki	1995	Sangue	População geral	Sem relação entre HLA aparecimento precoce de um único CBC.
Czarnecki	1992	Sangue	Transplantados Vs. População geral	HLA B27 e DR7 com maior freqüência nos transplantados com CPNM do que nos pacientes não transplantados com CPNM. Sem relação com HLA-A11.
Rompel et al.	1994	Sangue	População geral	Sem associação entre CBC e HLA.
Emtestam et al	1996	Sangue	População geral	Sem associação entre CBC e HLA.
Long et al	1998	Sangue	População geral	HLA-DR4 associado a CPNM em celtas.
Myskowski et al	1985	Sangue	População geral	HLA-DR1 associado a CPNM
Glover	1993	Sangue	Transplantados V. população geral	HLA-DR associado a CPNM na população geral somente. Sem relação com HLA-A11 ou B27 e CPNM em transplantados.
Jensen et al	1999	Sangue	Transplantados	Sem relação com HLA classe I ou II

## JUSTIFICATIVA

No Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPOA), o Serviço de Transplantes é referência no Estado do Rio Grande do Sul. Os dados clínicos de cada paciente, assim como sua história médica no Serviço de Transplantes é registrada em um banco de dados, iniciado em 1977 e constantemente atualizado. Os pacientes são examinados antes do transplante e também rotineiramente após o procedimento, em intervalos regulares, pelo Serviço de Transplantes e pelo Serviço de Dermatologia do CHSCPOA. Em casos suspeitos de câncer de pele, o Serviço de Dermatologia realiza biópsia de pele, e encaminha ao Serviço de Patologia do CHSCPOA.

O Laboratório de Imunologia dos Transplantes do CHSCPOA também registra em prontuário o exame HLA feito em cada paciente. Os antígenos de classe I são analisados desde o início da realização dos exames pelo laboratório. Os antígenos de classe II, por sua vez, são rotineiramente encontrados em prontuários após 1992.

É importante que, na medida em que os pacientes transplantados possuam sobrevida cada vez maior, seja pelo suporte médico diferenciado, seja pelo avanço técnico-científico na imunossupressão iatrogênica, possamos identificar fatores de risco para desenvolvimento de câncer de pele e atitudes para evitá-los precocemente.

Na medida em que a tipagem dos antígenos HLA é de rotina realizada na prática dos transplantes de órgãos e os dados clínicos dos pacientes possuem

extenso registro no Complexo Hospitalar Santa Casa, é possível que sejam úteis no planejamento de táticas preventivas para a população em estudo.

## **2 OBJETIVOS DO ESTUDO**

### **2.1 Objetivo principal**

Avaliar a associação entre a presença dos antígenos HLA-DR1, -DR4 e -DR7 e desenvolvimento de câncer de pele não melanoma em pacientes transplantados renais.

### **2.2 Objetivos secundários**

Avaliar a incidência de CPNM em transplantados renais em uma amostra populacional do sul do Brasil.

Verificar outros fatores associados ao desenvolvimento de cânceres de pele não melanoma em pacientes transplantados renais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas A, Lichtman A. Captura e Apresentação do antígeno aos linfócitos. In: Abbas A, Lichtman A, editors. *Imunologia básica: Funções e distúrbios do sistema imunológico*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 45-67.

Abbas A, Lichtman A. Respostas imunes mediadas por células. In: Abbas A, Lichtman A, editors. *Imunologia básica: Funções e distúrbios do sistema imunológico*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 91-114.

Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001; 344(13):975-83.

Baker R. HLA and transplantation I - Allorecognition of HLA molecules in transplantation. In: Lechler R, Warrens A editors. *HLA in health and disease*. London: Academic Press; 2000. p. 387-404.

Baker R, Warrens A. The biology of histocompatibility complex molecules - I. In: Lechler R, Warrens A editors. *HLA in health and disease*. London: Academic Press; 2000. p. 51-72.

Berg D, Otle C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:1-17.

Bouwes Bavinck JN, Bastiaens MT, Marugg ME, Beckers RC, Westendorp RG, Vermeer BJ, et al. Further evidence for an association of HLA-DR7 with basal cell carcinoma on the tropical island of Saba. *Arch Dermatol*. 2000;136(8): 1019-22.

Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 1996;61:7.

Bouwes Bavinck JN, Claas FH, Hardie DR, Green A, Vermeer BJ, Hardie IR et al. Relation between HLA antigens and skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol*. 1997;108(5):708-11.

Bouwes Bavinck JN, Kootte AM, Van Der Woude FJ, Vandenbroucke JP, Vermeer BJ, Claas FH et al. On a possible protective effect of HLA-A11 against skin cancer and keratotic skin lesions in renal transplant recipients. *J Invest Dermatol*. 1991;97(2): 269-72.

Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, van der Woude FJ, Vandenbroucke JP, Schreuder GM, Thorogood J, et al. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1991;325(12): 843-8.

Burg G. Tumor of the epidermis - Basal cell carcinoma. In: Burg G. editors. Atlas of cancer of the skin. London: Churchill Livingstone;2000. p. 14-17.

Cerimele D, Contu L, Carcassi C, Costa G, La Nasa G, Sanna E, et al. HLA and multiple skin carcinomas. *Dermatologica*. 1988;176(4):176-81.

Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, et al. Risk Factors for Basal Cell Carcinoma in a Mediterranean Population. *Arch Dermatol*. 2001;137(Sep, 2001):1162-68.

Czarnecki D, Lewis A, Nicholson I, Tait B. Multiple basal cell carcinomas and HLA frequencies in southern Australia. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(4):559-61.

Czarnecki D, Meehan C, Lewis A, Nicholson I, Tait B. Age and multiple basal cell carcinomas in Australia. *Int J Dermatol*. 1991;30(10):713-4.

Czarnecki D, Nicholson I, Tait B, Meehan C. No HLA association with the early development of a single basal cell carcinoma. *Dermatology*. 1995;190(1):88.

Czarnecki D, Nicholson I, Tait B, Nash C. HLA DR4 is associated with the development of multiple basal cell carcinomas and malignant melanoma. *Dermatology*. 1993;187(1):16-8.

Czarnecki D, Tait B, Nicholson I, Lewis A. Multiple non-melanoma skin cancer: evidence that different MHC genes are associated with different cancers. *Dermatology*. 1994;188(2):88-90.

Czarnecki D, Watkins F, Leahy S, Dyal-Smith D, Lewis A, Nicholson I, et al. Skin cancers and HLA frequencies in renal transplant recipients. *Dermatology*. 1992;185(1):9-11.

