

Leucoplasia verrucosa proliferativa e esclerose sistêmica progressiva: coincidência casual?

Maria da Penha PEDREIRA da Silva¹
 Licínia B. M. de MACEDO¹
 Liliana Aparecida Pimenta de BARROS²
 Teresa Cristina Rangel PEREIRA³

RESUMO

Leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma forma agressiva de leucoplasia bucal com forte tendência para desenvolver carcinoma bucal de células escamosas. A esclerose sistêmica é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por mudanças fibróticas na pele, vasos sanguíneos e órgãos viscerais. Este artigo apresenta as considerações gerais sobre as referidas doenças, relata um caso de LVP em paciente portadora de esclerose sistêmica e discute a possível correlação entre neoplasia maligna e esclerose sistêmica.

Palavras-chave: Leucoplasia verrucosa proliferativa. Esclerose sistêmica. Neoplasia maligna.

Data de recebimento: 7-11-2005
 Data de aceite: 5-12-2005

¹Cirurgiã-dentista e aluna do Curso de Aperfeiçoamento em Patologia e Diagnóstico Bucal – Estomatologia – Universidade Federal do Espírito Santo – UFES.

²Doutora em Patologia Bucal – FOB/USP, professora adjunta do Curso de Odontologia – UFES.

³Mestre em Radiologia – FOP/UNICAMP, professora assistente do Curso de Odontologia – UFES.

INTRODUÇÃO

Leucoplasia Bucal

A leucoplasia é a lesão cancerizável mais frequente da cavidade bucal. Em 1978, a Organização Mundial de Saúde definiu-a como uma mancha ou placa branca da mucosa bucal, não removível à raspagem, que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como outra enfermidade (RODRIGUES et al., 2000).

Não há acordo sobre o real, o efetivo percentual de casos de leucoplasia que se transformam em câncer. McDonald relata as opiniões de diversos pesquisadores, das quais emerge que, entre 90-95% dos casos de leucoplasia, não há transformação em câncer em um período de observação de cinco anos. Ao lado dessa cifra, que pareceria um tanto segura, são citadas incidências que oscilam de 2,4% de transformação maligna a 30% em outras estatísticas. De todas as estatísticas, chega-se a uma conclusão que pode ser enganadoramente reconfortante: só um pequeno percentual de leucoplasias sofre transformação maligna (ALEGRA; GENARO, 1999).

A causa da leucoplasia permanece desconhecida, entretanto existem fatores associados à lesão. Entre tais fatores, podemos citar a exposição ao tabaco, álcool, radiação ultra-violeta e microorganismos (RODRIGUES et al., 2000).

Essa lesão cancerizável normalmente afeta os adultos com mais de quarenta anos de idade e tem uma forte predileção pelo sexo masculino, podendo acometer qualquer região da mucosa bucal. Aproximadamente 70% das leucoplasias orais são encontradas no vermelhão dos lábios, mucosa jugal e gengiva. Entretanto, as lesões de língua, vermelhão dos lábios e assoalho bucal somam mais de 90% daquelas que indicam displasia ou carcinoma (NEVILLE et al., 2004).

De acordo com a classificação preconizada por Axéll et al., as leucoplasias são divididas clinicamente em dois tipos:

- a) leucoplasia homogênea: lesão predominantemente branca, de superfície plana, fina, que pode exibir fendas superficiais com aspecto liso, enrugado, ou corrugado, e textura consistente;
- b) leucoplasia não homogênea: lesão predominantemente branca ou branco-avermelhada, que pode ter superfície irregular, nodular ou exofítica (RODRIGUES et al., 2000).

Uma forma especial de leucoplasia (leucoplasia

verrucosa proliferativa, ou LVP) foi descrita, pela primeira vez em, 1985, como uma entidade com alta taxa de mortalidade e difícil de ser tratada efetivamente, por causa das múltiplas recidivas e do aparecimento de novas lesões. A LVP é uma forma agressiva de leucoplasia com forte tendência para desenvolver carcinoma bucal de células escamosas. Bagán et al. (2005), em seu estudo realizado em 2004, demonstraram que dezenove de um grupo de trinta pacientes com LVP desenvolveram carcinoma bucal de células escamosas (63%) durante um período médio de observação de 62 meses.

