



## O USO DA IMUNOTERAPIA PARA O CONTROLE DO XERODERMA PIGMENTOSO: BREVE REVISÃO DA LITERATURA

### THE USE OF IMMUNOTHERAPY FOR THE MANAGEMENT OF XERODERMA PIGMENTOSUM: A BRIEF LITERATURE REVIEW

## Autores

Maria Eduarda Renaud de Oliveira<sup>1</sup>

Douglas da Silva Rodovalho<sup>2</sup>

Paulo Vinicius Rabelo Nunes<sup>3</sup>

Túlio da Silva Florença Tavares<sup>4</sup>

Maria Luiza Renaud de Oliveira<sup>4</sup>

## Resumo

O xeroderma pigmentoso (XP) é uma doença genética rara caracterizada pela deficiência na capacidade de reparar o DNA danificado pela radiação ultravioleta (UV), resultando em alta predisposição ao câncer de pele e envelhecimento precoce. O tratamento tradicional do XP inclui a proteção rigorosa contra a exposição ao sol e a remoção cirúrgica de lesões precoces. No entanto, essas abordagens muitas vezes são insuficientes para controlar a progressão da doença e a incidência de tumores. Recentemente, a imunoterapia emergiu como uma abordagem promissora para o tratamento do XP, particularmente devido ao seu potencial para estimular o sistema imunológico a reconhecer e destruir células cancerosas. Imunoterápicos, como inibidores de checkpoint imunológico e terapias com células T modificadas, têm mostrado resultados encorajadores em outras neoplasias, levando à exploração de sua eficácia em pacientes com XP. Estudos preliminares indicam que a utilização de inibidores de checkpoint, como os anticorpos anti-PD-1 e anti-CTLA-4, pode melhorar a resposta imune contra tumores cutâneos em pacientes com XP. Esses tratamentos ajudam a reverter a inibição da resposta imune, permitindo que o sistema imunológico ataque as células cancerosas mais efetivamente. Além disso, abordagens baseadas em terapia com células T, que incluem a modificação genética para expressar receptores específicos para antígenos tumorais, têm mostrado promissora eficácia em ensaios clínicos iniciais. Embora os resultados sejam promissores, mais pesquisas são necessárias para validar a segurança e eficácia da imunoterapia em larga escala para pacientes com XP. Estudos futuros devem focar na otimização dos protocolos terapêuticos e na avaliação de potenciais efeitos colaterais. A imunoterapia oferece uma nova esperança para a gestão do xeroderma pigmentoso e pode transformar significativamente o manejo da doença no futuro.

**Palavras Chave:** Xeroderma Pigmentoso, Imunoterapia, Dermatologia.

## Filiação

1 Universidade Nove de Julho

2 Universidade Federal do Amazonas

3 Universidade de Uberaba

4 Universidade Federal do Triângulo Mineiro

## Autor Correspondente

Clara Brito de Souza  
Clbsouza07@gmail.com

## Abstract

Xeroderma pigmentosum (XP) is a rare genetic disorder characterized by a deficiency in the ability to repair DNA damaged by ultraviolet (UV) radiation, resulting in a high predisposition to skin cancer and premature aging. Traditional treatment for XP includes rigorous protection against sun exposure and surgical removal of early lesions. However, these approaches are often insufficient to control disease progression and tumor incidence. Recently, immunotherapy has emerged as a promising approach for treating XP, particularly due to its potential to stimulate the immune system to recognize and destroy cancer cells. Immunotherapeutics, such as immune checkpoint inhibitors and modified T cell therapies, have shown encouraging results in other neoplasms, leading to exploration of their efficacy in XP patients. Preliminary studies suggest that the use of checkpoint inhibitors, such as anti-PD-1 and anti-CTLA-4 antibodies, may enhance the immune response against skin tumors in XP patients. These treatments help reverse immune response inhibition, allowing the immune system to attack cancer cells more effectively. Additionally, T cell-based approaches, which include genetic modification to express receptors specific to tumor antigens, have shown promising efficacy in early clinical trials. Although the results are promising, further research is needed to validate the safety and efficacy of immunotherapy on a larger scale for XP patients. Future studies should focus on optimizing therapeutic protocols and assessing potential side effects. Immunotherapy offers new hope for managing xeroderma pigmentosum and may significantly transform the management of the disease in the future.