Czarnecki D, Kulinskaya E, Kay T. Impaired Cell-Mediated Immunity of Apparently Normal Patients Who Had Multiple Skin Cancers. *Cancer*. 1995;76(2): 228-231.

Czarnecki D, Lewis A, Nicholson I, Tait B. Multiple nonmelanoma skin cancer associated with HLA DR7 in southern Australia. *Cancer*. 1991;68(2):439-40.

Dahl M. *Clinical Immunodermatology*, 3rd ed. London: Mosby; 1996.

Dang C, Koehler T, Forschner P, Sehr K, Michael K, et al. E6/E7 expression of human papillomavirus types in cutaneous squamous cell dysplasia and carcinoma in immunosuppressed organ recipients. *Br J Dermatol*. 2006;155:129-136.

Donadi E. Aspectos moleculares do complexo principal de histocompatibilidade: como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças reumáticas. *Rev Bras Reumatol*. 2001;41(4):225-236.

Ermtestam L, Wallberg P, Aldener A, Olerup O. Multiple basal cell carcinomas: no association with HLA-DRB, HLA-DQA1 or HLA-DQB1 in Swedish patients. *Br J Dermatol.* 1996;134(5):886-91.

Ferrandiz C, Fuente MJ, Ribera M, Bielsa I, Fernandez MT, et al. Epidermal dysplasia and neoplasia in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:590-6.

Fortina, A, Piaserico S, Caforio A, Abeni D, Alaibac M, Angelini A, et al. Immunosuppressive Level and Other Risk Factors for Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in Heart Transplant Recipients. *Arch Dermatol.* 2004;140(Sep 2004):1079-85.

Glover MT, Bodmer J, Bodmer W, Kennedy LJ, Brown J, Navarrete C, et al. HLA antigen frequencies in renal transplant recipients and non-immunosuppressed patients with non-melanoma skin cancer. *Eur J Cancer.* 1993;29A(4):520-4.

Haniharam S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988-1996. *N Engl J Med.* 2000;342:605-12.

Harris RB, Griffiths K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona 1985-1996. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:528-36.

Hartevelt M, Bouves Bawinck JN, Koote AM, Vermeer BJ. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation.* 1990;49: 506-509.

INCA. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. INDC. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Rio de Janeiro: INCA;2007. p. 94.

Jain AR, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K, et al. Long-Term Survival After Liver Transplantation in 4,000 Consecutive Patients at a Single Center. *Ann Surg* 2000;232(4):490-500.

Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(2):177-186.

Kelly G, Meikle W, Sheil AG. Effects of immunosuppressive therapy on the induction of skin tumors by ultraviolet irradiation in hairless mice. *Transplantation.* 1987;44(429-34).

Kirkham N . Tumours and cysts of the epidermis. In: Elder D, editor. *Lever's histopathology of the skin.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2009. p. 791-850.

Klein J, Sato A. The HLA System: First of Two Parts. *N Engl J Med.* 2000;343(10):702-9.

Klein J, Sato A. The HLA System: Second of Two Parts. *N Engl J Med.* 2000;343(10):782-86.

Kuijpers DI, Thissen MR, Neumann MH. Basal cell carcinoma: treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(4):247-59.

Long C, Darke C, Marks R. Celtic ancestry, HLA phenotype and increased risk of skin cancer. *Br J Dermatol.* 1998;138(4):627-30.

MacKie RM, Quinn AG. Nonmelanoma skin cancer and other epidermal skin tumours. In: Burns T, Breathnach S, Cox N and Griffiths C. editors. *Rook's Textbook of Dermatology.* London: Wiley-Blackwell; 2004. p. 3619-25.

Manfro RC, Carvalhal GF. Simpósio sobre transplantes - Transplante renal. *Rev AMRIGS.* 2003;47(1):14-19.

Martinez J, Otley C, Stasko T, Euvrard S, Brown C, Schanbacher C, et al. Defining the Clinical Course of Metastatic Skin Cancer in Organ Transplant Recipients. *Arch Dermatol.* 2003;139(11):301-6.

Moloney F, Almarzouqi E, O'Kelly P, Conlon P, Murphy G. Sunscreen Use Before and After Transplantation and Assessment of Risk Factors Associated With Skin Cancer Development in Renal Transplant Recipients. *Arch Dermatol.* 2005;141:978-82.

Myskowski PL, Pollack MS, Schorr E, Dupont B, Safai, B. Human leukocyte antigen associations in basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12(6):997-1000.

Nakamura T, Kageshita T, Hirai S, Kimura T, Yoshii A, Ono T, et al. [Expression of HLA-class I and II antigens on basal cell carcinoma] trad. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 1990;100(14):1431-5.

Opelz G. (2000). HLA and Transplantation - II: The Role of HLA Matching in clinical Transplantation. In: Lechler R, Warrens A editors. *HLA in health and disease.* London: Academic Press; 2000. p. 14.

Penn I. Posttransplant malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 1994;26:2763-5.

Purdie K, Suretheran T, Sterling J, Bell L, McGregor J. Human papillomavirus gene expression in cutaneous squamous cell carcinomas from immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol* 2005;125:98-107.

Rigel D, Carucci C, Wharton J. (). Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. editors. *Dermatology*. London: Mosby Elsevier; 2008. p. 2: 21.

Rubin A, Chen E, Ratner D. Current concepts: Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(November 2005): 2262-69.

Schweitzer EJ, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Gores PF, Dunn DL, Sutherland DE, Najarian JS. Causes of renal allograft loss. Progress in the 1980s, challenges for the 1990s. *Ann Surg*. 1991;214(6): 679-688.

Servilla KS, Burnham D.K., Daynes R.A. Ability of cyclosporine to promote the growth of transplanted ultraviolet radiation-induced tumors in mice. *Transplantation*. 1984;1:702-5.

Sheil AG. Development of malignancy following renal transplantation in Australia and New Zealand. *Transplant Proc*. 1993;24:1275-79.

Stern R. The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence." *Arch Dermatol*. 1999;135(July):843-4.

Stockfleet E, Nindl I, Sterry W, Ulrich K, Schmook T, et al. Human papillomaviruses in transplant -associated skin cancers." *Derm Surg*. 2004;30:604-9.

Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Arndt R, Christophers E. Skin diseases following organ transplantation--risk factors and new therapeutic approaches. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1848-53.

Tilli C, Van Steensel M, Krekels G, Neumann H, Ramaekers F. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2005;152:1108-24.

Tsao H. Genetics of Nonmelanoma Skin Cancer. *Arch Dermatol*. 2001;137(Nov): 1486-92.

