

Ittiosi X-linked e carcinomi basocellulari multipli. Case report

I. PROIETTI, E. TOLINO, A. MAMBRIN, G. LUCCIOLA, E. PAPUZZO, F. NICOLUCCI,
N. SKROZA, D. INNOCENZI

RIASSUNTO: Ittiosi X-linked e carcinomi basocellulari multipli. Case report.

I. PROIETTI, E. TOLINO, A. MAMBRIN, G. LUCCIOLA, E. PAPUZZO,
F. NICOLUCCI, N. SKROZA, D. INNOCENZI

È noto come, in pazienti con malattie cutanee ereditarie, esista un elevato rischio di insorgenza di tumori. Questa associazione è stata dimostrata in diverse condizioni quali lo xeroderma pigmentosum, la sindrome di Bloom, la sindrome del nevo basocellulare e la psoriasi. I tumori cutanei descritti in associazione con tali patologie sono prevalentemente carcinomi, baso- e spinocellulari, ma anche melanomi, sarcomi, ecc. Anche nella ittiosi sono state riportate associazioni con diversi tipi di tumori cutanei. Tuttavia, il carcinoma basocellulare non è stato mai descritto in persone affette da ittiosi X-linked (XLI).

Descriviamo il caso di un uomo di 89 anni giunto alla nostra osservazione per la presenza di carcinomi basocellulari multipli e di lesioni caratteristiche della XLI, quali squame romboidali di colorito bruno-rossastro a livello del tronco e delle superfici estensorie delle estremità, associate a sottili squame chiare in corrispondenza delle superfici flessorie e della nuca. I livelli di colesterolo solfato nel siero del paziente sono risultati di 5.000 microg/dL; questo ad ulteriore conferma di diagnosi di ittiosi X-linked. In letteratura è documentato il caso di un paziente affetto da ittiosi congenita lamellare che in 5 anni ha sviluppato 8 carcinomi, tra basocellulari e squamocellulari, ed è descritta l'associazione tra carcinoma squamocellulare e sindrome CHILD. D'altronde è noto come i carcinomi basocellulari si sviluppino più frequentemente nei pazienti immunodepressi e come diverse condizioni congenite o geneticamente determinate di alterazioni del sistema immunitario siano in grado di favorire l'insorgenza dei carcinomi.

SUMMARY: X-linked ichthyosis and multiple basal cell carcinomas: a case report.

I. PROIETTI, E. TOLINO, A. MAMBRIN, G. LUCCIOLA, E. PAPUZZO,
F. NICOLUCCI, N. SKROZA, D. INNOCENZI

X-linked ichthyosis (XLI) is the second most common type of ichthyosis. The incidence of XLI is estimated to be between 1:2000 and 1:6000 male live births. The disease is transmitted by carrier females as an X-linked recessive trait and usually affect males only. XLI results from increased adhesiveness of the stratum corneum caused by the accumulation of cholesterol sulphate that results from a deficiency of aryl sulfatase C in keratinocytes and fibroblasts.

It is well known that patients with heritable cutaneous diseases may have excess tumors during their lifetime. This relationship has been shown for such different conditions as xeroderma pigmentosum, Bloom syndrome, basal cell nevus syndrome, and psoriasis. Multiple cutaneous tumors have been previously described in patients with lamellar ichthyosis.

This article describes the case of a patient affected by X-linked ichthyosis who has developed multiple basal cell carcinomas. The patient showed generalized scaling of the skin with large, dark brown polygonal scales, more prominent on the extensor aspects of the limbs and four basal cell carcinomas. Excess sun exposure may have contributed to the development of carcinomas in this patients. It is well known that basal cell carcinomas arise more frequently in immunodepressed patients, and that various congenital or genetic conditions with alterations of the immune system can support the development of carcinomas.

KEY WORDS: Ittiosi X-linked - Carcinomi basocellulari multipli.
Ichthyosis X-linked - Multiple basal cell carcinomas.

Introduzione

L'ittiosi X-linked (XLI) è una forma cronica di ittiosi che viene ereditata come tratto recessivo legato al sesso, portata dal cromosoma X e trasmessa alla prole maschile. È caratterizzata da desquamazione severa, specialmente alle estremità, ed è associata a deficit

di steroido-sulfatasi (arilsulfatasi localizzate sul cromosoma Xp22). Più dell'80% delle mutazioni nelle ittiosi X-linked sono delezioni (1).