**Key word:** Xeroderma Pigmentosum, Immunotherapy, Dermatology.

## INTRODUÇÃO

O Xeroderma Pigmentoso é uma doença genética autossômica recessiva rara, e com prognóstico ruim. A fisiopatologia envolve defeitos no mecanismo de reparo de DNA, e resulta em manifestações dermatológicas, oftalmológicas e neurológicas. Com relação à epidemiologia, o Xeroderma Pigmentoso afeta de 1 a 2 pessoas por 1 milhão de habitantes nos Estados Unidos e na Europa, e é mais comum no norte da África, onde a incidência pode chegar a mais de 1 afetado por 50.000 pessoas. No Brasil, estima-se que a prevalência seja similar à observada nos Estados Unidos e na Europa. Entretanto, no povoado de Araras, distrito do município de Faina (Goiás), a taxa observada é de 1 caso para cada 410 pessoas. Essa incidência maior pode ocorrer em comunidades isoladas nas quais há maior ocorrência de endogamia. (Salomon et al., 2018; Sarasin, 2023; Castro et al., 2020; Munford et al., 2017).

Essa doença desenvolve-se devido a mutações em pelo menos um dos oito genes responsáveis pelo reparo de DNA danificado. Desses, sete genes compõem o mecanismo de excisão de nucleotídeos, que remove fragmentos de DNA danificados. Esse tipo de falha acarretará em sete subtipos de Xeroderma Pigmentoso: A, B, C, D, E, F e G. Em outra possibilidade, que resulta no subtipo V, ocorre uma mutação no gene POLH, que codifica a DNA polimerase  $\eta$ , comprometendo, também, o reparo de DNA defeituoso. De modo geral, essas mutações podem dificultar o reconhecimento de danos, o desenrolamento da fita de DNA e a clivagem do local danificado. Por fim, o processo de reparação de DNA é complexo e envolve diversas etapas, sendo que disfunções em fases distintas podem resultar em manifestações clínicas diferentes (Hauschild et al., 2017; Lehmann et al., 2020; Lehman, McGibbon e Stefanini 2011).

Nesse contexto, problemas no reparo de DNA danificado aumentam a susceptibilidade aos danos causados pela radiação ultravioleta, de modo que os pacientes com Xeroderma Pigmentoso podem apresentar sintomas dermatológicos, oftalmológicos e neurológicos. As manifestações dermatológicas incluem fotossensibilidade, queratose actínica, lentigos, áreas de hiperpigmentação e de hipopigmentação e tumores cutâneos. Já os sintomas oftalmológicos consistem em fotofobia, pterígio, pinguéculas e câncer. Por fim, as manifestações neurológicas incluem neuropatia periférica, perdas auditiva e sensorial, e declínio da cognição e da marcha. Com relação ao diagnóstico, até a década de 1980, este era clínico, feito a partir sinais e sintomas dermatológicos. Já na atualidade, o uso de culturas de células coletadas a partir de biópsias propiciam um diagnóstico mais certo e precoce. (Hauschild et al., 2017; Lehmann et al., 2020; Sarasin, 2023).

O tratamento do Xeroderma Pigmentoso é multifatorial, e envolve o acompanhamento médico frequente e a proteção aos raios ultravioleta por meio de protetores solares tópicos e de proteção física, como roupas e filtros que barram a entrada da radiação pelos vidros. Quando há a presença de carcinomas, a abordagem mais tradicional inclui o uso tópico de 5-fluorouracil, imiquimode ou retinoides orais, mas em casos mais graves pode incluir cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Recentemente, pesquisas relacionadas à imunoterapia têm sido feitas, e são baseadas no estímulo do sistema imunológico, que reconhece e combate as células cancerosas. No contexto da imunoterapia, destacam-se os inibidores de checkpoints imunológicos, como os inibidores da proteína da morte celular programada 1 (PD-1), pois o bloqueio da PD-1 pode reativar células T do sistema imune, o que favorece o combate ao câncer. (Mozammel et al., 2021; Kraemer et al., 2019; Salomon et al., 2018)

Desta forma, o presente trabalho objetivou analisar na literatura os estudos que abordaram a imunoterapia como tratamento do XP.

