

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MANOELA MÜLLER BARBIERI

TUMOR DE BUSCHKE-LOWËNSTEIN: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CURITIBA

2017

MANOELA MÜLLER BARBIERI

TUMOR DE BUSCHKE-LOWËNSTEIN: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Especialista, Curso de Tocoginecologia Avançada – área de atuação em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Prof. Rita Maira Zanine

CURITIBA

2017

TERMO DE APROVAÇÃO

MANOELA MÜLLER BARBIERI

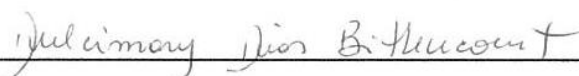
TUMOR DE BUSCHKE-LOWËNSTEIN: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Monografia aprovada como requisito parcial à obtenção do título de Especialista, Curso de Tocoginecologia Avançada – área de atuação em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, pela seguinte banca examinadora:



Prof. Rita Maira Zanine

Orientadora – Departamento de Tocoginecologia



Prof. Dulcimary Dias Bittencourt

Departamento de Tocoginecologia



Prof. Eduardo Schunemann Júnior

Departamento de Tocoginecologia

Curitiba, 10/04/2017.

RESUMO

O presente trabalho apresenta uma revisão de literatura sobre o tumor de Buschke-Löwenstein, também conhecido como condiloma acuminado gigante, que foi descrito pela primeira vez na literatura em 1925. É uma doença rara que se caracteriza por ser uma lesão condilomatosa de grandes proporções em região anogenital que pode acometer tanto homens quanto mulheres. Apesar de apresentar características histológicas benignas, apresenta um comportamento localmente invasor gerando grande desconforto, constrangimento e prejuízo às atividades diárias do paciente. O tratamento é basicamente cirúrgico com exérese completa da lesão com margens amplas. Recentemente, tratamentos alternativos mais conservadores estão sendo propostos, porém ainda sem grandes evidências de sucesso. As recidivas são frequentes, mas na maioria dos casos de menor proporção do que o tumor original permitindo um tratamento conservador. Em cerca de um terço dos casos pode haver a degeneração maligna da lesão, que nada mais é do que a progressão do condiloma acuminado gigante para o carcinoma verrucoso; sendo este uma lesão maligna com possibilidade de metástase.

Palavras-chave: tumor de Buschke-Löwenstein, condiloma acuminado gigante.

ABSTRACT

The present paper presents a literature review of the Buschke-Lowénstein tumor, also known as giant acuminate condyloma, which was first described in the literature in 1925. It is a rare disease characterized by a large condylomatous lesion in anogenital region that can affect men as well as women. Despite presenting benign histological characteristics, it presents a locally invasive behavior generating great discomfort, embarrassment and impairment to the daily activities of the patient. The treatment is basically surgical with complete excision of the lesion with wide margins. Recently, more conservative treatments are being proposed, but still without great evidence of success. Relapses are frequent, but in most cases with a small size when compared to the original tumor, allowing conservative treatment. In about one third of cases there may be malignant degeneration of the lesion, which is nothing more than the progression of the giant acuminate condyloma to the verrucous carcinoma; and this is a malignant lesion with possibility of metastasis.

Key words: tumor of Buschke-Lowénstein, giant acuminata condyloma

LISTA DE SIGLAS

AIDS – Síndrome da imunodeficiência humana adquirida

ATA – Ácido tricloroacético

CAG – Condiloma acuminado gigante

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HPV – Papiloma vírus humano

TBL – Tumor de Buschke-Lowënstein

5-FU – 5 Fluoracil

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 CONTEXTO E PROBLEMA	7
1.2 OBJETIVO	8
1.3 JUSTIFICATIVA	9
2 METODOLOGIA	10
3 REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1 DEFINIÇÃO	11
3.2 EPIDEMIOLOGIA	11
3.3 ETIOPATOGENIA	12
3.4 QUADRO CLÍNICO E EVOLUÇÃO DA DOENÇA	13
3.5 HISTOLOGIA	16
3.6 TRATAMENTO	16
3.7 DEGENERAÇÃO/ TRANSFORMAÇÃO MALIGNA	20
4 CONCLUSÕES	22
REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO E PROBLEMA

O Tumor de Buschke-Lowënstein, também conhecido como condiloma acuminado gigante, foi descrito pela primeira vez na história em 1896 por Buschke, como uma lesão condilomatosa em região peniana de grandes proporções. Em 1925, Buschke e seu assistente, Löwenstein, publicaram o caso e definiram seus critérios diagnósticos. Tal condição foi caracterizada como “ um condiloma acuminado semelhante a um carcinoma benigno”. Após, o condiloma acuminado gigante da região anogenital foi intitulado de tumor Buschke-Löwenstein.^{3, 11, 14}

A incidência na população geral é em torno de 0,1% da, sendo assim considerado uma doença rara.¹⁴ No entanto, acredita-se que esta incidência esteja aumentando. SAFI et al citam em seu artigo que, durante sua revisão em busca de casos de TBL da região anal, a incidência de relatos de caso da literatura foi de 1,2 casos/ano no último milênio; porém, só na última década, este número subiu para 6,3 casos/ano, sugerindo que pode estar ocorrendo um aumento na incidência da doença.

