



Poliposi retto-colica diffusa e pilomatrixoma di Malherbe: contributo clinico

Paola Greco, Simona Borin, Carlo D'Angelo, Luigi Bonandrini

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Pavia,
Polo Universitario Clinica Città di Pavia, Pavia, Italia*

Poliposi retto-colica diffusa e pilomatrixoma di Malherbe: contributo clinico

La poliposi adenomatosa familiare (FAP) del colon è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante e ad alta penetranza nella quale polipi adenomatosi, sviluppatasi durante l'adolescenza o la prima età adulta, caratterizzano entro i 40 anni d'età. Una variante della FAP è la sindrome di Gardner, in cui alla poliposi del colon si associano tumori dei tessuti molli e tumori ossei. Il quadro polimorfo della sindrome di Gardner si arricchisce, con il riscontro originale, di un'altra patologia cutanea: il pilomatrixoma o epiteloma calcifico di Malherbe. Il pilomatrixoma è un tumore benigno della cute che si manifesta di solito come nodulo solitario asintomatico e istologicamente è caratterizzato da cellule con citoplasma basofilo e dalle tipiche cellule ombra disposte a selciato. Il contributo clinico è rappresentato da due famiglie con caratteristiche simili e con comportamento clinico analogo e proviene dalla casistica del Dipartimento di Emergenza dell'IRCCS Policlinico San Donato di Milano e dal Polo Universitario Città di Pavia. In entrambe le famiglie la poliposi intestinale si associa a neoformazioni cutanee multiple riferibili a pilomatrixoma e si trasmette in più componenti della stessa famiglia. Dai dati clinici rilevati nei nostri pazienti e dalle più recenti indagini di biologia molecolare, si deduce che la combinazione delle due patologie non sia casuale, ma si trasmetta secondo i principi della dominanza genetica. Mutazioni del gene della β -catenina si associano a proliferazione cellulare incontrollata, contribuendo alla crescita di tessuto anormale. L'azione del gene APC, che regola l'omeostasi dell'epitelio del colon, è in larga parte da attribuire alla sua capacità di regolare i livelli citoplasmatici di β -catenina e, attraverso questa regolazione, di influire sull'attività trascrizionale di alcuni geni nucleari importanti per il controllo della proliferazione. Ne consegue che è necessaria una sistematica ricerca clinica di lesioni cutanee in presenza di una poliposi adenomatosa, ma anche di lesioni enteriche allorquando sussista un'affezione cutanea multipla.

Familial Adenomatous Polyposis and Malherbe's pilomatrixoma: clinical report

Colon Familial Adenomatous Polyposis (FAP) is a genetic disease with autosomic dominance and high penetrance. Polyps arise in adolescence or young adults and develop in cancer by age 40. Gardner syndrome is a form of FAP characterized by polyposis associated with soft tissues and bone tumors. Gardner syndrome is frequently linked with cutaneous manifestations including pilomatrixoma or calcific epithelioma of Malherbe. Pilomatrixoma is a benign cutaneous tumor. It's a solitary skin nodule, usually asymptomatic. Basophilic cells and shadow cells are typical histological finds. In our article we describe two families presenting FAP and

pilomatrixoma with similar clinical courses. Documents come from archive of Emergency dept. of IRCCS Policlinico San Donato of Milan and University Dept. Città di Pavia. Members of both families presented FAP in association with multiple cutaneous manifestations (pilomatrixomas) in hereditary form. In accordance with our experience and the most recent advances in molecular biology association is not accidental, but genetic. β -catenin gene mutations cause uncontrolled cell growth and they are responsible for development of neoplasia. APC gene, involved in control of colon mucosa growth, sets cytoplasmic levels of β -catenin and, subsequently, other genes involved in cell proliferation control. Skin lesion and FAP are tightly linked, therefore we recommend deep study of patients presenting FAP and skin lesions but even in patients presenting suspected cutaneous lesions.

Introduzione

Il quadro polimorfo e multiforme della sindrome di Gardner continua ad arricchirsi, nel tempo, di studi familiari nei quali la poliposi adenomatosa retto-colica diffusa si associa, come varianti della stessa malattia, a tumori ectodermici e mesenchimali multipli, oltre che a patologie cutanee non comuni.