A etiologia da LVP é desconhecida, mas o *papilomavirus* humano (HPV), particularmente o HPV 16, pode ter papel importante, embora alguns autores não tenham encontrado tal associação (DEWANI et al., 2005). Finalmente, a LVP difere das outras formas de leucoplasia por ter uma forte predileção pelo sexo feminino (razão homem-mulher de 1:4) e mínima associação com o uso de tabaco (NEVILLE et al., 2004).

Esclerose Sistêmica Progressiva ou Esclerodermia

Esclerodermia é uma doença do tecido conjuntivo que afeta a pele e algumas vezes os órgãos internos. É classificada como uma doença auto-imune e tem como característica mais significativa a hiperprodução de colágeno. Entretanto, a etiologia e a patogênese dessa doença permanecem desconhecidas (MASSABKI; LOURENÇO; ANDRADE, 2004; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2005).

Sabe-se que a esclerodermia apresenta distribuição mundial e afeta todas as etnias. O início da doença ocorre, em geral, entre a terceira e quinta décadas de vida e as mulheres são afetadas cerca de três vezes mais do que os homens. Vários fatores ambientais têm sido associados ao surgimento da esclerodermia, por exemplo, a exposição ao pó de sílica, cloreto de polivinil, bleomicina e silicone, entre outros (MASSABKI; LOURENÇO; ANDRADE, 2004).

Existem dois tipos de esclerodermia: a forma difusa ou sistêmica (esclerose sistêmica), que afeta os órgãos e sistemas internos do organismo; e a forma localizada, que atinge uma área específica da pele (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2005).

Na esclerose sistêmica, o sistema imunológico

costuma causar danos a duas áreas principais: os vasos sanguíneos de pequeno calibre e as células produtoras de colágeno localizadas na pele e em todo o organismo. Os vasos sanguíneos de pequeno calibre dos dedos e das mãos tendem a estreitar-se e, por vezes, o fluxo sanguíneo é completamente ocluído. Devido a essa diminuição no suprimento sanguíneo, os pacientes esclerodérmicos são notoriamente sensíveis ao frio. É esse componente vascular da doença o responsável pelo fenômeno de Raynaud (alteração na coloração dos dedos quando expostos ao frio) que ocorre em mais de 90% dos pacientes com esclerose sistêmica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2005).

O componente colágeno da doença é responsável pelo espessamento da pele, bem como pelo acometimento pulmonar, gastrointestinal e cardíaco da doença. Sob circunstâncias normais, o sistema imunológico ativa algumas células para produzir colágeno a fim de formar uma cicatriz após uma área de dano ou a infecção ter sido controlada. Na esclerodermia, esse tecido cicatricial é produzido sem razão aparente na pele e nos órgãos internos. Nem todos os pacientes com esclerose sistêmica apresentarão acometimento de múltiplos órgãos. Muitos pacientes terão apenas acometimento do trato digestivo, com pulmões, coração e rins normais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2005).

A esclerose sistêmica é dividida em duas formas clínicas: limitada e difusa, de acordo com a extensão do comprometimento cutâneo. Ambas as formas clínicas estão associadas ao envolvimento dos órgãos internos, mas a forma limitada tende a apresentar acometimento visceral mais leve que a forma difusa. A esclerose sistêmica limitada é freqüentemente chamada de forma CREST. Esse acrônimo significa: Calcinose, Raynaud, Esôfago, Sclerodactilia e Telangiectasias. A calcinose se refere aos depósitos de cristais de cálcio na pele. O fenômeno de Raynaud se reporta às alterações de coloração quando há exposição ao frio. A disfunção esofágica muitas vezes causa dor retroesternal devido ao refluxo de ácido do estômago para o esôfago. A esclerodactilia significa que a pele dos dedos das mãos está endurecida e espessada, enquanto as telangiectasias são um tipo particular de lesões avermelhadas na pele (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2005).