Quanto a sua distribuição entre os gêneros, o TBL acomete mais homens do que mulheres sendo que temos cerca de 2-3 casos em homens para cada mulher acometida pela doença.

A faixa etária susceptível à doença apresenta um intervalo abrangente, mas é mais prevalente na faixa etária entre a quarta e sexta décadas de vida.¹⁸

O CAG é uma lesão condilomatosa que pode atingir grandes proporções atingindo toda região anogenital (vulva, vagina, pênis, períneo e região perianal) e que, apesar de apresentar característica histológica benigna (sem romper a membrana basal ou gerando invasão angiolímfática), tem um comportamento localmente invasor lembrando muito um comportamento maligno, podendo destruir estruturas nobres e prejudicar a função sexual dos pacientes de forma irreversível.

1.2 OBJETIVO

- Objetivo geral

Compreender a fisiopatologia e história evolutiva do TBL para que, além de reconhecê-lo com facilidade, também seja possível realizar um tratamento adequado para os pacientes com esta comorbidade.

1.3 JUSTIFICATIVA

O TBL é uma entidade nosológica que causa grande impacto na vida cotidiana do paciente. Apesar de, como dito anteriormente, ser uma doença rara com sua incidência estando em torno de 0,1% da população geral; a presença do CAG, ou seja, de uma lesão condilomatosa em região anogenital, que pode atingir proporções gigantes, como o próprio nome diz, impede que o paciente possa produzir e desenvolver o seu máximo potencial para a sociedade.

Além de uma óbvia limitação para deambulação, o que por si só já restringe as atividades cotidianas ou laborais de um indivíduo, a presença do condiloma gera um grande constrangimento social ao paciente já que, comumente, a lesão provoca um odor fétido por acúmulo de secreções e sangramentos por necrose.

O TBL também causa uma grave restrição a atividade sexual deste indivíduo, tanto por motivos físicos (obstrução de canal vaginal, por exemplo) quanto por motivos estéticos.

Desta forma, torna-se imperioso o estudo adequado desta doença que, por mais que seja incomum, causa prejuízo tanto social quanto econômico importante. Na literatura científica também não existem metanálises ou estudos robustos que tratem sobre o assunto. Basicamente, a literatura disponível se resume a relatos ou séries de casos que somente quando analisados em grupo, como é a proposta desta monografia, são capazes de trazer informações um pouco mais confiáveis a respeito do assunto.

2 METODOLOGIA

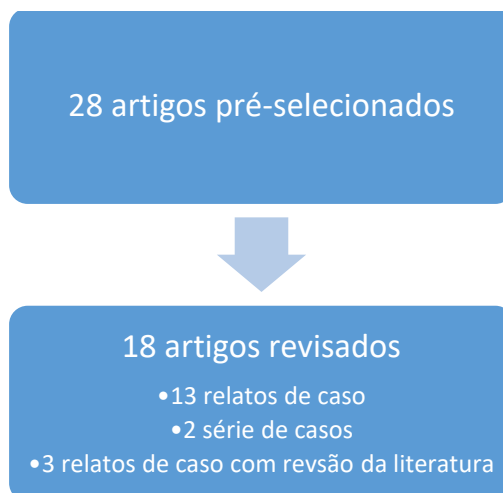
O tema da pesquisa foi definido a partir de uma demanda interna do serviço de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas do Paraná – Ambulatório de Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior. No ano de 2016, no ambulatório acima citado, houveram 3 casos de TBL referenciados a este serviço terciário. Sendo assim, houve a necessidade de buscar maiores informações sobre uma doença rara que não faz parte do manejo diário dos profissionais deste serviço de saúde, mesmo sendo uma unidade de referência para casos complexos.

A base de dados utilizada para pesquisa foi a PubMed com os seguintes termos como palavras-chave: Tumor de Buschke-Lowënstein e condiloma acuminado gigante associados a palavra tratamento.

Dos artigos identificados com tais palavras foram pré-selecionados 28 artigos dos quais 18 foram utilizados para compilação desta revisão de literatura. O critério utilizado para exclusão dos artigos foi a não adequabilidade do tema. Dentre os artigos selecionados tivemos: 13 relatos de caso, 2 séries de relato de caso e 3 relatos de caso com revisão de literatura (FIGURA 1).

Após, todos os artigos foram analisados de forma descritiva para elaboração do texto e discussão dos aspectos mais relevantes.

FIGURA 1 – SELEÇÃO DE ARTIGOS



3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DEFINIÇÃO

O condiloma acuminado gigante foi descrito como uma identidade nosológica única e com critérios diagnósticos bem definidos em 1925 por Buschke e Lowenstein e, por este motivo, o epônimo em homenagem aos autores que o descreveram: tumor de Buschke-Lowenstein.^{12,13}

Sua principal característica é ser uma lesão tipicamente da região anogenital, de crescimento lento, de histologia benigna, mas que apresenta um comportamento localmente invasor do tipo expansivo (sendo incomum o caráter infiltrativo) podendo se estender até bexiga e reto.