La steroido-sulfatasi idrolizza gli esteri solfati, tra cui il colesterolo solfato e gli ormoni steroido-solfati. Nei maschi con ittiosi recessiva X-linked, l'attività dell'enzima steroido-sulfatasi risulta diminuita o assente in molti tessuti, tra cui l'epidermide (strato corneo), nei leucociti e nelle colture di fibroblasti. Di conseguenza il colesterolo solfato, un substrato dell'enzima, si accumula tra i cheratinociti dello strato corneo (2).

La steroido-sulfatasi (SSase) esplica la sua attività a livello dei corpi lamellari (LB) e degli interstizi dello strato corneo (SC). Un deficit di tale enzima porta ad un accumulo di colesterolo solfato che non viene quindi idrolizzato a formare colesterolo. Due *pathways* molecolari contribuiscono alla patogenesi della malattia nella XLI. L'eccesso di colesterolo solfato e la ridotta sintesi di colesterolo sono responsabili della formazione di membrane lamellari extracellulari anomale con conseguente disfunzione della proprietà di barriera dello strato corneo (3).

Inoltre, il colesterolo solfato è un inibitore delle serinproteasi che normalmente degradano i corneodesmosomi. L'accumulo di colesterolo solfato impedisce la degradazione dei desmosomi nello strato corneo, con conseguente incremento di coesione interlamellare e aumentata ritenzione dei corneociti.

L'esame istopatologico di questa forma di ittiosi è caratterizzato da marcata ipercheratosi e da uno strato granuloso normale o lievemente ispessito (4).

I livelli di colesterolo solfato sono elevati nel siero, nell'epidermide e nelle squame, ed è riscontrabile un'aumentata mobilità delle beta-lipoproteine (lipoproteine a bassa densità) all'elettroforesi, caratteristica che può suggerire la diagnosi (5). La conferma diagnostica avviene generalmente con il riscontro nel siero di livelli elevati di colesterolo solfato (nel soggetto normale pari a 80-200 microg/dL; nel soggetto con ittiosi X-linked pari a 2.000-9.000 microg/dL) (6).

È noto come, in pazienti con malattie cutanee ereditarie (xeroderma pigmentosum, sindrome di Bloom, sindrome del nevo basocellulare, psoriasi) esista un elevato rischio di insorgenza di tumori.

In letteratura è descritta l'associazione tra carcinomi cutanei e diverse forme di ittiosi congenite (7).

In questo articolo descriviamo un paziente con ittiosi X-linked che ha sviluppato, in breve tempo, carcinomi basocellulari multipli.

Caso clinico

Un uomo di 89 anni di razza caucasica giunge alla nostra osservazione per la presenza di un quadro klini-

co compatibile con la diagnosi di ittiosi presente sin dalla nascita. Dalla storia familiare emerge che ha quattro fratelli, due dei quali deceduti, uno per epatocarcinoma e l'altro per cause naturali. La madre era deceduta all'età di 34 anni per causa ignota e il padre all'età di 77 anni per tumore polmonare. Il paziente riferisce che altri membri della famiglia di sesso maschile, padre e un fratello, avevano presentato sin da bambini un quadro cutaneo analogo.

All'esame obiettivo dermatologico sono osservabili le caratteristiche della XLI con squame romboidali di colorito brunastro a livello del tronco e delle superfici estensorie delle estremità (Fig. 1) associate a sottili squame chiare in corrispondenza delle superfici flessorie e della nuca. Una biopsia della cute ittiosa mostrava una epidermide ipercheratosica con un granuloso lievemente ispessito ed un modesto infiltrato linfocitario intorno ai vasi dermici. Coesisteva una marcata elastosi. Abbiamo dosato i livelli di colesterolo solfato nel siero del paziente che sono risultati di 5.000 microg/dL; questo ad ulteriore conferma di diagnosi di ittiosi X-linked.

All'esame obiettivo della cute erano presenti inoltre quattro carcinomi basocellulari, di cui: uno in regione temporale sinistra, piano-cicatrizziale; uno di tipo adenoideo-cistico in corrispondenza del solco nasogenieno destro; uno localizzato sul naso, solido, infiltrante, ulcerato (Fig. 2); e uno in regione retroauricolare sinistra solido, nodulare. Tutti i tumori erano localizzati in region I foto-esposte ed erano insorti, a detta del paziente, negli ultimi anni.