A esclerodermia localizada afeta as células pro-

ductoras de colágeno em apenas algumas áreas restritas da pele, geralmente poupando os órgãos internos e os vasos sanguíneos. A doença localizada ocorre como áreas da pele espessadas (morféia) ou como esclerodermia linear representada por uma área linear de espessamento cutâneo que se estende pelo tronco ou pelos membros. Se essa linha de pele espessada acomete a testa, é chamada de “golpe de sabre” ou “coup de sabre”. Pacientes com esclerodermia podem também apresentar outras doenças auto-imunes, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren ou polimiosite, como parte de uma síndrome de superposição. Finalmente, uma variedade de drogas e produtos químicos pode produzir lesões similares àquelas observadas na esclerodermia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2005).

Manifestações Orais da Esclerose Sistêmica

As manifestações orofaciais são decorrentes da deposição de colágeno nos tecidos ou ao redor dos nervos e vasos sanguíneos. Todos os tecidos orais encontram-se afetados. A alteração bucal mais comumente observada é o aumento do espaço do ligamento periodontal. A limitação da função mastigatória, dificuldade de reparação tecidual e sintomas neurológicos podem estar presentes em graus variados, dependendo da forma e progressão da doença. Várias outras manifestações orais dessa condição são observadas, como a fibrose da pele facial, resultando em redução da abertura máxima bucal (microstomia), redução entre os bordos vermelhos dos lábios, redução da distância interincisal e lesões da membrana basal dos capilares das glândulas salivares, hipofunção salivar, xerostomia, aumento na freqüência de cáries, doença periodontal e telangiectasias da mucosa bucal. Além dessas alterações, podem ocorrer reabsorção óssea patológica da mandíbula na região de ângulo, cabeça do côndilo, processo coronóide, rebordo alveolar inferior, resultando em dolorosa compressão neuropática do nervo alveolar inferior, além da disfunção da articulação temporomandibular (SANTOS; SABBAGH-HADDAD, 2003).

Diante das diversas alterações orofaciais encontradas em pacientes portadores de esclerose sistêmica, torna-se um desafio para o cirurgião-dentista assistir esses pacientes. Cabe ao profissional gerenciar, da melhor maneira possível, os efeitos nocivos da esclerose sistêmica na cavida-

de bucal, providenciando cuidados de saúde para melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores dessa doença.

Spackman (1999) propõe as seguintes opções de tratamento:

- a) uso de umidificante para aliviar a secura da boca;
- b) bochecho com solução de flúor para prevenir cárie dentária;
- c) orientações sobre os procedimentos de higiene bucal;
- d) controle da doença periodontal pela remoção da placa bacteriana e de cálculos supragengivais e subgengivais;
- e) regras de nutrição evitando alimentos que contenham açúcar e sejam muito pegajosos;
- f) orientação ao paciente para beber oito copos de água por dia;
- g) comissurectomia bilateral.

RELATO DE CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, procedente de Nova Venécia (ES), com 56 anos de idade, cor branca, edêntula, portadora de esclerose sistêmica, foi encaminhada pelo médico reumatologista ao ambulatório do Curso de Aperfeiçoamento em Patologia e Diagnóstico Bucal, solicitando avaliação de leucoplasia em mucosa jugal.

No primeiro atendimento, foi realizado o exame clínico. Na anamnese, a paciente relatou que a lesão iniciou há aproximadamente um ano, como uma mancha branca pequena e assintomática que aumentou de tamanho e começou a doer. Informou ainda que não tem nenhum vício ou hábito nocivo, que se encontra em tratamento médico de esclerose sistêmica e faz uso das seguintes medicações: Salivan (carmelose sódica) para aumento da saliva, Colchin (colchicina) para aliviar dores articulares e hidroclorotiazida (diurético).