NIAZY et al (2015) ilustram bem este caráter de crescimento e evolução lenta da lesão. Em 2015 os autores publicaram o caso de uma paciente de 50 anos, sem comorbidades ou fatores imunossupressores, que apresentou as primeiras lesões condilomatosas aos 35 anos sendo submetida a diversos tratamentos locais conservadores para tratamento da lesão primária e recidivas. Aos 50 anos, por abandono de tratamento, a lesão havia progredido para uma massa de aspecto couve-flor que envolvia toda extensão dos grandes lábios bilateralmente. A paciente foi submetida a tratamento cirúrgico excisional com vulvectomia simples e rotação de retálio com boa evolução e não apresentou recidivas até 12 meses de follow up.

A literatura sobre esta entidade nosológica não é extensa, baseando-se principalmente em relatos de casos isolados ou séries de casos. Por exemplo, o primeiro caso de condiloma acuminado gigante em região anal foi somente descrito em 1963; e até 2003 somente 52 casos haviam sido reportados na literatura inglesa.⁷ Deste modo, o estudo sobre o TBL é embasado sumariamente em estudo de relatos de casos e revisões de literatura.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência na população geral é em torno de 0,1% da, sendo assim considerado uma doença rara. ¹² Não obstante, acredita-se que esta incidência esteja aumentando. SAFI et al (2013) citam em seu artigo que, durante sua revisão em busca de casos de CAG da região anal, a incidência de relatos de caso da literatura foi de 1,2 casos/ano no último milênio; porém, só na última década, este número subiu para 6,3 casos/ano, sugerindo que pode estar ocorrendo um aumento na incidência da doença.¹³

De acordo com a literatura acomete mais homens do que mulheres. LUCENA et al (2014) cita a proporção de cerca de 2,2 homens: 1 mulher e SPÎNU et al (2014) refere uma proporção um pouco maior de 2,7 homens: 1 mulher. Já SAFI et al (2013) em sua revisão de literatura com 63 casos de TBL encontra uma proporção ainda maior de 3,2 homens: 1 mulher e levanta a hipótese que esta diferença poderia se justificar por hábitos homossexuais entre a população masculina.

A faixa etária acometida pela doença apresenta um intervalo abrangente, entre 18-70 anos, todavia a maior parte dos pacientes é acometida entre a quarta e sexta décadas de vida. ⁷

3.3 ETIOPATOGENIA

É uma doença sexualmente transmissível provocada pelo vírus HPV (papilomavírus humano), um DNA vírus, cujos principais sorotipos envolvidos são o 6 e 11 (considerados de baixo risco para malignidade); entretanto, é possível identificar os HPV 16, 18 e 33 também, estes ditos como de alto risco. ^{12,16}

O HPV é transmitido por contato sexual e, ao longo da vida, a chance de uma pessoa se infectar com o vírus varia entre 50-80%. A maior taxa de infecção encontra-se em adultos entre 18 e 28 anos. Porém, cerca de 90% daqueles que contraíram o vírus não desenvolveram nenhum tipo de manifestação do vírus. Entretanto, estes podem ser agentes transmissores do HPV independente de apresentarem sintomatologia ou não. Por tanto, somente 10% dos infectados apresentaram as lesões causadas pelo HPV, incluindo condiloma acuminado, carcinoma verrucoso, lesões pré-neoplásicas e o próprio câncer do colo uterino e o TBL que é o objeto desta

3.4 QUADRO CLÍNICO E EVOLUÇÃO DA DOENÇA

Clinicamente apresenta-se como uma lesão exofítica, caracterizada como uma massa verrucosa, de aspecto em couve-flor, podendo acometer a região vulvar, peniana, perianal e/ou anal e com crescimento lento e gradual. Devido ao grande volume que esta massa pode ocupar, é comum a queixa de dificuldade para deambulação, dor em região genital e dificuldade de higiene. No sexo feminino é comum a associação de queixa de secreção de odor fétido. ^{9,12,16} Outros sintomas associados são: prurido, formação de fístulas, focos de necrose, sangramento e, em casos mais raros, perda ponderal. ^{13,16}

Sua localização preferencial, nos homens acomete o pênis em 81 a 94% dos casos; atingindo a região anorretal (10-17%) e a uretra (5%) em frequências menores. Já nas mulheres, cerca de 90% acometem essencialmente a região vulvar, porém pode apresentar-se também em região anorretal. ⁸

Os principais fatores de risco relacionados ao TBL são: ^{14,16,18}

- Tabagismo
- Etilismo
- Múltiplos parceiros
- Infecção por germes anaeróbios
- Falta de higiene
- Inflamação crônica local
- Imunodeficiência (transplantados, HIV positivos, síndromes genéticas de imunodeficiência etc)
- Gravidez