Le poliposi intestinali sono patologie caratterizzate dall'insorgenza di una molteplicità di polipi a localizzazione intestinale di natura adenomatosa, amartomatosa o infiammatoria. Per convenzione si parla di poliposi se il numero di polipi individuati sia superiore ad otto. Caratteristiche di alcune di queste patologie sono l'ereditarietà, la possibile degenerazione neoplastica e la presenza di concomitanti manifestazioni extraintestinali. La poliposi adenomatosa familiare (FAP) è una malattia ereditaria autosomica dominante, ad espressione variabile e penetranza completa oltre i 35 anni, che comporta lo sviluppo di un numero elevatissimo di polipi adenomatosi colici dal ceco all'ano ad altissimo rischio di degenerazione maligna nel 100% dei casi. Per convenzione si parla di FAP quando i polipi sono in numero superiore a 100. Tale sindrome è legata ad una mutazione del gene APC sul cromosoma 5 (q21-22), mutazione che nel 30% dei casi è spontanea ed ha una incidenza di 1 /10,000 nuovi nati [1].

La sindrome di Gardner è una variante della FAP ed è dovuta a mutazioni dello stesso gene della FAP classica. Presenta un esordio precoce, con numerosissimi polipi colici (più di mille), a volte anche duodenali e antrali. A livello intestinale questa sindrome condivide le stesse caratteristiche della FAP, mentre a livello extraintestinale si caratterizza per manifestazioni molto frequenti (90% dei casi) che si considerano patognomiche: osteomi dentari, mandibolari e mascellari o a varia localizzazione facciale [2]. La diagnosi di FAP deve essere supportata da una conferma istologica per via endoscopica con polipectomie multiple [3], volte ad identificare la presenza di displasia epiteliale degli adenomi, il grado di displasia e l'eventuale presenza di un focolaio di cancerizzazione. In questi pazienti è d'obbligo la proctocolectomia totale per la costante e implacabile degenerazione neoplastica dei polipi. I tempi d'intervento e le tecniche operatorie potranno e dovranno essere modulati sulla base dei reperti endoscopici ed istopatologici. Il pilomatrixoma è un tumore benigno della cute. È più comune nei bambini, ma può colpire anche gli adulti. Le lesioni sono spesso scoperte nei primi due anni di vita, ma uno studio su 209 casi ha dimostrato che l'età di presentazione ha un andamento bimodale, con picco tra i 5 e i 15 anni e un secondo picco tra i 50 e i 65 anni [4]. Il pilomatrixoma si manifesta di solito come un nodulo solitario, asintomatico, a forma ovalare, a margini ben definiti, a superficie disomogenea per la presenza di aree anecogene di degenerazione cistica e di puntiformi immagini iperecogene dovute a calcificazioni. I pazienti sono generalmente asintomatici anche se alcuni riferiscono saltuarie algie locali durante gli episodi di infiammazione o ulcerazione. Istologicamente il pilomatrixoma si presenta in forma di nodulo ben delimitato, circondato da un addensamento connettivale che occupa prevalentemente il derma e che talvolta raggiunge l'ipoderma. Nella sua costituzione entrano scarsi cordoni solidi di cellule poliedriche a citoplasma molto basofilo variamente anastomizzate tra di loro. Molto più numerose sono invece le tipiche

cellule ombra, con contorni cellulari ancora ben evidenziati, disposte a selciato e con nucleo evanescente circondato da orletto chiaro. Queste cellule si dispongono in ammassi di varia forma e dimensione e, nelle parti periferiche, gli accumuli presentano segni di iniziale calcificazione documentata dalla presenza nel citoplasma di granuli intensamente basofili [5]. Gli ammassi di cellule ombra sono separati da connettivo piuttosto lasso in cui compaiono strutture granulomatose, giganto-cellulari, del tipo da materiale estraneo e in cui si repertano, inoltre, placche osteoidi ed ossee, ora basofile ora acidofile, con linee cementanti ed osteociti. Sul contorno di queste isole osteoidi ed ossee è talora apprezzabile un orletto di osteoblasti in attività osteoformativa, mentre in altre zone si notano lacune da riassorbimento occupate da cellule giganti plurinucleate con i caratteri degli osteoclasti [6-11].

Scopo del lavoro

Lo scopo di questo contributo clinico è di segnalare la singolare associazione fra poliposi retto-colica diffusa adenomatosa e pilomatricoma multiplo di Malherbe alla luce delle più importanti ed avanzate conoscenze di biologia molecolare.