Fig. 1 - Squame romboidali di colorito brunastro a livello del tronco e delle superfici estensorie delle estremità.



Fig. 2 - Presenza di due carcinomi basocellulari a livello del solco nasogenieno destro e del naso.

Discussione

L'ittiosi recessiva X-linked è la forma più comune di ittiosi dopo quella volgare. L'incidenza è stata stimata tra 1 su 2.000 e 1 su 6.000 neonati maschi. Il gene coinvolto è il gene della steroido-sulfatasi localizzato sul cromosoma Xp22.3, una regione particolare del cromosoma X che non sempre va incontro a inattivazione secondo l'ipotesi della Lyon (8). Questo significa che perfino in individui "normali" può essere presente in questo locus un dosaggio genico differente negli uomini e nelle donne. Nella cute, la steroido-sulfatasi converte, nello strato granuloso, il colesterolo solfato in colesterolo. Quando questo processo è alterato, l'accumulo di colesterolo solfato impedisce la degradazione dei desmosomi nello strato corneo, con conseguente incremento di coesione interlamellare e aumentata ritenzione dei corneociti.

L'ipercheratosi e la desquamazione sono osservabili

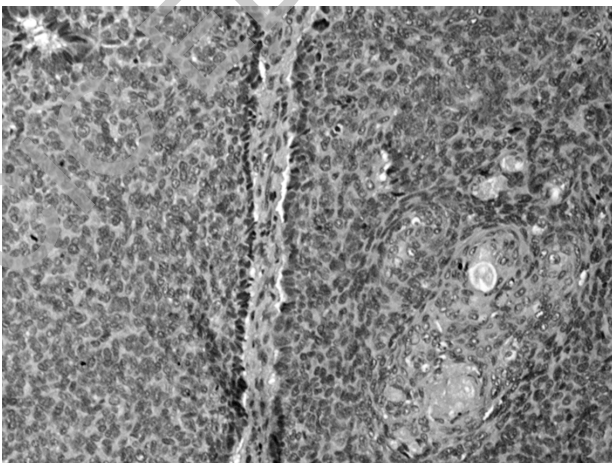


Fig. 3 - Aspetto istologico di carcinoma basocellulare.

già nel neonato e si localizzano prevalentemente sulle superfici estensorie, sebbene vi sia un coinvolgimento significativo delle aree flessorie e di tutto l'ambito cutaneo. Il quadro clinico è caratterizzato da larghe squame aderenti di colorito giallo-bruno che coinvolgono il capillizio, i padiglioni auricolari, il collo, le superfici laterali del volto, il tronco, il dorso, l'addome, le superfici anteriori delle gambe.

In metà dei pazienti adulti possono essere presenti inoltre opacità corneali a forma di virgola. I maschi affetti hanno una maggiore incidenza di criptorchidismo e, indipendentemente da questo, hanno un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia testicolare. Le femmine portatrici del gene possono sviluppare un'ittiosi moderata che colpisce prevalentemente le estremità. La deficienza di steroido-sulfatasi durante la gravidanza in femmine portatrici determina un ridotto livello di estrogeni, alterazione responsabile di scarsa dilatazione cervicale e prolungato travaglio che non infrequentemente esita in taglio cesareo.

La diagnosi viene posta di solito clinicamente, ma può essere confermata in vari modi. La deficienza di steroido-sulfatasi si può dimostrare direttamente con tecniche biochimiche oppure indirettamente attraverso l'incremento di uno dei substrati della STS. I più recenti metodi di diagnosi si basano sull'analisi diretta del materiale genetico (9).

Cheratolitici topici, emollienti ed agenti idratanti sono utilizzati per ridurre la desquamazione (10).

È noto come, in pazienti con malattie cutanee ereditarie, esista un elevato rischio di insorgenza di tumori. Questa associazione è stata dimostrata in diverse condizioni, quali lo xeroderma pigmentosum, la sindrome di Bloom, la sindrome del nevo basocellulare e la psoriasi. I tumori cutanei descritti in associazione con tali patologie sono prevalentemente carcinomi, baso- e spinocellulari, ma anche melanomi, sarcomi, ecc. Anche nella ittiosi sono state riportate associazioni con diversi tipi di tumori cutanei. In letteratura è documentato il caso di un paziente affetto da ittiosi congenita che in 5 anni ha sviluppato 8 carcinomi, tra basocellulari e squamocellulari (7).

