



Xeroderma Pigmentoso, eterogeneità clinica e genetica: studio di tre casi

Beatrice Cattrini¹, Camilla Vassallo¹, Marco Gatti¹, Eloisa Arbustini², Giovanni Borroni¹

¹Clinica Dermatologica e ²Centro per le Malattie Genetiche Cardiovascolari, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Xeroderma Pigmentoso, eterogeneità clinica e genetica: studio di tre casi

Lo Xeroderma Pigmentoso (XP) è stato descritto per la prima volta da Hebra e Kaposi nel 1874. È una rara patologia autosomica recessiva caratterizzata da fotosensibilità, discromie cutanee, invecchiamento cutaneo prematuro, e sviluppo di tumori maligni cutanei ed oculari. La base eziopatogenetica dello XP è legata ad un difetto nel meccanismo di escissione dei nucleotidi (NER), nello XP classico, e di una polimerasi suscettibile di errori (polimerasi ϵ) nello XP variant, alterazioni che determinano un'ipersensibilità cellulare alle radiazioni ultraviolette ed alcuni agenti chimici. Descriviamo tre pazienti affetti da XP provenienti dalla stessa famiglia, 2 sorelle ed 1 fratello, che presentavano denominatori comuni, quali lo sviluppo di lentiggini durante l'età adolescenziale, un conseguente sviluppo in età più avanzata di tumori maligni cutanei e l'assenza di interessamento neurologico. Abbiamo rivalutato clinicamente ed istologicamente le caratteristiche delle neoplasie asportate confrontando questi dati con quelli della letteratura; inoltre abbiamo osservato come i pazienti abbiano sviluppato tumori cutanei in parte differenti e come solo uno di loro abbia presentato interessamento oculare. Infine è stato determinato il genotipo specifico, corrispondente ad una delezione dell'esone 10 del gene *POLH*.

Xeroderma Pigmentosum, clinical and genetic heterogeneity: three case reports

Xeroderma pigmentosum (XP) was first described in 1874 by Hebra and Kaposi. It is a rare autosomal recessive disorder characterized by photosensitivity, pigmentary changes, premature skin aging, and malignant tumor development, due to cellular hypersensitivity to ultraviolet radiation resulting from a defect in DNA repair. The genetic basis of XP is linked to a defect in the mechanism of nucleotide excision repair (NER), in the XP classic, and an error-prone polymerase (polymerase ϵ) in the XP variant, which determine changes in cellular hypersensitivity to ultraviolet radiation and some chemicals. We describe three patients with XP from the same family, two sisters and a brother, who had common denominators, such as the development of freckles during adolescence, resulting in development at a later age of skin cancers and the absence of neurologic involvement. We reviewed clinical and histological characteristics of tumors removed by comparing these data with the literature, we also observed that the patients have developed skin cancer in different sites and just one of them has had ocular involvement. Finally, it was determined the specific genetic defect, corresponding to a deletion of exon 10 of gene *POLH*.

Introduzione

Lo Xeroderma Pigmentoso (XP), descritto per la prima volta da Hebra e Kaposi nel 1874, è una rara patologia autosomica recessiva, geneticamente eterogenea, che presenta una prevalenza di circa 1:250000/ 1:1000000 in Europa e negli Stati Uniti, senza preferenza tra i due sessi [1-2].

La diagnosi di XP viene fatta clinicamente sulla base delle caratteristiche cutanee, oculari e neurologiche [3]. È caratterizzata da elevata fotosensibilità, prematuro invecchiamento cutaneo, alterazioni pigmentarie, conseguenti alterazioni neoplastiche, rappresentate da carcinomi basocellulari, carcinomi squamocellulari e melanomi, sulle aree corporee esposte al sole, ed interessamento oculare [4]. Inoltre il 30% dei pazienti presenta difetti neurologici progressivi [5-6]. Nello XP la base molecolare delle alterazioni degenerative nella cute esposta al sole e il verificarsi di neoplasie cutanee si fondano sull'ereditaria incapacità di riparare i danni del DNA indotti dai raggi UV, essendo presente un difetto in uno degli 8 geni coinvolti nel meccanismo di riparazione dell'escissione di nucleotidi (*Nucleotide Excision Repair*, NER) [7]. I geni, coinvolti nello sviluppo dello XP classico, scoperti fino ad oggi sono 8: *XPA*, *ERCC3*, *XPC*, *ERCC2*, *DDB2*, *ERCC4*, *ERCC5*, *ERCC1*; possiamo così distinguere 8 gruppi complementari (da XP-A a XP-H) [2]. È descritto anche uno XP *variant*, conseguente ad un difetto nel gene *POLH*, in cui è presente un NER normale, ma una polimerasi suscettibile di errori (polimerasi ε) [8].