Materiali e metodi

Il contributo clinico presentato fa riferimento a due famiglie con caratteristiche simili e con analogo comportamento clinico e proviene dalla casistica del Dipartimento di Emergenza dell'IRCCS Policlinico San Donato di Milano e del Polo Universitario Città di Pavia dell'Università degli Studi di Pavia.

Casi clinici

Nella prima famiglia (Figura 1), i soggetti osservati sono due uomini ed una donna portatori di lesioni adenomatose multiple del colon e di lesioni cutanee compatibili con pilomatricoma. Il rilievo clinico risale a molti anni or sono. Dall'anamnesi familiare non emerge alcun elemento patologico significativo a carico della madre, mentre il padre, una zia paterna e uno zio paterno sono deceduti per cancro del colon insorto su poliposi, tutti portatori di tumefazioni dure e multiple agli arti; un'altra zia paterna, deceduta per la stessa affezione, era portatrice di tumefazioni multiple e molli al capo. I pazienti, dopo uno studio clinico, laboratoristico, radiologico ed endoscopico, vengono sottoposti a colectomia totale con ileoproctostomia, confezione di un reservoir e bonifica del tratto rettale residuo. All'esame istologico alcuni polipi sessili presentano gli aspetti di un adenocarcinoma attivamente infiltrante. I polipi pedunculati, invece, sono in parte costituiti da uno stroma connettivo-vascolare lasso con ghiandole riproducenti gli aspetti della mucosa normale del crasso, in parte, invece, l'epitelio ghiandolare mostra evidenti segni di tendenza proliferativa costituiti da polimorfismo nucleare, disordine strutturale e polistratificazioni. Quanto alle neoformazioni cutanee asportate, queste si presentano istologicamente come noduli capsulati, costituiti prevalentemente in periferia da strati di cellule basofile e al centro da ammassi di cellule mummificate (cellule ombra) solo con profili e tracce di nuclei. Nel follow up endoscopico si è assistito ad una iniziale progressiva regressione spontanea dei polipi nel segmento distale del retto, ma successivamente, in seguito a ricomparsa dei polipi, si è provveduto alla radicalizzazione terapeutica [6]. Dalla revisione

della letteratura questa sembra essere la prima descrizione di poliposi intestinale associata ad epiteloma di Malherbe, trasmessa in forma multipla ed in più componenti della stessa famiglia.

Nella seconda famiglia (Figura 2), studiata più di recente, si rileva la presenza di poliposi diffusa e sporadica nei parenti prossimi e affini. Il padre viene operato per poliposi diffusa cancerizzata, la madre risulta essere sana. Nei tre figli vi è evidenza di poliposi adenomatosa retto-colica diffusa e di pilomatricomi multipli. Il primogenito è trattato con intervento di colectomia con ileo-retto stomia media e confezione di reservoir ileale in considerazione della scarsa diffusione della poliposi rettale, che viene bonificata intraoperatoriamente, con lo scopo di conservare una buona funzionalità sfinteriale. La secondogenita e il terzogenito sono trattati con colectomia totale e ricostruzione con reservoir ed ileo-retto stomia bassa, previa mucosectomia del residuo rettale. Ambedue hanno presentato in seguito sequele funzionali rilevanti.

Discussione

L'associazione fra la poliposi rettocolica adenomatosa diffusa e il pilomatricoma di Malherbe a localizzazione multipla non sembra essere una casuale combinazione, ma rappresenta una precisa entità nosologica che viene trasmessa in maniera integrale secondo il criterio della dominanza genetica. Secondo l'istituto di Dermatologia dell'ospedale St. Paul dell'Università Cattolica della Korea, la presenza di mutazioni della β -catenina, implicata nello sviluppo del pilomatricoma umano, in associazione con mutazioni del gene APC, risulta importante nella patogenesi della poliposi retto-colica. L'analisi di sequenza rivela sei mutazioni nella β -catenina in sei su venti pilomatricomi osservati. Quattro campioni riportano mutazioni nel codone 37 e due campioni riportano mutazioni nel codone 33. Un accumulo di proteine della β -catenina sono ritrovate nel citoplasma e nei nuclei delle cellule basali nel 100% dei campioni [12]. Il gene APC svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dell'omeostasi cellulare dell'epitelio del colon. A questo proposito l'azione di APC è in larga parte da attribuire alla sua capacità di regolare i livelli citosolici di β -catenina e, attraverso questa regolazione, di influire sull'attività trascrizionale di alcuni geni nucleari importanti per il controllo della proliferazione (c-myc, ciclin D-1) in seguito al legame con il fattore di trascrizione TcF4 / Lef-1 [13-14]. I livelli di β -catenina aumentano eccessivamente secondo due modalità: per mutazioni del gene stesso o per mutazione del gene APC. Quando il gene APC è mutato la β -catenina si accumula e penetra nel nucleo, dove può attivare il gene per la ciclina D1, che provoca una proliferazione cellulare incontrollata, contribuendo alla crescita di tessuto anormale e all'insorgenza del tumore [15].