A presença de uma comorbidades que induzam uma imunossupressão no paciente, em geral, agrava e acelera a evolução do CAG. ¹⁷ Talvez o exemplo mais representativo que possa ser dado para esta situação são os casos de co-infecção HIV-HPV em que o paciente se encontra imunocomprometido por falta de tratamento

da imunodeficiência (CD4 com contagem baixa e carga viral elevada). Em pacientes soropositivos sem tratamento adequado, de forma geral, o crescimento do CAG torna-se acelerado e ganha proporções maiores em relação aos pacientes imunocompetentes; isso devido a uma resposta imune celular deficiente e a uma tendência a maior proliferação do vírus HPV nestes pacientes. ² a interação entre os vírus HIV e HPV altera os mecanismos de defesa da mucosa local. A infecção pelo HIV aumenta a transcrição do vírus HPV e este provoca uma redução na população de macrófagos, células de Langerhans e células CD4 permitindo a proliferação exagerada do HPV. ¹⁴

ATKINSON et al (2014) relata na literatura dois casos de mulheres HIV positivas com baixa contagem de CD 4 (CD4 <250 células) e carga viral >100000 cópias que foram diagnosticadas e tratadas em um hospital de referência na Etiópia.

A paciente "A" procurou o atendimento médico com quadro séptico que, ao exame, descobriu-se ser de origem urinária secundária a obstrução da uretra pelo TBL. Após estabilização da paciente e início de terapia antirretroviral, a mesma foi submetida a excisão cirúrgica do condiloma gigante que pesou 1875g. Foi realizada sutura primária da ferida operatória com boa evolução. Na consulta após 6 meses da cirurgia, a paciente apresentava carga viral indetectável e não tinha sinais de recidiva.

A paciente "B" deu entrada no mesmo hospital com o mesmo quadro clínico, sepse de foco urinário secundário a obstrução da uretra pelo condiloma acuminado gigante. Após estabilização clínica e início de tratamento antirretroviral, a paciente foi também submetida a tratamento excisional sendo retirada uma massa de 2010g. Na evolução, houve uma pequena deiscência sem sinais de infecção e a recorrência de condilomas acuminados tratados com terapia local com boa resposta, uma vez que a paciente também conseguiu controle sobre o HIV tendo uma carga viral indetectável 6 meses após a cirurgia. ²

Outro subgrupo da população geral que merece destaque são as gestantes. Já é conhecido que durante a gestação há alterações significativas no sistema imunológico materno causando uma imunossupressão temporária. Sendo assim, o condiloma acuminado gigante tende a se desenvolver de forma acelerada resultando em massas de grande volume. A paciente deve ser tratada ainda na gestação pelas seguintes razões: ¹⁰

- a. evitar a obstrução da via de parto vaginal;

b. evitar a transmissão para contactantes, parceiro (s) e para o feto (obs.: estima-se uma taxa de transmissão para o feto seja de 20%, apesar de raramente o recém-nascido desenvolver qualquer doença relacionada ao HPV e haver o clareamento da infecção ainda no primeiro ano de vida na maioria dos casos);

c. reduzir o risco de progressão para câncer, já que o HPV alto risco pode estar envolvido.

Ainda se deve levar em consideração que no puerpério há uma tendência a regressão espontânea das lesões já que há a recuperação do sistema imunológico da paciente.

MICHELS e TJALMA (2007) publicaram um caso que ilustra bem dois aspectos particulares da doença neste subgrupo, a progressão rápida da doença e sua capacidade de resolução espontânea no puerpério. O caso relata a história de uma paciente de 29 anos, primigesta, que se apresentou no serviço com 19 semanas de gestação com uma lesão condilomatosa friável e pruriginosa que recobria toda a vulva e região perianal. A paciente referia que a lesão se iniciou na região perianal quando a mesma estava com 4 semanas de gestação e não possuía mais do que 5mm de tamanho. Foi realizada a biópsia da lesão confirmando TBL e a presença de HPV alto risco. Com 21 semanas de gestação a paciente foi submetida a tratamento cirúrgico excisional com bisturi a frio e eletrocautério. A recuperação cirúrgica foi lenta sendo necessário escarificação da ferida 4 semanas após a cirurgia para cicatrização adequada. Entretanto, após a recuperação cirúrgica, houveram recidivas de pequeno porte que apresentaram resolução espontânea no período puerperal.

Recidivas são frequentes nos pacientes com condiloma gigante acuminado sendo estimada entre 60-70% pela literatura.^{7,9,12,16,17} Devido a este auto índice de recidivas, após o tratamento das lesões é aconselhado um seguimento rigoroso com consultas e exame físico a cada 6 meses nos primeiros 2 anos; e, após este período, manter pelo menos uma consulta anual.² Algumas hipóteses são consideradas para justificar esta elevada taxa de recidiva: a. reinfecção através do contato sexual com o mesmo ou outro parceiro; b. reativação do HPV após um período de incubação; e c. falha em eliminar completamente o vírus de uma lesão pré-existente.¹⁵

A degeneração maligna pode ocorrer em 30-50% dos casos, apesar do potencial oncogênico baixo do HPV 6 e 11.^{7,16} A ocorrência de metástase é rara.⁹

Devido a este comportamento localmente invasor, apesar de uma histologia benigna muito semelhante ao condiloma acuminado vulgar, muitos autores questionam se o CAG não seria um espectro do carcinoma verrucoso anogenital. ⁷