Ao exame extrabucal, observou-se que a paciente apresentava algumas características clínicas de esclerose sistêmica, como fibrose da pele facial, telangiectasias (Fig. 1), microstomia (Fig. 2), esclerodactilia (Fig. 3) e o fenômeno de Raynaud (Fig. 4). Intrabucalmente, constatou-se xerostomia e presença de uma placa branca extensa com aspecto enrugado, áspero e textura consistente, localizada na comissura labial (Fig. 5), estendendo-se para a mucosa jugal (Fig. 6) e

mucosa labial inferior (Fig. 7). Diante desses dados, a sugestão de diagnóstico foi de leucoplasia bucal.

Após quinze dias, foi realizada a biópsia incisiva, devido ao tamanho extenso da lesão, para obtenção do diagnóstico definitivo. O material obtido foi encaminhado ao Serviço de Anatomia Patológica Bucal – Odontologia/ UFES – onde foi processado e concluído o laudo histopatológico, mostrando diagnóstico compatível com leucoplasia sem displasia.

As características clínicas da paciente, associadas às da lesão, como a textura consistente, o aspecto enrugado, áspero e espalhado da lesão envolvendo vários locais da mucosa, levou à conclusão de que se tratava de leucoplasia verrucosa proliferativa.

A paciente retornou mais uma vez ao ambulatório de patologia para avaliação final. Nesse dia, ela tomou conhecimento do diagnóstico definitivo, recebeu as informações necessárias quanto à doença e os seus riscos, como lesão cancerizável, e foi encaminhada ao Setor de Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Rita de Cássia para remoção cirúrgica da lesão.

DISCUSSÃO

Um aumento na frequência de alguns tipos de câncer tem sido observado em pacientes com esclerose sistêmica. Estudos mais recentes apontam uma discreta, porém significativa correlação, entre neoplasia e esclerose sistêmica (ROSENTHAL et al., 1995).

As neoplasias podem surgir anterior, coincidente ou posteriormente em relação ao diagnóstico inicial da esclerose sistêmica. A relação temporal observada entre neoplasia maligna e o aparecimento de esclerose sistêmica em alguns pacientes torna pouco provável a hipótese de coincidência casual, reforçada ainda por alterações imunológicas e genéticas comuns as duas doenças (MOTTA; GADELHA; ANELLI, 2005).

A regressão de esclerose sistêmica em pacientes tratados de câncer de mama já foi demonstrada em pesquisa. A influência do tratamento de uma doença no curso da outra sugere uma ligação patogênica entre esclerose sistêmica e câncer (DEWANI et al., 2005). Além disso, a história familiar de pacientes esclerodérmicos tem mostrado a



Figura 1 - Sinais de telangiectasias (dilatação de capilares) na face. Notar fibrose da pele com perda das linhas faciais

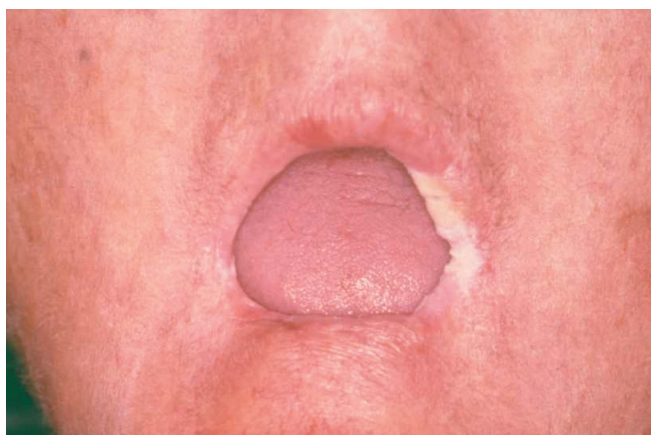


Figura 2 - Microstomia (limitação da abertura bucal como resultado do envolvimento dos tecidos periorais) e placa branca na comissura labial



Figura 3 - Mãos mostrando aspecto clínico de esclerodactilia (pele dos dedos endurecida)



Figura 4 - Mãos mostrando aspecto clínico do fenômeno de Raynaud (diminuição do suprimento sanguíneo na extremidade dos dedos)



Figura 5 - Visão intrabucal da LVP na comissura labial, estendendo para a mucosa jugal



Figura 6 - LVP na mucosa jugal



Figura 7 - LVP na mucosa labial inferior

presença de câncer em parentes de primeiro grau desses pacientes, sugerindo que um fator genético ou ambiental em comum pode estar envolvido no desenvolvimento dessas patologias (SAKKAS; MOORE; AKRITIDIS, 1995).