Conclusioni

Confrontando i dati clinici rilevati nei nostri pazienti con i risultati delle recenti indagini di biologia molecolare, si può dedurre che la combinazione di FAP e di pilomatricomi multipli non sia casuale. Lo sviluppo delle lesioni cutanee può essere la conseguenza di un'anomala funzione fibroblastica, causata da una mutazione del gene APC, responsabile della poliposi adenomatosa del colon. Le due patologie si sviluppano in maniera sincrona: la degenerazione neoplastica dei polipi adenomatosi coloretali si riflette sul cambiamento morfologico delle lesioni cutanee che assumono le caratteristiche calcificazioni dovute alla precipitazione dei sali di calcio; ne consegue, pertanto, la necessità di studiare in maniera completa ed approfondita tutti i pazienti portatori di neoformazioni cutanee multiple e di FAP. La clinica, ma ancor di più la familiarità, devono indurre al sospetto diagnostico. Tutti i familiari

di un paziente affetto da FAP, così come quelli di pazienti portatori di pilomatricomi multipli, devono essere invitati a sottoporsi ad esami endoscopici anche in assenza di sintomatologia. I polipi coloretali possono essere rilevati tramite uno studio radiografico, ma il gold standard diagnostico rimane la colonscopia che permette di studiare in toto il colon e il retto, di eseguire biopsie mirate delle lesioni sospette e di avere una panoramica completa della patologia e della sua evoluzione. Posta diagnosi di poliposi adenomatosa familiare, per avere un quadro clinico completo del paziente, è doveroso eseguire le indagini dirette ad evidenziare eventuali manifestazioni extracoliche, tra cui l'esofagogastroduodenoscopia, necessaria per indagare la presenza di lesioni polipoidi del tratto digerente superiore; l'ortopantomografia, per evidenziare lesioni ossee o anomalie dentarie; la TC addome, per valutare la presenza di desmoidi di parete o intra-addominali; l'ecografia delle lesioni cutanee che tipicamente presentano un cono d'ombra posteriore e bordo ipoecogeno che corrisponde alla capsula connettivale e, infine, ma fondamentale, l'esame istologico delle lesioni cutanee sospette [17-16]. La deregolazione dei meccanismi apoptotici può promuovere lo sviluppo di neoplasie coloretali in seguito all'accumulo di cellule proliferanti sulla mucosa e alla mancata morte di cellule geneticamente aberranti. Uno dei primi effetti di questo squilibrio è la formazione di polipi lungo le pareti dell'intestino e le mutazioni ereditarie o somatiche del gene APC sono il primo evento di questa trasformazione. Il gene APC svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dell'omeostasi cellulare dell'epitelio del colon e, come già citato precedentemente, risulta in stretto rapporto con il gene della β -catenina e insieme agiscono sul controllo proliferativo, contribuendo alla crescita di tessuto anormale e all'insorgenza del tumore cutaneo. In conclusione, si sottolinea e si richiama la necessità di una sistematica ricerca non solo di lesioni cutanee o concomitante in presenza di una poliposi adenomatosa, ma anche di lesioni enteriche allorché sussista un'affezione cutanea multipla.