Vettorato G, Carvalho AV, Lecompte SM, Trez EG, Garcia VD, Keitel E. Frequência de dermatoses infecciosas em 208 pacientes transplantados renais. *An Bras Dermatol*. 2003;78(3):283-9.

### **3 ARTIGO CIENTÍFICO LÍNGUA INGLESA**

HLA-DR1 is associated to nonmelanoma skin cancer in renal transplant patients: study in southern Brazil

Carvalho AVE, Bonamigo RR, Silva CM, Pinto AC

Pos-graduate Program of Pathology – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA)

Mail to André Vicente Esteves de Carvalho

Rua Ramiro Barcelos, 1172, sl. 218

90035-002 Porto Alegre – RS Brazil

55-51-93785952 / 55-51-30236490 (fax)

avecarvalho@me.com

Keywords: HLA, transplantation, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma.

Body Text: 1490 words

Tables: 04

Figures: None

There has been no conflict of interests. This study was sponsored by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Running-head: HLA and nonmelanoma skin cancer in renal transplant patients

**Abstract:**

**Background:** Renal transplant patients have a higher incidence of nonmelanoma skin cancer (NMSC). Previous studies hypothesized that the HLA antigens, especially DR1, DR4 and DR7, may influence the incidence of these tumors. This study evaluated the association of nonmelanoma skin cancer and the presence of antigens HLA DR1, DR4 and DR7 in renal transplant patients in southern Brazil.

**Methods:** In a historical cohort study, 1032 patients who underwent renal transplantation from January 1993 to December 2006 were examined to reveal the presence of nonmelanoma skin cancer and HLA (Human Leukocyte Antigen) status prior to the transplant.

**Results:** Of those 1032 patients examined, 59 (5,71%) developed nonmelanoma skin cancer (SCC 2,42%, BCC 1,74% and both 1,55%). The HLA DR1 antigen was associated to the development of basal cell carcinoma ( $p < 0.05$ ). There was also an association between the presence of HLA DR1 and a higher number of nonmelanoma skin cancer lesions, observed through the linear trend test ( $p = 0.039$ ). Those associations were not influenced when adjusted for immunosuppression by Poisson regression. There was no statistical significance between the presence of HLA DR4 and/or DR7 and nonmelanoma skin cancer in this sample.

**Conclusion:** There seems to be an influence of the HLA-DR1 antigen in the development of basal cell carcinoma, as well as in the higher number of nonmelanoma skin cancer lesions in renal transplant patients. This study reinforces the trend to

associate the DR1 allele to basal cell carcinoma and not to squamous cell carcinoma. There was no influence of immunosuppressive therapy over the results observed.

## **Introduction**

Renal transplant patients have very specific epidemiologic data when compared to the general population. It is known that these patients tend to develop a greater and distinct number of dermatosis, mainly infectious and neoplastics, due to immunosuppressive therapy.<sup>1,2</sup>

Basal cell carcinoma (BCC) is the most prevalent nonmelanoma skin cancer in the general population, while squamous cell carcinoma (SCC) comes second, in a 3:1 ratio. This ratio changes to three SCC to one BCC in transplant patients, though.<sup>2, 3</sup>

Some HLA antigens may be associated to different skin diseases. There are studies that show the association between the expression of antigens HLA-DR1, DR4 and DR7 and NMSC.

The HLA-DR7 antigen seems to be associated to development of multiple lesions of NMSC in renal transplant patients. The HLA-DR4 antigen may be correlated negatively to the presence of NMSC and some authors concluded that there might be a 'protective' effect.<sup>4</sup>

In Australia, HLA-DR1 was associated to multiple basal cell carcinomas at an early age, HLA-DR7 was associated to multiple BCCs and SCCs, and HLA-DR4 was associated to the development of CBC associated to malignant melanomas.<sup>5</sup>

This study explores a possible association between the incidence of nonmelanoma skin cancer in renal transplant patients and the HLA DR1, DR4 and DR7 antigens. A greater comprehension about the subject might be useful when planning prevention strategies to this population.

## **Methods**

A retrospective and longitudinal analysis (historical cohort) was made based on the records of the Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre and on the renal transplant patient's database of the kidney transplantation department at the same institution.

Patients who underwent renal transplant from January 1993 to December 2006 were selected for this study. This period of time was chosen for its homogeneous data in terms of HLA antigens. Besides assessing the HLA and the presence of NMSC, age, gender, race and immune suppression were analyzed as well. All patients underwent clinical evaluation by the nephrology and the dermatology services at Complexo Hospitalar Santa Casa in Porto Alegre.

The histopathological diagnoses and number of skin lesions per patient were assessed based on the records of the pathology department of Complexo Hospitalar Santa Casa in Porto Alegre. Only patients diagnosed with nonmelanoma skin cancer were analyzed in this study.

Patients whose genetic syndromes may predispose to skin cancer, patients who were exposed to carcinogenic factors, transplant patients with follow-up shorter than an year or that developed skin cancer during this period of time were excluded.

## Statistical analysis

Analysis of the relation between the different types of HLA-DR, as well as the other variables, and nonmelanoma skin cancer were made by Fischer's exact test. Linear trend analysis was used to evaluate the relation between the different HLA-DR antigens and the number of lesions of nonmelanoma skin cancer. Poisson regression analysis was used to assess the influence of immunosuppression over the different HLA-DR and NMSC.

## Results

In this sample of 1032 renal transplant patients, 54.75% were male and 55,25% female. Patient's age were normally distributed. 86% of patients were caucasian, while 14% were categorized as non caucasians Mean time of post-transplantation follow-up in the studied sample was 6 years and its standard deviation was 3.6 years.

The incidence of nonmelanoma skin cancer was 5,71%. Most of these patients developed only squamous cell carcinomas followed by patients who developed only basal cell carcinoma and lastly patients who developed both neoplasms (Table 1). The total incidence of SCC and BCC found in the sample was 3.97% and 3.29%, respectively.

More than half of patients (50.26%) took cyclosporine, azathioprine and prednisone associated as immunosuppressant therapy. 16% of the patients took the scheme that associated cyclosporine, mofetil mycophenolate and prednisone and 11% took the association of tacrolimus, mofetil mycophenolate and prednisone.

There has been no difference on the proportion between males and females in the groups with or without NMSC. Mean age was ten years higher in the group of patients with nonmelanoma skin cancer (46,22 years on patients with NMSC and 35,42 years on patients without NMSC). 96,61% of the patients who developed NMSC were caucasians and 3,39% were non-caucasians. No differences were found between groups of patients who either developed NMSC or not in terms of immunosuppression.