Outras doenças auto-imunes, por exemplo, a síndrome de Sjögren, também têm sido relacionadas com o aparecimento de neoplasias malignas. Interessante é a proximidade temporal que delimita o surgimento das doenças auto-imunes após o diagnóstico de câncer. Essa relação temporal entre as duas doenças sugere que mecanismos auto-imunes e genéticos são comuns a ambas (MOTTA; GADELHA; ANELLI, 2005).

Dentre as pesquisas analisadas, destaca-se o estudo de Derk et al. (2005) cujo objetivo foi descrever a incidência de carcinoma de língua em um grupo de 769 pacientes com esclerose sistêmica (392 com forma difusa e 377 com forma limitada). Os pesquisadores concluíram que existe um aumento significativo na incidência de carcinoma de células escamosas da língua em pacientes esclerodérmicos. Uma observação importante foi que todos os pacientes que desenvolveram câncer bucal tinham a forma difusa de esclerose sistêmica. Isso sugere uma relação entre a patogênese da forma difusa de esclerose sistêmica e o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas da língua nesse grupo de pacientes.

No caso da paciente portadora de esclerose sistêmica e com leucoplasia verrucosa proliferativa (entidade com forte tendência para desenvolver carcinoma bucal de células escamosas), existe correlação ou é uma coincidência casual?

Sabe-se que a transição entre as etapas do processo de carcinogênese depende, dentre outros fatores, dos mecanismos de defesa do hospedeiro. O sistema imune possui células capazes de reconhecer e eliminar células tumorais (PERES et al., 2003). Sem ataque e vigilância imunológica efetiva, acredita-se que as células malignas recentemente criadas não possam ser reconhecidas e destruídas em um estágio inicial. Sendo assim, indivíduos com a função imunológica alterada podem ter um risco maior para desenvolver carcinoma bucal de células escamosas, assim como outras malignidades (NEVILLE et al., 2004). Sem dúvida, a compreensão dos exatos mecanismos de ação do sistema imunológico muito contribuirá para a elucidação de diversos pontos importantes para o entendimento da carcinogênese e, portanto,

para esclarecer as evidências de correlação entre doenças auto-imunes e câncer.

CONCLUSÃO

A correlação entre esclerose sistêmica e outras neoplasias malignas é reportada em diversos trabalhos isolados. Muitas pesquisas sugerem um aumento do risco de câncer em pacientes com esclerose sistêmica, entretanto a falta de estudos realizados em populações maiores se traduz na falta de poder estatístico para comprovar a correlação entre esclerose sistêmica e o aparecimento de neoplasia maligna. Tanto as doenças auto-imunes como as neoplasias malignas, embora muito estudadas, constituem-se ainda uma grande interrogação para a ciência. Ambas são doenças crônicas, degenerativas cuja etiologia e patogênese ainda não estão definitivamente esclarecidas.

Diante do exposto, conclui-se que a realização de investigações em populações maiores seria de suma importância para confirmar esses achados iniciais e avaliar mais detalhadamente o possível risco de câncer em pacientes com esclerose sistêmica. Além disso, reforça-se a necessidade de novos estudos buscando elucidar os mecanismos patogênicos envolvidos nas duas doenças.

Por fim, a esclerose sistêmica requer a atenção de uma equipe multidisciplinar de saúde (reumatologista, dermatologista, cirurgião-dentista, dentre outros). O cirurgião-dentista tem papel muito importante nessa equipe, haja vista as inúmeras manifestações orofaciais que ocorrem nesses pacientes. Somado a isso, têm-se as evidências de maior risco de esses pacientes desenvolverem carcinoma bucal de células escamosas. Portanto, é fundamental que o cirurgião-dentista esteja ciente das necessidades e dos riscos desses pacientes e capacitado para providenciar cuidados de saúde, tendo em vista a melhoria das condições de vida dos portadores dessa doença.