Tabelle e figure

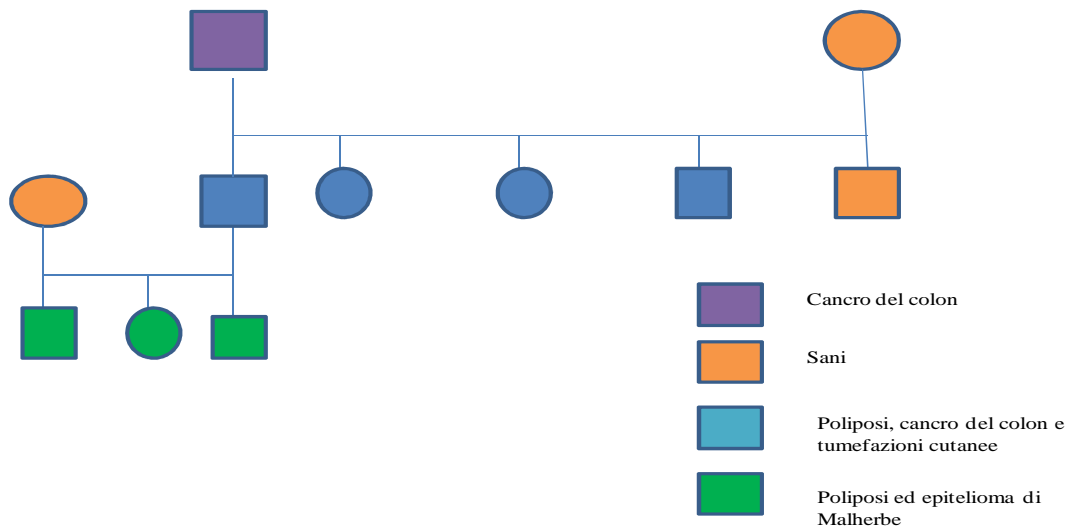


Figura 1. Albero genealogico della famiglia 1.



Figura 2. Albero genealogico della famiglia 2.

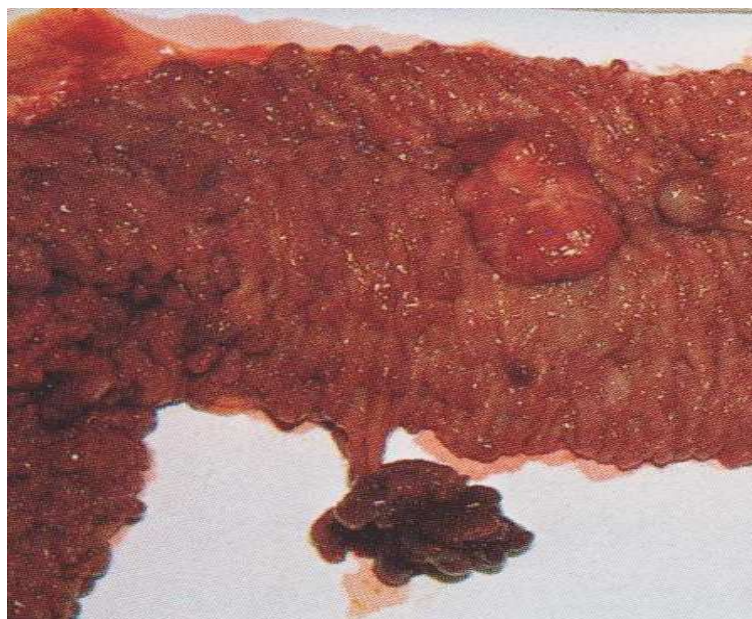


Figura 2. Poliposi adenomatosa diffusa degenerata (colectomia totale).

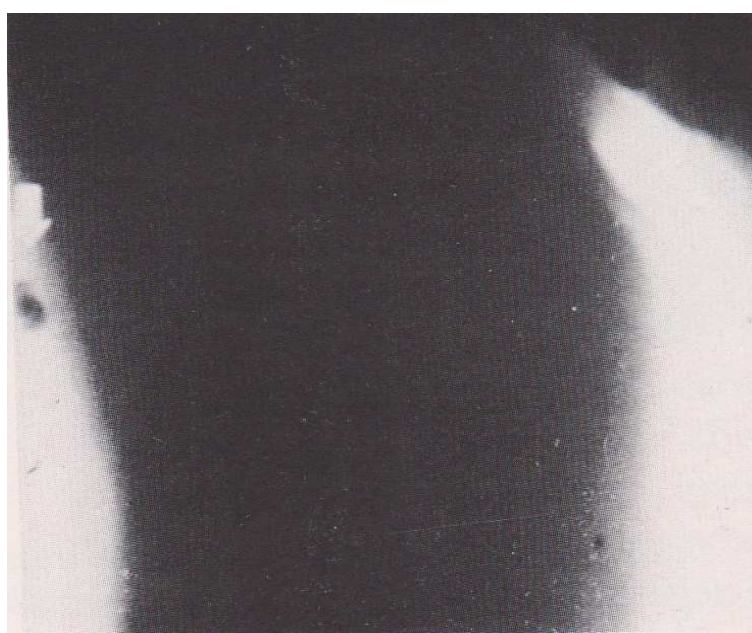


Figura 2. Tumefazioni cutanee radiopache in corrispondenza dell'arto superiore in paziente portatore di pilomatricoma di Malherbe.