3.5 HISTOLOGIA

Histologicamente apresenta uma grande proliferação papilar (papilomatose), hiperqueratose, acantose, paraceratose, atipia de baixo grau, mitoses em número baixo a moderado e uma tendência a invasão com destruição dos tecidos adjacentes. ^{9,12,18} Entretanto, o que diferencia o TBL do carcinoma verrucoso é a ausência de invasão da membrana basal. ¹⁶

3.6 TRATAMENTO

O tratamento padrão-ouro é a excisão cirúrgica do tumor com margens livres. Todavia, é a comum a associação com tratamento (neo)adjuvantes, tais como: quimioterapia, imunoterapia, agentes tópicos (podofilina, ácido tricloroacético e 5-fluoracil), radioterapia, crioterapia, terapia com laser de CO₂.

O tratamento excisional deve ser realizado retirando todo o tumor exófitico e a área “infiltrada” no tecido subjacente permitindo ter margens livres para diminuir o risco de recidivas. Em alguns casos, mais de uma cirurgia é necessária para ressecção completa do tumor e, em alguns casos, pode haver a necessidade de rotação de retalhos que permitam o fechamento primário da ferida operatória. ¹⁶

Na literatura ainda se preconiza a realização de tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética para avaliar adequadamente o nível de invasão e poder fazer um planejamento cirúrgico adequado. ¹⁴

A excisão da massa principal do tumor permite melhorar a qualidade de vida do paciente e gera um grande impacto na sua autoestima. Com essa abordagem, o retorno às atividades laborais e à atividade sexual se dá de maneira precoce reduzindo o impacto da doença tanto para o paciente quanto para a sociedade. ¹²

Basicamente, podem ser adotados 2 tipos de tratamentos cirúrgicos.

O tratamento classicamente recomendado é a cirurgia radical resultando em grandes incisões, com margens amplas (idealmente de 1,5cm) e alcançando uma profundidade mínima entre 5-8mm a partir da pele para diminuir a possibilidade de recidivas. Na maioria dos casos, quando esta cirurgia é realizada, há necessidade de rotação de retalhos ou enxertos. Este tipo de procedimento apresenta grande comorbidade e exige longo tempo cirúrgico e de internação, além de ter alto custo financeiro. Todavia, apresenta o melhor resultado se considerarmos as taxas de recorrência baixíssimas da doença após este tipo de tratamento. ¹³

Nos casos em que o CAG encontra-se predominantemente na região anal e quando tem um volume significativo exigindo um debridamento extenso da região, alguns autores recomendam a realização de colostomia temporária, para melhor cicatrização da ferida devido à grande dificuldade de higiene inerente a localização do tumor. Outros, apenas indicam um preparo intestinal no período pré-operatório para limpar o intestino e, no pós-operatório, instituem uma dieta pobre em fibras e o uso de loperamida para diminuir a frequência das evacuações e evitar contaminação. ^{13,15}

Para exemplificar, GHOLAM et al (2009) publicaram o caso de um homem de 50 anos, com cirrose hepática leve e diabetes mellitus, que iniciou com uma pequena lesão verrucosa em região subinguinal 13 anos antes da entrada no serviço. Nos últimos 18 meses a lesão aumentou progressivamente e, quando o paciente foi avaliado, ela envolvia virilha, pênis, escroto e períneo. Através da ressonância magnética foi identificado infiltração de músculos adutores, reto e uretra. Sendo assim, foi realizada ampla excisão cirúrgica e rotando retalhos de músculo grácil com as equipes de cirurgia geral, urologia e cirurgia plástica do hospital. Para eliminar a possibilidade de infecção da ferida por contaminação por fezes foi realizada uma colostomia temporária videolaparoscópica. ⁶

Como alternativa, existem os tratamentos ablativos, mais conservadores, como a ressecção cirúrgica simples, eletrocauterização, uso de laser de CO2 e crioterapia, que apresentam uma boa resposta a curto prazo (sucesso em 70-80% logo após o tratamento); entretanto, apresentam maior probabilidade de recorrência com uma taxa entre 25% e 39%. ¹

Hamed Akhavizadegan (2015) publicou o caso de um paciente de 62 anos com tumor BL em região peniana, escrotal e suprapúbica cujo tratamento foi realizado de forma mais conservadora com bons resultados. A princípio a lesão encontrava-se com

uma infecção secundária ativa que foi adequadamente tratada. Na sequência, o paciente foi submetido a um tratamento cirúrgico conservador onde foi utilizado o eletrocautério na remoção da maior parte do tumor não penetrando 2-3mm da superfície da pele (exceto acidentalmente é que foi alcançada a derme). As lesões menores remanescentes foram tratadas com shaving da pele com bisturi e lâmina 20. Isso permitiu uma cirurgia com mínimo sangramento que foi adequadamente tratada usando eletrocoagulação. Em dois dias o paciente tinha condições de alta hospitalar e fez acompanhamento ambulatorial. Em 3 semanas, a ferida já estava quase completamente reepitelizada. As recidivas que o paciente apresentou, todas de pequeno tamanho, foram tratadas com sucesso com podofilina ou crioterapia. Não houve prejuízo da função sexual.