È descritta anche l'associazione tra carcinoma squamocellulare e sindrome CHILD (11); quest'ultima è una rara genodermatosi autosomica dominante caratterizzata da lesioni cutanee ittiosiformi unilaterali e ipoplasia ipsilaterale delle braccia. La sindrome CHILD è causata dalla mutazione del gene Xq28 codificante per la 3β -idrossisteroidodeidrogenasi implicata nella biosintesi del colesterolo ed è associata ad alterazioni immunitarie non specifiche. Infezioni croniche e incrementata vulnerabilità autoimmune si ritiene siano la causa dell'aumentata suscettibilità allo sviluppo di carcinomi squamocellulari.

Noi abbiamo descritto il caso di un paziente con it-

tiosi X-linked e carcinomi basocellulari multipli, associazione, per quanto ci risulta, mai riportata in letteratura. Anche nel nostro paziente, come nei casi descritti da Elbaum et al. (7), l'eccessiva esposizione solare nella zona costiera, dove risiede il paziente, può aver contribuito allo sviluppo dei carcinomi. Riteniamo tuttavia che questo genere di associazione non sia casuale: la ritenzione cheratinocitaria potrebbe essere responsabile di una prolungata esposizione alle radiazio-

ni ultraviolette oppure, come nel caso della sindrome CHILD, esisterebbero delle alterazioni immunitarie aspecifiche in grado di favorire l'insorgenza del carcinoma. D'altronde è noto come i carcinomi basocellulari si sviluppino più frequentemente nei pazienti immunodepressi e come diverse condizioni congenite o geneticamente determinate, caratterizzate da alterazioni del sistema immunitario, siano in grado di favorire l'insorgenza di carcinomi (12).

Bibliografia

1. VALDES-FLORES-M, KOFMAN-ALFARO-SH, VACALJ, CUEVAS-COVARRUBIAS-SA. *Deletion of exons 1-5 of the STS gene causing X-linked ichthyosis*. Journal of investigative dermatology. 2001;116(3):456-458.
2. ZETTERSTEN E, et al. *Recessive X-linked ichthyosis: role of cholesterol-sulfate accumulation in the barrier abnormality*. J Invest Dermatol 1998;111:784.
3. ELIAS PM, et al. *Basis for abnormal desquamation and permeability barrier dysfunction in RXLI*. J Invest Dermatol 2004;122:314.
4. RESNIK KS, KANTOR GR. *Answers to Self-Assessment examination of the American Academy of Dermatology*. Journal of the American Academy of Dermatology 1994;894-201:153.
5. ARNDT T, PELZER M, NENOFF P, PELZER S, LINDEKE A, STEINMETZ A, HAUSTEIN U-F. *Lipoprotein und Apolipoproteinelektrophorese bei X-chromosomalrezessiver Ichthyose*. Hautarzt 2000;51(7):490-5.
6. SHWAYDER T. *Disorders of keratinization: diagnosis and management*. Am J Clin Dermatol 2004;5:17.
7. ELBAUM DJ, KURZ G, MACDUFF M. *Increased incidence of cutaneous carcinomas in patients with congenital ichthyosis*. J Am Acad Dermatol. 1995;33(5 Pt 2):884-6.
8. SAURAT JH, GROSSHANS E, LAUGIER P, LACHAPELLE JM. *Dermatologia e malattie sessualmente trasmesse*. Masson Milano 2000;10:467-474.
9. AL JASMI F, AL-KHENAIZAN S. *X-linked ichthyosis and undescended testes*. Int J Dermatol 2002;41:614.
10. DI GIOVANNA JJ, ROBINSON-BOSTOM L. *Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management*. Am J Clin Dermatol. 2003;4(2):81-95.
11. JACYK WK, LA COCK A. *Squamous cell carcinoma arising in CHILD syndrome*. JEADV 2006;20:311-313.
12. BRAUN-FALCO O, et al. *Dermatologia*. I volume, Springer Milano 2002.

Per richiesta estratti:

D. Innocenzi
Via Cesare Pavese, 356
00144 Roma