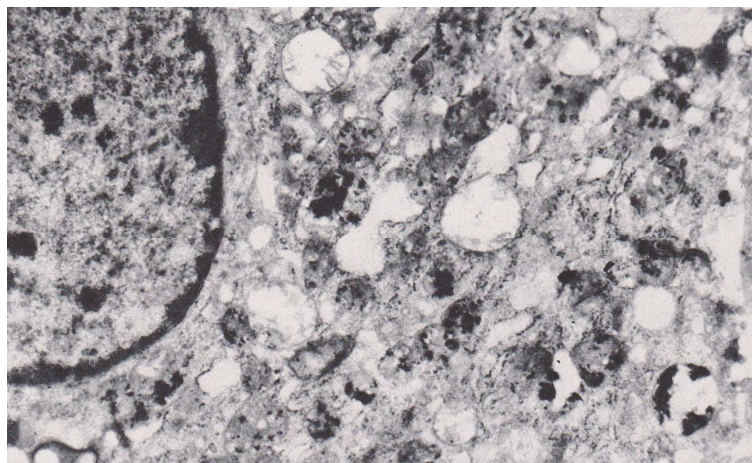


Figura 3. Cellula basofila in prossimità della zona di transizione. È visibile la sottile membrana plasmatica, il nucleo intatto, abbondante reticolo ergastoplasmatico rugoso e mitocondri variamente alterati: quelli con matrice più densa presentano di regola all'interno inclusioni microcristalline aghiformi (x7000).

Bibliografia

1. Wu JJ, Paul P, Mc Gannon et al. APC genotype, polyp number, and surgical options in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 1998;227(1):57-62.
2. Griffioen G, Bus PJ, Vasen HFA et al. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 225:85-91.
3. Powell SM. Genes driving the colonoscope Gastrointest. *Endosc Clin N Am* 1997;7(2):293-311.
4. Julian CG, Bowers PW. A Clinical review of 209 pilomatricomas. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(2pt 1):191-195.
5. Kaddu S, Soyer HP, Hodl S et al. Morphological stages of pilomatricoma. *Am J dermatopathol* 1996;18(4):333-338.
6. Bonandrini L, Scarabelli L, Melissano O. Le poliposi retto-coliche diffuse. *Ed Med Italiane*, Pavia, IT 1986.
7. Bonandrini L, Bellosta M, Locatelli G. Sull'associazione tra manifestazioni cutanee e patologia gastroenterica. *XXIV Congresso Nazionale ADOI*, Numana, 1985.
8. Bonandrini L, Scarabelli L. Il trattamento della poliposi nella profilassi del cancro del grosso intestino. *Relazione I° Convegno Nazionale Chirurgia Oncologica*, Napoli, 1983.
9. Bonandrini L, Bellosta M, Locatelli G. Lesioni cutanee e patologia gastroenterica. *Cronaca dermatologica* 1986;(5):679.
10. Bonandrini L, Scarabelli L. Le poliposi retto-coliche diffuse. *Atti III Congresso SIPAD-AICEB*, 1986.
11. Bonandrini L. Adenomatosis polyposis recto-colic diffuse and multiple pilomatricoma. *Digestive Diseases Sciences* 1986;10:31.
12. Ha SJ, Kim JS, Seo EJ et al. Low frequency of β -catenin gene mutations in pilomatricoma. *Acta Derm Venereol* 2002;82:428-431.
13. Kriegl L, Horst D, Reiche JA et al. LEF-1 and Tcf 4 expression correlate inversely with survival in colorectal cancer. *J Transl Med* 2010;22;8:123.
14. Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of β -catenin and adenomatous polyposis coli in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 2005;34(7)401-406.
15. Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I et al. The Cyclin D1 gene is a target of the β -catenin/Lef-1 pathway. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96(10):5522-5527.
16. <<www.arscurandi.it>>
17. <<www.sciencedirect.it>>