Pacientes com tumores de menor extensão ou que possuam muitas comorbidades que podem aumentar significativamente o risco cirúrgico são os principais beneficiados pelas técnicas mais conservadoras. Já existem resultados positivos com o uso de crioterapia e quimioterapia local associadas em tumores de pequeno volume. A terapia laser é frequentemente usada com sucesso nos casos de recorrência tumoral. A própria excisão cirúrgica somente do componente mais superficial do tumor já é recomendada em casos selecionados apresentando um bom resultado.¹⁶

Por exemplo, YANG et al (2013) publicaram um caso de uma paciente de 79 anos, sem fatores de risco, com sorologias negativas, que procurou o serviço médico por causa de uma lesão em região vulvar e perianal, clinicamente compatível com TBL, de cerca de 14x8cm de extensão. Levando em consideração o tamanho da lesão e a idade da paciente, os autores optaram por tratamento mais conservador fazendo o debulking inicial com 2 sessões de laser terapia e tratando as lesões residuais em 8 sessões de crioterapia. Após este tratamento inicial, a paciente manteve o follow-up por dois anos e meio e não apresentou recidivas. Como efeito colateral, apresentou somente despigmentação da pele da região vulvar e atrofia.

Ana Rita PINTO et al (2012) publicaram um caso que ilustra o uso de laser de CO₂ com sucesso na terapia adjuvante. O caso consiste em uma paciente de 32 anos, HIV positiva há 5 anos, com uma lesão verrucosa expansiva de 180x95x80mm em região vulvar identificada clinicamente como TBL. Foi submetida a tratamento cirúrgico com excisão da lesão com eletrocautério. Na biópsia o diagnóstico de TBL

foi confirmado. No follow up reapareceram pequenas lesões condilomatosas tratadas com laser de CO2 com sucesso. No seguimento de 12 meses não apareceram novas lesões.

A podofilina é o principal agente local utilizado para tratamento de condilomas acuminados simples, entretanto, no tratamento do CAG não apresenta resultados tão promissores isoladamente. Medicações como 5 –FU, bleomicina com cisplatina, ATA, metrotexate, imiquimod e interferon são considerados tratamentos complementares ao tratamento cirúrgico e não devem ser usados como terapia única, a menos que o paciente não apresente condições cirúrgicas. ¹⁶

Par ilustrar este conceito, citamos o caso descrito por Xian-Jie Tan, Ming Wu e Jing-He Lang (2010) de uma paciente com 21 anos de idade e com queixa de massa verrucosa em região vulvar, dolorosa, que chegou ao serviço com 6 meses de evolução da doença. Ao exame a lesão se apresentava com aspecto couve-flor com 15x7x3cm de extensão associada a corrimento de odor fétido e sem linfonodomegalia. Clinicamente foi realizado o diagnóstico de TBL e a paciente foi submetida a tratamento excisional cirúrgico com margens livres com histologia típica e teste confirmando presença de HPV tipo 6. Durante a avaliação pré-operatória a paciente foi diagnosticada com lúpus eritematoso sistêmico e iniciou o tratamento imunossupressor ainda antes da cirurgia. Com 3 meses de seguimento a paciente apresentou recidiva na região perianal e foi submetida a novo tratamento cirúrgico, porém com uso de alfa interferon adjuvante. Após, a paciente manteve o follow up por mais 2 anos sem apresentar novas recidivas.

O alfa interferon ainda pode ser usado de forma intralesional alcançando taxas de sucesso para o tratamento entre 45-60%; entretanto, já é documentado que, quando utilizada esta abordagem, as taxas de recidiva também são altíssimas. ⁵

A imunoterapia sistêmica com alfa interferon e imiquimod já apresenta resultados significativos como complemento do tratamento cirúrgico, assim como a quimioterapia em seus diversos esquemas. ¹⁶

A radioterapia ainda tem uso controverso no tratamento do CAG podendo evoluir com lesões anaplásicas no pós-radioterapia em cerca de 10% dos casos em que é utilizada. Entretanto, em pacientes em que não possibilidade de tratamento cirúrgico uma combinação de radioterapia e quimioterapia é o tratamento mais preconizado. ³

3.7 DEGENERAÇÃO/ TRANSFORMAÇÃO MALIGNA

A degeneração maligna, ou seja, a presença de lesão maligna, em especial o carcinoma verrucoso, pode ocorrer em cerca de 30-56% dos casos de TBL sendo que, em média, leva-se em torno de 5 anos para haver a transformação maligna. ^{1,13,14}

Diante deste fato, é imperativo a realização de biópsias múltiplas dessas lesões suspeitas, sejam elas vulvares ou perianais. Tais biópsias devem envolver o tecido em toda sua profundidade para que o patologista possa avaliar adequadamente a presença ou não de invasão. ^{7,9}

Há ainda grande discussão entre os autores na literatura se o TBL seria parte de um “continuum” de doença condilomatosa ou se seria o próprio carcinoma verrucoso da região anogenital, apenas com outro nome. ^{4,13}