## IMUNOTERAPIA NO XERODERMA PIGMENTOSO

Mais recentemente, alguns estudos e relatos de caso têm abordado a imunoterapia como tratamento do Xeroderma Pigmentoso. Nesse contexto, Lehmann e Fassih (2020) analisaram o caso de um homem de 32 anos e 48kg com Xeroderma Pigmentoso e angiossarcoma metastático que não respondeu a três linhas de terapias convencionais para sarcoma. Desse modo, foi iniciada terapia off label com pembrolizumabe, um anti-PD-1, na dose de 200mg a cada 3 semanas. Após quatro ciclos, houve redução significativa na doença, com resolução quase completa dos depósitos metastáticos e sem efeitos colaterais.

Além disso, outro artigo também avaliou o uso de pembrolizumabe, mas para o tratamento de melanoma em paciente com Xeroderma Pigmentoso. A dose utilizada foi de 2mg/Kg, com intervalos de aplicação de 3 semanas. Após 12 ciclos de aplicação, observou-se redução das metastases e ausência de efeitos colaterais. Outro relato de sucesso do uso de pembrolizumabe, também na dose de 2mg/Kg, envolve uma paciente com 48 anos de idade com Xeroderma Pigmentoso e carcinoma de células escamosas em estágio IV. Ademais, em outro artigo, há o de caso de um paciente de 17 anos, com Xeroderma Pigmentoso, melanoma metastático e múltiplos cânceres de pele não melanoma. Esse paciente foi tratado com pembrolizumabe, ocorrendo redução parcial do melanoma e eliminação dos cânceres de pele não melanoma. Nesse caso, não foi informado o esquema terapêutico utilizado e não constam maiores informações sobre a ocorrência de efeitos colaterais. (Salomon et al., 2018; Deinlein et al., 2017; Kraemer et al., 2019;)

Já Hauschild et al. (2017) abordaram o caso de um paciente de 51 anos de idade, com Xeroderma Pigmentoso e carcinoma basocelular, que não obteve resultados satisfatórios com o uso de 5-fluorouracil e imiquimode. Desse modo, iniciou-se o tratamento com pembrolizumabe, na dose de 2mg/Kg a cada 3 semanas e em infusão intravenosa. No quarto dia após o início da terapia, notou-se inchaço avermelhado na área com tumor e, posteriormente, inflamação em áreas da pele com maior exposição à radiação ultravioleta, o que pode ser interpretado como um sinal da resposta antitumoral. Passados 3 meses, foi observada redução da metástase pulmonar e dos carcinomas basocelulares, e não foram relatados maiores efeitos colaterais.

Outro anticorpo anti-PD-1 que já foi testado é o nivolumabe, em um paciente de 33 anos, com Xeroderma Pigmentoso e angiossarcoma no canto interno do olho esquerdo. A terapia ocorreu com sucesso após 34 ciclos de nivolumabe, na dose de 3mg/kg, com intervalos de 2 semanas entre as aplicações. Em outro artigo, foi feita uma revisão dos registros médicos de 22 pacientes com Xeroderma Pigmentoso tratados nos Estados Unidos e em Londres, de modo que verificou-se que 100% dos cânceres metastáticos ou irremediáveis tiveram regressão ou remissão quando houve o uso de inibidores de checkpoints imunológicos, como nivolumab e pembrolizumab. Porém no artigo não constam maiores informações acerca da dose e do esquema terapêutico utilizado. (Sarasin, 2023; Fernandez et al., 2023).

Por fim, Rubatto et al. (2021) testaram outro anticorpo bloqueador da PD-1, o cemiplimabe, na dose de 350mg, com administração a cada 3 semanas, para tratamento de carcinoma espinocelular avançado na área orbital direita em paciente com Xeroderma Pigmentoso. O peso do paciente não foi informado e, como efeito adverso, houve diarreia após as 2 primeiras infusões.

Porém, após 7 infusões a patologia demonstrou-se estável e com regressão de algumas lesões de queratose actínica e de carcinoma basocelular. Após o tratamento, não foi observado surgimento de novos cânceres, o que demonstra um potencial preventivo dessas drogas.

Ao analisar os artigos, observa-se que as doses usadas nem sempre foram as mesmas. Ademais, informações como a via de administração, tentativas prévias de tratamento, estágio do câncer no diagnóstico e no início da imunoterapia, idade e sexo do paciente e existência de comorbidades associadas, nem sempre foram informadas, o que compromete a comparação entre os casos analisados. Outra variável que nem sempre foi informada e a qual subtipo de Xeroderma Pigmentoso cada paciente pertencia. Tal informação é relevante, uma vez que, no subtipo C, há uma tendência maior ao desenvolvimento de câncer de pele, ao passo que os cânceres neurológicos são mais prevalentes no subtipo A.