Table 1.

The distribution of HLA antigens has shown that DR1, DR4, and DR7 alleles are more frequently found in individuals who develop NMSC, but there has not been significant difference in the frequency of alleles between groups who developed NMSC or not ( $P>0.05$ ). No association has been found between the three HLA antigen's positivity and the presence of NMSC ( $P=0.122$ ) (Table 2).

Table 2.

The relation between the allele DR1 and NMSC almost reached statistical significance ( $p=0.064$ ) and there has been significant association between HLA DR1 and BCC (Table 3).

Table 3.

The DR1 allele has also been associated with a larger number of NMSC, when linear trends analysis was used ( $z=0.039$ ) (Table 4).

Table 4.

There has been no statistical significance when NMSC was compared to the DR4 and DR7 alleles, not even when the neoplasms were divided in two groups: SCC and BCC. There has not been any association between the number of NMSC lesions and the alleles DR4 and DR7 either. Caucasians showed a higher risk for NMSC ( $p<0.017$ ), but the distribution was consistent throughout the sample and not specifically associated with the HLA-DR antigens studied.

Poisson regression analysis, when adjusted by immunosuppressive schemes, has shown that there has been neither any influence of immunosuppressants on the relation between the allele DR1 and NMSC nor any influence on the relation of the two other alleles analyzed in this study and NMSC.

None of the schemes used for the patient's immunosuppression has showed to be an important factor for the development of NMSC, not even when subdividing the neoplasms in BCCs and SCCs.

## Discussion

The data analysed has pointed to a probable relation between BCC and the HLA-DR1 allele's positivity in renal transplant patients, as published in medical literature. There has not been any association between HLA-DR1 and the presence of lesions at an early age.

There has been no association between HLA-DR antigens and SCC. It is plausible that there may be another risk factors for SCC that are more important than the HLA antigens for the development of SCC (sun exposure, age and infection caused by human papillomavirus).

Our findings have been similar to the data found in medical literature, which have shown that the immunosuppressive scheme has little influence on the development of NMSC. Schemes analyzed individually or categorized by commonest prescribed medication (cyclosporine, azathioprine, and mycophenolate) have shown that there has been no influence on NMSC or on a possible relation between NMSC and HLA-DR1 positivity. Immunosuppressive scheme potency may be more important than the scheme itself, as it has been shown through the higher incidence of NMSC in patients who have transplanted organs other than the kidneys. These patients end up needing a more potent immunosuppressive scheme<sup>6,7</sup>.

There has not been found any DR4 or DR7 influence when they are analyzed individually or associated. Our findings diverge from other author's data on a possible relation between the DR7 allele and the development of multiple lesions of SCC or BCC. Risk factors or protective effects of the HLA-DR4 antigen on NMSC have not been shown<sup>8,9,10</sup>.

As expected, caucasians have presented a higher predisposition for skin cancer but there has been no interference of skin color into the associations found.

The impossibility of measuring each patient's sun exposure and the low number of patients with skin cancer, regardless the large sample, are possible limitations of this retrospective study.

## **Conclusion**

The presence of HLA-DR1 has increased the risk of development of BCC and contributed to a higher number of NMSC lesions in renal transplant patients in southern Brazil disregarding the immunosuppressive scheme used. The DR4 and DR7 alleles are not risk or protection factors in these patients.

## **References**

- 1 Vettorato G, Carvalho AVE, Lecompte SM, et al. Frequência de dermatoses infecciosas em 208 pacientes transplantados renais. *An Bras Dermatol* 2003;78(3):283-9.
- 2 Rigel D, Carucci J, Wharton J. Actinic Keratosis, Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. In: *Dermatology* (Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds), 2nd edn. London: Mosby Elsevier, 2008: 1641-60.
- 3 Moloney F, Almarzouqi E, O'Kelly P, et al. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005; 141:978-82.

4 Glover MT, Bodmer J, Bodmer W, et al. HLA antigen frequencies in renal transplant recipients and non-immunosuppressed patients with non-melanoma skin cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A(4):520-4.

5 Czarnecki D, Kulinskaya E, Kay T. Impaired cell-mediated immunity of apparently normal patients who had multiple skin cancers. *Cancer*.1995;76(2):228-31.

6 Berg D, Otley C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002 July;47:1-17.

7 Otley C. Immunosuppression and skin cancer: pathogenic insights, therapeutic challenges and opportunities for innovation. *Arch Dermatol* 2002 June;138:827-8.

8 Czarnecki D, Lewis A, Nicholson I, et al. Multiple basal cell carcinomas and HLA frequencies in southern Australia. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(4):559-61.

9 Czarnecki D, Lewis A, Nicholson I, et al. Multiple nonmelanoma skin cancer associated with HLA DR7 in southern Australia. *Cancer* 1991;68(2):439-40.

10 Bouwes Bavinck JN, Bastiaens MT, Marugg ME, et al. Further evidence for an association of HLA-DR7 with basal cell carcinoma on the tropical island of Saba. *Arch Dermatol* 2000 Aug;136(8):1019-22.

**Table 1. General characteristics of renal transplant patients (n=1032)**

		<b>Absence of NMSC</b>	<b>Presence of NMSC</b>
<b>Age (years)</b>		35.42 +/- 15	46.22 +/- 11
<b>Gender</b>	<b>Male</b>	533 (54.77%)	34 (57.62%)
	<b>Female</b>	440 (45.23%)	25 (42.38%)
<b>Race</b>	<b>Caucasian</b>	834 (85.71%)	57 (6.4%)
	<b>Non-caucasian</b>	139 (14.29%)	2 (1.42%)
<b>NMSC</b>	<b>SCC</b>	-	25 (2.42%)
	<b>BCC</b>	-	18 (1.74%)
	<b>Both</b>	-	16 (1.55%)
	<b>Total</b>	-	59 (5.71%)

**NMSC: Nonmelanoma Skin Cancer**

**SCC: Squamous Cell Carcinoma**

**BCC: Basal Cell Carcinoma**

**Table 2. HLA and NMSC.**

<b>HLA NMSC</b>	<b>Presence of NMSC</b>	<b>Absence of NMSC</b>	<b>TOTAL</b>
<b>DR1</b>	150 (15.42%)	10 (16.95%)	160 (15.50%)
<b>DR4</b>	226 (23.23%)	13 (22.03%)	239 (23.16%)
<b>DR7</b>	172 (17.68%)	10 (16.95%)	182 (17.64%)
<b>DR1 + DR4</b>	25 (2.57%)	5 (8.47%)	30 (2.91%)
<b>DR1 + DR7</b>	16 (1.64%)	3 (5.08%)	19 (1.84%)
<b>DR4 +DR7</b>	33 (3.39%)	3 (5.08%)	36 (3.49%)
<b>Other HLA</b>	351 (36.07%)	15 (25.42%)	366 (35.46%)
<b>TOTAL</b>	973 (100%)	59 (100%)	1032 (100%)