Quando consideramos a hipótese do “continuum” de lesão queremos dizer que o condiloma acuminado (simples), o CAG e o carcinoma verrucoso da região anogenital pertencem a um mesmo espectro de lesões que vão progredindo em gravidade. O CAG se comportaria como um precursor do carcinoma verrucoso; apesar de não ser uma condição obrigatória, já que o carcinoma verrucoso também pode surgir a partir da pele íntegra (sem lesão condilomatosa prévia) ou a partir de um condiloma acuminado. ^{4,13}

Os autores que defendem a ideia de que o TBL seja uma entidade nosológica separada do carcinoma verrucoso alegam que o que diferencia estas duas condições é a presença ou não de invasão da membrana basal na avaliação histológica da lesão, além de que no TBL não há invasão angiolinfática. ^{4,5,16} Os demais achados histológicos, papilomatose, hiperqueratose, acantose, parakeratose, atipias de baixo grau e mitoses em número reduzido, são extremamente semelhantes ao carcinoma verrucoso, sendo este o motivo de outros autores considerarem o TBL e o carcinoma verrucoso a mesma doença, sendo um carcinoma bem diferenciado de baixo grau. ^{9,12,13,18}

Os fatores que provocam a degeneração maligna ainda são obscuros. O fato da maioria dos CAG ocorrerem na presença da infecção dos subtipos 6 e 11 de HPV, tradicionalmente considerados HPV's de baixo risco para malignidade, torna ainda mais intrigante tal processo.

Alguns autores cogitam que uma expressão gênica aumentada do vírus num indivíduo específico ou a inabilidade do hospedeiro em desenvolver uma resposta imune citotóxica competente poderia justificar a evolução de simples condilomas acuminados para o CAG.⁹

Outros estudiosos citam o dano causado pelos radicais livres gerados pelas células inflamatórias como a causa do dano genético que originaria a neoplasia.⁹

4 CONCLUSÕES

O condiloma acuminado gigante, apesar de ter uma baixa incidência na população, gera um grande impacto no âmbito do indivíduo e da sociedade por prejudicar a capacidade do mesmo de produzir e desenvolver suas atividades sociais e laborais.

É uma lesão condilomatosa da região anogenital, de crescimento lento e progressivo, que pode atingir grandes proporções. Apesar de ser considerada uma lesão benigna por não ter a capacidade de metastatizar, ela é localmente agressiva e pode destruir, principalmente por compressão, as estruturas adjacentes (músculos da pelve e aparelho urogenital em ambos os sexos).

Sua origem encontra-se na infecção pelo HPV de baixo grau. Sua principal forma de contaminação é através do contato sexual com um parceiro infectado e, portanto, a prevalência desta infecção assim como de suas manifestações clínicas (condiloma acuminado simples, neoplasias intraepiteliais em colo uterino e o próprio TBL) estão intimamente relacionados com os hábitos sexuais e o nível educacional da população. Recentemente, com desenvolvimento da vacina contra o vírus HPV, pode ser que, enfim, haja uma redução da prevalência das comorbidades causadas por este vírus; dentre elas, o CAG e suas sequelas.

Talvez o maior desafio relacionado ao TBL hoje seja o seu tratamento. Classicamente, o tratamento preconizado é o tratamento cirúrgico com exérese completa da lesão com margens amplas para diminuir as chances de recidivas. Entretanto, este tratamento é extremamente mutilante para o paciente, tanto por questões estéticas, quanto pela incerteza da preservação ou não da função dos órgãos pélvicos envolvidos.

Atualmente, existe uma tendência a serem realizados tratamentos cirúrgicos mais conservadores, desde que seja eliminada toda a lesão. Neste sentido, já estão sendo desenvolvidas técnicas cirúrgicas com exéreses mais superficiais e com margens menores do que o preconizado com o intuito de ter um ganho estético e preservar, principalmente, a função sexual desses pacientes.

Obviamente, ser conservador só é uma opção para TBL de pequeno a médio porte. Conforme o tamanho da lesão, ainda será necessária uma intervenção radical com exérese com amplas margens e talvez até confeccionando uma colostomia

protetora para prevenir infecções secundárias e realizando a rotação de retalhos para preencher o defeito gerado pela cirurgia.

Tratamentos não cirúrgicos, como o laser de gás carbônico, a terapia tópica com diversos agentes (ATA, 5-FU, imiquimod e podofilina) e quimioterapia, estão sendo pesquisados, porém nenhum demonstrou grande eficiência em eliminar os tumores. De modo geral, estas terapias são utilizadas no pré-operatório numa tentativa de reduzir o volume tumoral para permitir uma cirurgia mais conservadora ou no pós-operatório no tratamento das recidivas que costumam ser de pequeno tamanho e responder bem a tratamento tópicos ambulatoriais.

A quimioterapia sistêmica e a radioterapia não são utilizadas de forma protocolar. Seu uso é reservado para alguns casos em que há concomitância com o carcinoma verrucoso e, mesmo assim, não há ainda forte evidência científica que corroborem seu uso nesta situação.