De modo geral, os resultados são promissores. Destaca-se ainda que o Xeroderma Pigmentoso é um bom modelo de estudo da eficácia da imunoterapia em tumores de pele, pois tal doença, é acompanhada de altas cargas mutacionais, e tem maior predisposição ao desenvolvimento do câncer. Como atualmente esses pacientes têm apresentado maior expectativa de vida, há tendência de que mais tumores surjam com o avanço da idade. Além disso, a raridade do Xeroderma Pigmentoso dificulta a elaboração de ensaios clínicos robustos, de modo que a maioria dos artigos disponíveis tratam-se de relatos de caso individualizados. Dessa maneira, torna-se difícil a obtenção de mais informações para o estabelecimento de parâmetros bem definidos sobre o tratamento baseado na imunoterapia. Porém, os resultados existentes são promissores, e reforçam a necessidade contínua da realização de pesquisas sobre essa temática.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora os resultados sejam promissores, mais pesquisas são necessárias para validar a segurança e eficácia da imunoterapia em larga escala para pacientes com XP. Estudos futuros devem focar na otimização dos protocolos terapêuticos e na avaliação de potenciais efeitos colaterais. A imunoterapia oferece uma nova esperança para a gestão do xeroderma pigmentoso e pode transformar significativamente o manejo da doença no futuro.

## REFERÊNCIAS

CASTRO, Lígia Pereira et al. The Iberian legacy into a young genetic xeroderma pigmentosum cluster in central Brazil. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, v. 852, p. 503164, 2020.

DEINLEIN, Teresa et al. Rapid response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to pembrolizumab in a patient with xeroderma pigmentosum: Case report and review of the literature. *European Journal of Cancer*, v. 83, p. 99-102, 2017.

FERNANDEZ, Elvelyn R. et al. Retrospective study of efficacy and adverse events of immune checkpoint inhibitors in 22 xeroderma pigmentosum patients with metastatic or unresectable cancers. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1282823, 2023.

HAUSCHILD, Axel et al. Regression of melanoma metastases and multiple non-melanoma skin cancers in xeroderma pigmentosum by the PD1-antibody pembrolizumab. *European Journal of Cancer*, v. 77, p. 84-87, 2017.

HOSSAIN, Mozammel et al. Current Therapeutic Strategies of Xeroderma Pigmentosum. *Indian Journal of Dermatology*, v. 66, n. 6, p. 660-667, 2021.

KRAEMER, K. H.; TAMURA, D.; KHAN, S. G. Pembrolizumab treatment of a patient with xeroderma pigmentosum with disseminated melanoma and multiple nonmelanoma skin cancers. *British Journal of Dermatology*, v. 178, n. 5, 2018.

LEHMANN, Alan R.; FASSIHI, Hiva. Molecular analysis directs the prognosis, management and treatment of patients with xeroderma pigmentosum. *DNA repair*, v. 93, p. 102907, 2020.

MOMEN, Sophie et al. Dramatic response of metastatic cutaneous angiosarcoma to an immune checkpoint inhibitor in a patient with xeroderma pigmentosum: whole-genome sequencing aids treatment decision in end-stage disease. *Molecular Case Studies*, v. 5, n. 5, p. a004408, 2019.

MUNFORD, Veridiana et al. A genetic cluster of patients with variant xeroderma pigmentosum with two different founder mutations. *British Journal of Dermatology*, v. 176, n. 5, p. 1270-1278, 2017.

RUBATTO, Marco et al. Immunotherapy in Xeroderma Pigmentosum: a case of advanced cutaneous squamous cell carcinoma treated with cemiplimab and a literature review. *Oncotarget*, v. 12, n. 11, p. 1116, 2021.

SALOMON, G. et al. Efficacy of anti-programmed cell death-1 immunotherapy for skin carcinomas and melanoma metastases in a patient with xeroderma pigmentosum. *British Journal of Dermatology*, v. 178, n. 5, p. 1199-1203, 2018.

SARASIN, Alain. The French Cohort of DNA Repair-Deficient Xeroderma Pigmentosum Patients: Risk of Hematological Malignancies. *Cancers*, v. 15, n. 10, p. 2706, 2023.