**NMSC: Nonmelanoma Skin Cancer**

**Table 3. HLA-DR1 and BCC**

	<b>WITH BCC</b>	<b>WITHOUT BCC</b>	<b>TOTAL</b>
<b>HLA-DR1 (-)</b>	802 (97.05%)	21 (2.55%)	823 (100%)
<b>HLA-DR1 (+)</b>	196 (93.78%)	13 (6.22%)	209 (100%)
<b>TOTAL</b>	998 (96.78%)	34 (3.29%)	1032 (100%)
Fisher's exact test (p<0,05)			

**BCC: Basal Cell Carcinoma**

**Tabela 4. Number of lesions of NMSC and HLA-DR1**

<b>HLA-DR1</b>  <b>NMSC lesions</b>	<b>None</b>	<b>One lesion</b>	<b>Two or more lesions</b>	<b>TOTAL</b>
<b>DR-1 (-)</b>	782 (80.37%)	23 (71.88%)	18 (66.67%)	823 (79.75%)
<b>DR-1(+)</b>	191 (19.63)	9 (28.13)	9 (33.33%)	209 (20.25%)
<b>TOTAL</b>	973 (100%)	32 (100%)	27 (100%)	1032 (100%)

Linear Trends Analysis  $|z| = 0,039$

**NMSC: Nonmelanoma Skin Cancer**

#### **4 ARTIGO CIENTÍFICO LÍNGUA PORTUGUESA**

Título: HLA-DR1 está associado a carcinoma basocelular em pacientes transplantados renais: estudo no sul do Brasil.

Autores: Carvalho AVE., Bonamigo RR

Instituições: Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre / Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Autor para correspondência: André Vicente Esteves de Carvalho

Endereço do autor para correspondência: Avenida Guaíba 4680 / casa 07, Porto Alegre, RS, Brasil, 91900-420, fone (55 51 93785952), fax (55 51 30236490).  
e-mail: [avecarvalho@me.com](mailto:avecarvalho@me.com)

Palavras-chave: HLA, transplantes, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular.

Contagem de palavras do manuscrito: 1487

Contagem de tabelas: quatro

Contagem das figuras: Nenhuma

Conflitos de interesse: Nenhum. O estudo foi patrocinado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), através do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Cabeçalho: HLA and nonmelanoma skin cancer in renal transplant patients in southern Brazil.

**Resumo:**

**Introdução:** Os pacientes transplantados imunossuprimidos possuem maior incidência de câncer de pele não melanoma. Estudos prévios aventaram a possibilidade de haver influência dos antígenos HLA, especialmente DR1, DR4 e DR7 sobre a incidência destes tumores. Este estudo buscou averiguar uma possível relação entre o desenvolvimento de câncer de pele não melanoma e a presença dos antígenos HLA DR1, DR4 e DR 7 em pacientes transplantados renais em uma amostra do sul do Brasil.

**Métodos:** Em um estudo de coorte histórica retrospectiva, 1032 pacientes que realizaram transplante renal no sul do Brasil entre janeiro 1993 e dezembro de 2006 foram avaliados para a presença de câncer de pele não melanoma e o *status* do HLA pré-transplante.

**Resultados:** Daqueles 1032 pacientes examinados, 59 (5,71%) desenvolveram câncer de pele não melanoma (CEC 2,42%, CBC 1,74% e ambos 1,55%). Houve associação entre o HLA-DR1 e o carcinoma basocelular ( $p < 0,05$ ). A presença do HLA DR1 também foi relacionada com o número total elevado de lesões de câncer de pele não melanoma através de análise de tendência linear ( $p = 0,039$ ). As relações não foram influenciadas quando ajustadas para imunossupressão pela regressão de Poisson. Não houve significância estatística entre a presença dos alelos DR4 e DR7 com câncer de pele não melanoma nesta amostra.

**Conclusão:** Em pacientes transplantados renais, parece haver uma influência da presença do HLA-DR1 no desenvolvimento de carcinomas basocelulares e no número de lesões de câncer de pele não melanoma. O estudo reforça uma tendência de associar o alelo DR1 com carcinoma basocelular e não com carcinoma epidermoide. Não houve influência da terapia imunossupressora nas relações verificadas.

## **Introdução**

Os pacientes transplantados renais possuem dados epidemiológicos próprios e específicos quando comparados à população geral. É sabido que, devido à supressão imunológica medicamentosa, estes pacientes acabam por desenvolver um número maior e distinto de dermatoses, principalmente infecciosas e neoplásicas<sup>1,2</sup>.

Quanto ao grupo de pacientes com câncer de pele não melanoma (CPNM), há particularidades. O carcinoma basocelular (CBC) é o câncer de pele não melanoma mais prevalente na população geral, com o carcinoma espinocelular (CEC) ocupando a segunda posição, em uma proporção de três CBC para cada CEC<sup>2</sup>. Porém, nos pacientes transplantados, esta proporção se inverte (3 CEC :1 CBC)<sup>2,3</sup>.

Alguns antígenos HLA podem estar ligados a diferentes dermatoses. Há estudos que demonstram uma associação entre a expressão de antígenos HLA-DR1, DR4 e DR7 e CPNM.

No caso do HLA-DR7, parece haver relação entre sua presença e o aparecimento de múltiplas lesões de CPNM em pacientes transplantados.

O antígeno HLA-DR4 parece estar relacionado negativamente com a presença de CPNM e alguns autores aventaram a possibilidade de um efeito “protetor”<sup>4</sup>.

Na Austrália, HLA-DR1 foi associado a múltiplos CBCs em idade precoce, HLA-DR7 foi associado com o desenvolvimento de múltiplos CBCs e CECs, e o HLA-DR4 foi associado com o desenvolvimento de CBCs associados a melanomas malignos<sup>5</sup>.

Este estudo visa explorar uma possível associação entre a incidência de câncer de pele não melanoma em transplantados renais e antígenos HLA DR1, DR4 e DR7. A maior compreensão sobre este tema pode ser útil no planejamento de táticas preventivas para a população alvo.

## **MÉTODOS**

Foi realizada uma análise retrospectiva e longitudinal (coorte histórica), a partir dos prontuários do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e do banco de dados de pacientes transplantados renais do Serviço de Transplantes da mesma instituição.