Em cerca de 30-50% dos casos de CAG pode-se encontrar o carcinoma verrucoso associado. Não se sabe ainda com certeza se o TBL é um precursor do carcinoma verrucoso, sendo ambas as lesões parte de um “continuum”, ou se o TBL na verdade é o próprio carcinoma verrucoso já que suas características histológicas são extremamente semelhantes a ponto de alguns patologistas não fazerem distinção entre ambos. De qualquer forma, mesmo com a presença do carcinoma verrucoso associado, o pilar para o tratamento da lesão persiste sendo o tratamento cirúrgico sendo opcional o uso de quimioterapia ou radioterapia adjuvante.

REFERÊNCIAS

1. AKHAVIZADEGAN, H. **Electrocautery Resection, Shaving with a Scalpel, and Podophyllin: a Combination Therapy for Giant Condyloma Acuminatum.** *World J Mens Health* 2015 April 33(1): 39-41.
2. ATKINSON, A.L.; PURSELL, N.; SISAY, B. **The Giant Condyloma (Buschke-Löwenstein Tumor) in the Immunocompromised Patient.** *Case Reports in Obstetrics and Gynecology* Volume 2014, Article ID 793534, 4 pages
3. BALOG, M.; LANG, U.; WINDW, G. **Buschke Löwenstein Tumor of the Right Lower Abdominal Wall: Case Report and Review of the Literature.** *Journal of Analytical Oncology*, 2015, 4, 35-38.
4. BOGOMOLETZ, W.V.; POTET, F.; MOLAS, G. **Condylomata acuminata, giant condyloma acuminatum (Buschke-Loewenstein tumour) and verrucous squamous carcinoma of the perianal and anorectal region: a continuous precancerous spectrum?** *Histopathology* 1985.9, 1155-1169.
5. DE TOMA, G.; CAVALLARO, G.; BITONTI, A.; POLISTENA, A.; ONESTI, M.G.; SCUDERI, N. **Surgical Management of Perianal Giant Condyloma Acuminatum (Buschke-Löwenstein Tumor).** *Eur Surg Res* 2006;38:418–422.
6. GHOLAM; P.; Enk, A.; Hartschuh, W. **Successful Surgical Management of Giant Condyloma Acuminatum (Buschke-Löwenstein Tumor) in the Genitoanal Region: A Case Report and Evaluation of Current Therapies.** *Dermatology* 2009;218:56–59.
7. LUCENA, M.T. **Buschke-Loewenstein Tumor: a case series from Brazil.** *J coloproctol (rio j)*. 2014;34(4):202–209.
8. MACHADO-CORDERO, I.; CASTILLO-OLIVA, A.; OCHOA-OCHOA, M.C.; GARCIA-GOMEZ, R.; LAMAR-MORALES, Y. **Giant condyloma of Buschke and Lowenstein. A case report.** *Dermatología Peruana* 2006; Vol 16(1).
9. MARTIN, J.M.;MOLINA, I. et al. **Buschke-Lowenstein tumor.** *J Dermatol Case Rep* 2008 4, pp 60-62.
10. MICHIELS, I.; TJALMA, W.A.A. **The rapid development of a giant condyloma acuminatum (Buschke-Löwenstein tumor) during pregnancy.** *Case reports*, 2007: 762-763.
11. NIAZY, F.; ROSTAMI, K.; MOTABAR; A.R. **Giant Condyloma Acuminatum of Vulva Frustrating Treatment Challenge.** *World J Plast Surg* 2015;4(2):159-162.
12. PINTO, A. R.; GUEDES-MARTINS, L.; MARQUES, C.; CABRAL, J.M. **Buschke-Lowenstein Tumor.** *Acta Med Port* 2012 Sep-Oct;25(5):345-347.
13. SAFI, F.; BEKDACHE, O.; AL-SALAM, S.; ALASHARI, M.; MAZEN, T.; EL-SALHAT, H. **Management of peri-anal giant condyloma acuminatumd. A case report and literature review.** *Asian Journal of Surgery* (2013) 36, 43e52.
14. SANTOS, L.; BORGES, N.; NUNES, S.;RAMOS, J.; ALMEIDA, C.; PAIXÃO, I. **Tumor de Buschke --- Löwenstein: um caso em doente com coinfeção Vírus da imunodeficiência humana e Vírus papiloma humano.** *J Port Gastreterol*. 2012;19(4):199---203.

15. SCHLAPPNER, O.L.A.; SHAFFER, E.A. **Anorectal condylomata acuminata: a missed part of the condyloma spectrum.** CMA JOURNAL/JANUARY 21, 1978/VOL. 118.
16. SPINU, D. et al. **Giant Condyloma Acuminatum – *Buschke-Löwenstein Disease* – a Literature Review.** Chirurgia (2014) 109: 445-450 No. 4, July – August.
17. TAN, X.J.; WU, M.; LANG, J.H. **Giant condyloma acuminatum of the vulva.** International Journal of Infectious Diseases 14 (2010) e455–e456.
18. YANG, C.; LIU, S.; WANG, Z.; YANG, S. **Buschke-Löwenstein tumor in an old woman: cryotherapy and holmium laser treatment.** Arch Gynecol Obstet (2013) 288:221–223.