ABSTRACT

PROLIFERATIVE VERRUCOUS LEUKOPLAKIA AND SYSTEMIC SCLEROSIS: CASUAL COINCIDENCE?

Proliferative verrucous leukoplakia (PVL) is an

aggressive form of buccal leukoplakia with high tendency to develop buccal squamous cell carcinoma. The systemic sclerosis is a connective tissue disease characterized by fibrotic changes of the skin, blood vessels and visceral organs. This article presents the general considerations about the referred diseases, reports a case of PVL and discusses the possible correlation between malignant neoplasm and systemic sclerosis.

Keywords: Proliferative verrucous leukoplakia. Systemic sclerosis. Malignant neoplasm.

REFERÊNCIAS

- 1 ALEGRA, F.; GENNARI, P. U. **As doenças da mucosa bucal**. São Paulo: Ed. Santos, 1999.
- 2 BAGÁN, J. V. et al. **Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of buccal squamous cell carcinomas and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs**. Disponível em: <<http://intl.elsevierhealth.com/journals/oron>>. Acesso em: 19 ago. 2005.
- 3 DERK, C. T. et al. Increased incidence of carcinoma of the tongue in patients with systemic sclerosis. **J. Rheumatol.**, v. 32, n. 4, p. 637-641, Apr. 2005.
- 4 DEWANI, M. S. et al. **Progressive systemic sclerosis (scleroderma), carcinoma breast and valvular heart disease: an unusual combination**. Disponível em: <www.bioline.org.br/request?jp00065> . Acesso em: 5 set. 2005.
- 5 MASSABKI, P. S.; LOURENÇO, D. M.; ANDRADE, L. E. C. Ativação plaquetária na esclerose sistêmica e alternativas metodológicas para sua avaliação. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 44, n. 1, p. 62-69, jan./fev. 2004.
- 6 MOTTA, T. C.; GADELHA, A. P.; ANELLI, A. **Câncer de mama e esclerose sistêmica: relato de três casos e revisão de literatura**. Disponível em: <www.hcanc.org.br/acta/2003/acta0308.html>. Acesso em: 3 set. 2005.
- 7 NEVILLE, B. W. et al. **Patologia bucal e maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- 8 PERES, W. A. F. et al. A atuação da vitamina A e carotenóides na hepatocarcinogênese. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 49, n. 2, p. 113-120, 2003.
- 9 RODRIGUES, T. L. C. et al. Leucoplasias bucais: relação clínico-histopatológica. **Pesqui. Odontol. Bras.**, v. 14, n. 4, p. 357-361, out./dez. 2000.
- 10 ROSENTHAL, A. K. et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. **Cancer**, v. 76, n. 5, p. 910-914, Sept. 1995.
- 11 SAKKAS, L. I.; MOORE, D. F.; AKRITIDIS, N. C. Cancer in families with systemic sclerosis. **Am. J. Med. Sci.**, v. 310, n. 6, p. 223-225, Dec. 1995.
- 12 SANTOS, M. T. B. R. dos; SABBAGH-HADDAD, A. Manifestações orais da esclerodermia sistêmica progressiva (escleroderma): relato de caso e revisão de literatura. **J. Bras. Odontopsicol. Pacientes Espc.**, v. 1, n. 6, p. 503-506, 2003.
- 13 SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Esclerodermia ou esclerose sistêmica progressiva**. Disponível em: <www.reumatologia.com.br/doi12.htm>. Acesso em: 26 ago 2005.
- 14 SPACKMAN, G. K. Scleroderma: what the general dentist should know. **Gen. Dent.**, v. 47, n. 6, p. 576-579, 1999

Correspondência para/Reprint request to: _____

Liliana Aparecida Pimenta de Barros

Rua Vitória Tackla 54 308 Mata da Praia 29066-270
email: labarros@cbm.ufes.br