Foram incluídos no estudo os pacientes que realizaram transplante renal entre janeiro de 1993 e dezembro de 2006. O período foi escolhido para permitir homogeneização quanto à aferição dos antígenos HLA. Foram avaliados,

além do HLA (fator em estudo) e da presença de CPNM (desfecho clínico principal), a idade, o sexo, a raça e o esquema de imunossupressão.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados pelo Serviço de Nefrologia e de Dermatologia da Instituição.

O diagnóstico histopatológico e número de lesões cutâneas por pacientes foram acessados através dos registros do Serviço de Patologia do Hospital e somente pacientes com laudo patológico comprovando câncer de pele não melanoma entraram no estudo.

Foram excluídos pacientes transplantados com tempo de acompanhamento após o transplante menor que um ano ou que apresentaram câncer de pele neste mesmo período. Pacientes com síndromes genéticas que predispuessem a câncer de pele ou com comprovada exposição laboral a fatores reconhecidamente carcinogênicos também foram excluídos da amostra.

### **Análise estatística**

Através do teste exato de Fischer, foram realizadas análises da relação entre os diferentes tipos de HLA-DR e demais variáveis com câncer de pele não melanoma.

Teste de tendência linear foi usado para avaliar a relação entre positividade dos diferentes HLA-DR e o número de lesões de câncer de pele não melanoma.

A análise multivariada por regressão de Poisson foi usada para avaliar a influência da imunossupressão sobre a relação entre os diferentes HLA-DR e CPNM.

## **Resultados**

Na amostra de 1032 pacientes transplantados renais, 54,75% eram homens e 45,25% mulheres. A distribuição dos pacientes por idade seguiu a curva normal. 86% dos pacientes eram caucasianos, enquanto 14% foram categorizados como não caucasianos. O tempo médio de acompanhamento pós-transplante da amostra estudada foi de 6 anos, com desvio padrão de 3,6 anos.

A análise da amostra pesquisada mostrou uma incidência total de câncer de pele de 5,71%. Destes pacientes, a maioria desenvolveu unicamente carcinomas espinocelulares, seguidos pelos pacientes que desenvolveram unicamente carcinoma basocelular e por fim pelos pacientes que desenvolveram ambas as neoplasias (Tabela 1). A incidência total de CEC na população estudada foi de 3,97% e a de CBC foi de 3,29%.

Mais da metade (50,26%) dos pacientes fez uso de ciclosporina, azatioprina e prednisona associadas como esquema imunossupressor. Com 16% da frequência geral, verifica-se o esquema que associava ciclosporina, micofenolato mofetil e prednisona e, com 11%, o esquema com tacrolimo, micofenolato mofetil e prednisona.

Não houve diferença na proporção entre homens e mulheres entre os grupos com ou sem CPNM. A média de idade dos pacientes foi 10 anos maior no grupo com câncer de pele não melanoma (46,22 naqueles com CPNM e 35,42 anos naqueles sem CPNM). 96,61% dos pacientes pesquisados com CPNM era caucasiana, sendo que somente 3,39% eram não caucasianos. Não houve diferença entre os grupos com CPNM e sem CPNM quanto aos esquemas de imunossupressão.

- TABELA 1.

A distribuição dos antígenos HLA mostrou que os alelos DR1, DR4 e DR7 são mais frequentes entre os indivíduos que desenvolveram CPNM, mas não houve diferença significativa na frequência dos alelos entre os grupos com e sem CPNM ( $P > 0,05$ ). Não se encontrou associação entre a positividade para os três antígenos HLA e a presença de CPNM ( $P = 0,122$ ) (Tabela 2).

- TABELA 2

A relação entre o alelo DR1 e câncer de pele não melanoma esteve no limite da significância estatística ( $p = 0,064$ ) e foi realmente significativa a associação entre HLA DR1 e CBC (Tabela 3).

-TABELA 3

O alelo DR1 também mostrou associação com maior número de CPNM, quando usada análise de tendência linear ( $z=0,039$ ) (Tabela 4).

- TABELA 4

Não houve significância estatística quando relacionados os cânceres de pele não melanoma com os alelos DR4 e DR7 isoladamente, nem mesmo quando as neoplasias foram divididas em dois grupos, CEC e CBC. Também não foi evidente associação entre o número de lesões de CPNM e os alelos DR4 e DR7.

Ser caucasiano elevou o risco para CPNM ( $p<0,017$ ), mas a distribuição foi geral e não associada especificamente aos HLA-DR em estudo.

A análise multivariada por regressão de Poisson, ajustando pelos esquemas imunossupressores, mostrou que não houve influência destes na relação entre o alelo DR1 e CPNM, assim como não influiu nas relações dos outros dois alelos pesquisados com CPNM.

Nenhum dos protocolos usados para imunossupressão dos pacientes transplantados demonstrou ser um fator importante no desenvolvimento de CPNM como um todo, ou mesmo dividindo o grupo nas duas neoplasias.

## **Discussão**

Os dados apontam para uma possível relação entre o carcinoma basocelular e a positividade para o alelo HLA-DR1 em pacientes transplantados renais, o que está em acordo com a literatura. Não houve associação entre a positividade do HLA-DR1 e o aparecimento das lesões em idade precoce.

A relação com CEC não se confirmou. É possível que outros fatores de risco para CEC sejam mais importantes que os antígenos HLA (como exposição solar, idade e infecção pelo papilomavirus humano).

Nosso achados são semelhantes a dados da literatura que demonstram pouca ou nenhuma influência do esquema imunossupressor sobre o desenvolvimento do CPNM. Os esquemas analisados individualmente, ou mesmo categorizados pelas medicações mais implicadas (ciclosporina, azatioprina e micofenolato), não mostraram influência sobre os CPNM ou mesmo sobre uma possível relação entre CPNM e positividade para HLA-DR1. É provável, realmente, que a potência imunossupressora do esquema seja mais importante do que o tipo do esquema em si, fato corroborado pelas taxas mais altas de CPNM em pacientes transplantados com órgãos outros que não o rim, que acabam necessitando de imunossupressão mais potente<sup>6,7</sup>.

Não foi vista nenhuma influência dos alelos DR4 e DR7, associados ou individualmente analisados. Nossos dados não acompanham dados de outros autores sobre uma possível relação do alelo DR7 com múltiplas lesões de CEC ou de CBC. Não foram verificados efeitos de risco ou protetores do HLA-DR4 para CPNM<sup>8,9,10</sup>

Os indivíduos caucasianos foram, com era esperado, mais acometidos por cânceres de pele, mas não houve interferência da cor da pele nas possíveis associações.

As limitações deste estudo retrospectivo incluem a impossibilidade de medir a exposição solar prévia de cada paciente, e o pequeno número de pacientes com câncer de pele, mesmo com uma amostragem relativamente grande.

## **Conclusão**

Em pacientes transplantados renais do sul do Brasil, a presença do HLA-DR1 eleva o risco de carcinoma basocelular e para o desenvolvimento de um número aumentado de neoplasias cutâneas, independentemente do esquema imunossupressor utilizado. Os alelos DR4 e DR7 não estão associados como fatores de risco ou proteção aos CPNM nestes pacientes.

## **Bibliografia**

1 Vettorato G, Carvalho AVE, Lecompte SM, et al. Frequência de dermatoses infecciosas em 208 pacientes transplantados renais. *An Bras Dermatol* 2003;78(3):283-9.

- 2 Rigel D, Carucci J, Wharton J. Actinic Keratosis, Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. In: *Dermatology* (Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds), 2nd edn. London: Mosby Elsevier, 2008: 1641-60.
- 3 Moloney F, Almarzouqi E, O'Kelly P, et al. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005; 141:978-82.
- 4 Glover MT, Bodmer J, Bodmer W, et al. HLA antigen frequencies in renal transplant recipients and non-immunosuppressed patients with non-melanoma skin cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A(4):520-4.
- 5 Czarnecki D, Kulinskaya E, Kay T. Impaired cell-mediated immunity of apparently normal patients who had multiple skin cancers. *Cancer*.1995;76(2):228-31.
- 6 Berg D, Otley C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002 July;47:1-17.
- 7 Otley C. Immunosuppression and skin cancer: pathogenic insights, therapeutic challenges and opportunities for innovation. *Arch Dermatol* 2002 June;138:827-8.
- 8 Czarnecki D, Lewis A, Nicholson I, et al. Multiple basal cell carcinomas and HLA frequencies in southern Australia. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(4):559-61.
- 9 Czarnecki D, Lewis A, Nicholson I, et al. Multiple nonmelanoma skin cancer associated with HLA DR7 in southern Australia. *Cancer* 1991;68(2):439-40.
- 10 Bouwes Bavinck JN, Bastiaens MT, Marugg ME, et al. Further evidence for an association of HLA-DR7 with basal cell carcinoma on the tropical island of Saba. *Arch Dermatol* 2000 Aug;136(8):1019-22.

Tabela 1. Características gerais da amostra de transplantados renais (n=1032)

		Sem CPNM	Com CPNM
<b>Idade (anos)</b>		35,42 +/- 15	46,22 +/- 11
<b>Sexo</b>	<b>Masculino</b>	533 (54,77%)	34 (57,62%)
	<b>Feminino</b>	440 (45,23%)	25 (42,38%)
<b>Raça</b>	<b>Caucasiano</b>	834 (85,71%)	57 (6,4%)
	<b>Não-caucasiano</b>	139 (14,29%)	2 (1,42%)
<b>CPNM</b>	<b>CEC</b>	-	25 (2,42%)
	<b>CBC</b>	-	18 (1,74%)
	<b>Ambos</b>	-	16 (1,55%)
	<b>Total</b>	-	59 (5,71%)

CPNM: Câncer de pele não melanoma.

CEC: Carcinoma espinocelular.

CBC: Carcinoma basocelular.

**Tabela 2. Relações entre os diferentes HLA e CPNM.**

<b>HLA CPNM</b>	<b>Sem CPNM</b>	<b>Com CPNM</b>	<b>TOTAL</b>
<b>DR1</b>	150 (15,42%)	10 (16,95%)	160 (15,50%)
<b>DR4</b>	226 (23,23%)	13 (22,03%)	239 (23,16%)
<b>DR7</b>	172 (17,68%)	10 (16,95%)	182 (17,64%)
<b>DR1 + DR4</b>	25 (2,57%)	5 (8,47%)	30 (2,91%)
<b>DR1 + DR7</b>	16 (1,64%)	3 (5,08%)	19 (1,84%)
<b>DR4 +DR7</b>	33 (3,39%)	3 (5,08%)	36 (3,49%)
<b>Demais HLA</b>	351 (36,07%)	15 (25,42%)	366 (35,46%)
<b>TOTAL</b>	973 (100%)	59 (100%)	1032 (100%)

**NMSC: Nonmelanoma Skin Cancer**

**Tabela 3. Relação entre HLA-DR1 e o carcinoma basocelular**

	<b>SEM CBC</b>	<b>COM CBC</b>	<b>TOTAL</b>
<b>HLA-DR1 (-)</b>	802 (97,05%)	21 (2,55%)	823 (100%)
<b>HLA-DR1 (+)</b>	196 (93,78%)	13 (6,22%)	209 (100%)
<b>TOTAL</b>	998 (96,78%)	34 (3,29%)	1032 (100%)
Teste exato de Fischer ( $p < 0,05$ )			

**BCC: Basal Cell Carcinoma**

**Tabela 4. Relação entre número de lesões de CPNM e HLA-DR1**

<b>HLA-DR1</b>  <b>Lesões de CPNM</b>	<b>Nenhuma</b>	<b>Uma lesão</b>	<b>Duas ou mais lesões</b>	<b>TOTAL</b>
<b>DR-1 (-)</b>	782 (80,37%)	23 (71,88%)	18 (66,67%)	823 (79,75%)
<b>DR-1(+)</b>	191 (19,63)	9 (28,13)	9 (33,33%)	209 (20,25%)
<b>TOTAL</b>	973 (100%)	32 (100%)	27 (100%)	1032 (100%)

Análise de tendência linear  $|z| = 0,039$

**NMSC: Nonmelanoma Skin Cancer**

## ANEXOS

### Considerações finais

O câncer de pele não melanoma em transplantados renais é um problema real e atual no âmbito da dermatologia e dos serviços de transplantes. A redução de possíveis fatores que aumentem o risco desta população desenvolver CPNM continua a ser uma meta e, neste contexto, devemos avaliar a relação entre tipos específicos de antígenos HLA e estas neoplasias cutâneas.

Os achados deste estudo mostram, de acordo com dados já estabelecidos pela literatura, que as taxas de câncer de pele não melanoma são maiores do que aquelas vistas na população não transplantada, com incidência de 5,72% na população analisada.

Os dados também sugerem uma associação entre a positividade para o HLA-DR1 e o desenvolvimento de carcinomas basocelulares em transplantados renais, assim como uma associação entre o mesmo HLA-DR1 e um número aumentado de CPNM nesta população. A análise destas associações não foi alterada pelo esquema de imunossupressão.

Dentre as limitações deste estudo podemos incluir as intrínsecas a um estudo retrospectivo (exemplificadas pela impossibilidade de coletar fatores adicionais importantes, como a história de exposição solar e a ocupação dos pacientes) e a de um seguimento relativamente curto para o possível desenvolvimento de uma neoplasia cutânea.

## **Considerações éticas**

### **Termo de Confidencialidade**

**Título da pesquisa:** *Avaliação da associação entre o câncer de pele não melanoma e antígenos HLA DR1, DR4 e DR7 em pacientes transplantados renais.*

**Pesquisador responsável:** André Vicente Esteves de Carvalho

**Instituição / Departamento:** Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Serviço de Dermatologia, Laboratório de Imunologia dos Transplantes.

**Telefones para contato:** 3214-8591 / 30236490 / 8114-8587

**Local da coleta de dados:** Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (Banco de dados do Laboratório de Imunologia dos Transplantes, Laboratório de Patologia – HSR e Serviço de Transplantes).

Os pesquisadores do presente projeto comprometem-se a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e base de dados do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (Banco de dados do Laboratório de Imunologia dos Transplantes, Laboratório de Patologia – HSR e Serviço de Transplantes).

Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas no Serviço de

Dermatologia do Complexo Hospitalar Santa Casa por um período de três anos sob a responsabilidade do Sr. André Vicente Esteves de Carvalho.

Porto Alegre, 11 de dezembro de 2006

.....  
André Vicente Esteves de Carvalho

RG: 1031848409

CRM/RS 24016

## Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa



### Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 285 - Telefone: (51) 3214.8080 - Fax: (51) 3214.8585  
 CEP 90020-090 - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - CNPJ: 92815000-0001-68  
 Site: www.santacasa.org.br - E-mail: marketing@santacasa.tche.br



Compromisso com a excelência

#### PARECER CONSUBSTANCIADO

Protocolo nº 1544/07

Parecer nº 155/07

**Título:** “Associação entre a presença de antígenos HLA DR1, DR4, em pacientes transplantados no Serviço de Transplantes do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e a Incidência de Carcinoma basocelular e espinocelular”.

**Pesquisador Responsável:** André Vicente Esteves de Carvalho

**Instituição onde se realizará** – Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

**Data de Entrada:** 13/03/07

**II - Objetivos** – Estudar a prevalência dos antígenos HLA-DR1, DR4 E DR7 em pacientes transplantados que desenvolveram carcinoma espinocelular, basocelular ou ambos, comparando-os aos pacientes transplantados que não desenvolveram câncer de pele não-melanoma.

#### III - Sumário do Projeto

**Descrição e caracterização da amostra:** A metodologia empregada seguirá o modelo de estudo transversal retrospectivo, devido ao fato do delineamento ser de baixo custo e fácil execução, assim como ser de fácil enquadramento nos preceitos bioéticos, pois não interfere no andamento dos cuidados ao paciente.

**Critérios de Inclusão:** Serão incluídos na pesquisa os pacientes transplantados que apresentaram, após o transplante, o diagnóstico de carcinoma basocelular ou carcinoma espinocelular. Estes serão comparados àqueles que não desenvolveram o mesmo diagnósticos.

**Critérios de exclusão:** Serão excluídos da amostragem os pacientes com síndromes genéticas que disponham ao aparecimento de cânceres de pele não-melanoma (i.e. síndromes de Rombo, Gorlin, Basex, Xeroderma pigmentoso, entre outras). Pacientes com comprovada exposição laboral ou acidental à substâncias ou fontes reconhecidamente carcinogênicas para os já citados carcinomas (i.e. arsênico, alcatrão, radioterapia, entre outras).

**Adequação das condições** - Hospital escola com infra-estrutura adequada para a realização do estudo descrito.

#### IV -Comentários:

- **Justificativa do uso de placebo** – Não se aplica.

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ISCMPA Fone/Fax (51) 3214-8571 – e-mail: cep@santacasa.tche.br  
 Reconhecido: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP / Ministério da Saúde  
 IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)  
 Office for Human Research Protections (ORPH) sob número - IRB00002509.  
 FWA – Federalwide Assurance sob número - FWA00002949.



## Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 285 - Telefone: (51) 3214.8080 - Fax: (51) 3214.8585  
 CEP 90020-090 - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - CNPJ: 92815000-0001-68  
 Site: www.santacasa.org.br - E-mail: marketing@ santacasa.tche.br



Compromisso com a excelência

- **Análise de riscos e benefícios** – O autor refere a importância de identificar, em pacientes transplantados, fatores de risco para desenvolvimento de câncer de pele e atitudes para evitá-los precocemente. Não há riscos, pois trata-se de estudo transversal retrospectivo que utilizará informações do Banco de Dados do Laboratório de Imunologia de Transplantes, Laboratório de Patologia do HSR e Serviço de Transplantes.

- **Adequação do termo de consentimento e forma de obtê-lo** – O termo de confidencialidade é claro e completo, consideramos adequado.

- **Informação adequada quanto ao financiamento** – O autor declara não haver ônus à ISCMPA, responsabilizando-se pelo custo total da pesquisa orçada em R\$ 2.420,00.

- **Outros centros no caso de estudos multicêntricos** – Não se aplica.

**V -Parecer** – “Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição”.

**VI -Data da Reunião:** 03/04/2007.

**“Projeto e Termo de Confidencialidade, Aprovados”.**

*Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar a este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior a 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).*

*2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.*

Porto Alegre, 03 de Abril de 2007.

Dr. Cláudio Teloken  
 Coordenador do CEP/ISCMPA

**Instrumento de coleta de dados****Questionário de coleta de dados**

1. Nome: \_\_\_\_\_

2. Idade: \_\_\_\_\_

3. Naturalidade: \_\_\_\_\_

4. Procedência: \_\_\_\_\_

5. Raça: \_\_\_\_\_

6. Ocupação: \_\_\_\_\_

7. Data do transplante: \_\_\_\_\_

8. Tipo do doador: \_\_\_\_\_

9. Doença de base: \_\_\_\_\_

10. Tempo de transplante: \_\_\_\_\_

11: Câncer de pele não melanoma: \_\_\_\_\_

12: Data do diagnóstico CPNM: \_\_\_\_\_

13. CPNM antes do transplante? \_\_\_\_\_

14. Esquema imunossupressor: \_\_\_\_\_

15. Tipagem HLA: \_\_\_\_\_

16. Tempo total de acompanhamento: \_\_\_\_\_

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)