La terapia si basa sulla diagnosi precoce, sulla protezione continua all'esposizione ai raggi UV e da una rapida individuazione delle neoformazione con carattere neoplastico e dalla loro successiva asportazione [2]. Metastasi di melanoma e di carcinoma squamocellulare costituiscono la prima causa di morte e in generale l'aspettativa di vita dei soggetti affetti da XP è ridotta di 30 anni rispetto alla popolazione generale [9].

Casi clinici

Presso la Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, sono stati osservati tre pazienti affetti da Xeroderma Pigmentoso appartenenti ad un'unica famiglia: 3 fratelli, uno di sesso maschile, due di sesso femminile, di età compresa tra i 47 ed i 53 anni (Figura 1); i pazienti sono stati osservati e seguiti con continuità dal 2003 fino ad oggi. L'*iter* clinico ha previsto visite dermatologiche periodiche, semestrali, presso l'ambulatorio di epiluminescenza, per la diagnosi precoce di neoformazioni maligne, quali il melanoma, il carcinoma basocellulare, il carcinoma squamocellulare ed altre neoplasie (cheratosi attiniche, cheratoacantomi, angiomi, cheratosi seborroiche). I tre pazienti sono nati da genitori non consanguinei, ma provenienti dalla stessa area geografica (Sicilia). Lo sviluppo della loro patologia presenta molti aspetti comuni: fin dall'infanzia si è osservata la comparsa di lentiginosi diffusa ed elementi maculari su tutto l'ambito cutaneo; nell'età adulta invece si sono sviluppate numerosissime lesioni melanocitarie su tutte le aree foto-esposte. Non si sono sviluppate lesioni del cavo orale e della lingua e nessuno dei tre pazienti ha evidenziato alterazione neurologiche.

Il primo paziente, G.L., di sesso maschile, 53 anni, dal 2002 al 2003, ha esciso 8 tumori maligni cutanei, di cui 7 melanomi, ed un carcinoma squamocellulare a media differenziazione.

La seconda paziente, M.L.L., di sesso femminile, 50 anni, dal 2003 al 2009 ha asportato 13 melanomi, di cui 12 *in situ* ed uno che ha raggiunto il derma papillare, senza infiltrarlo.

La terza paziente, M.C.L., di sesso femminile, 47 anni, dal 2005 al 2010 ha asportato 8 melanomi, 6 carcinomi squamocellulari, e 3 carcinomi basocellulari; inoltre all'esame oftalmologico è stata diagnosticata una sclerite, trattata con collirio antibiotico ad ampio spettro, e cortisonico.

Tutti e tre i pazienti sono genitori di figli che non presentano le manifestazioni cliniche dello Xeroderma Pigmentoso. Tutta la famiglia è stata sottoposta allo studio genetico.

Discussione

I tre fratelli, che presentano lo stesso fototipo con pelle scura, occhi neri e capelli neri (fototipo IV), hanno sempre trascorso i mesi estivi, durante l'infanzia e l'adolescenza, prima della diagnosi di Xeroderma Pigmentoso, con una esposizione intensiva al sole. All'esame obiettivo si riscontra *freckling*, cioè lentiggini diffuse su tutto il corpo, ad eccezione dei glutei, della regione genitale e della regione inguinale. Al volto sono particolarmente presenti numerosissime cheratosi pigmentate, specialmente nella paziente M.L.L. La paziente M.C.L. è di particolare interesse poiché ha sviluppato tutte le lesioni cutanee maligne che si possono riscontrare nel quadro dello Xeroderma Pigmentoso, ossia melanomi, carcinomi squamocellulari (cheratosi attiniche e morbo di Bowen) e carcinomi basocellulari (pigmentati e nodulare). La presenza di queste tre forme maligne nello stesso paziente è descritto in pochissimi casi in letteratura [10]. Nel soggetto di sesso maschile invece, oltre ad essere stati diagnosticati alcuni melanomi, è stato diagnosticato anche un carcinoma squamocellulare a media differenziazione. In ultimo, la paziente M.L.L. ha sviluppato solo lesioni maligne melanocitarie. Dal punto di vista oftalmologico, la paziente M.C.L. ha presentato un episodio di sclerite, trattato efficacemente con collirio antibiotico ad ampio spettro e cortisonico. La visita neurologica non è mai stata eseguita, ma nella famiglia il rendimento scolastico è sempre stato buono e non sono mai stati riferiti disturbi di interesse neurologico. Per quanto concerne gli istotipi di melanoma diagnosticati, è risultata esserci una maggioranza di melanomi in situ a diffusione superficiale. È stato anche eseguito uno studio genetico, avendo la possibilità di studiare tre fratelli e presumendo che la mutazione genetica fosse la stessa. Sono stati presi in considerazione i geni più comuni le cui alterazioni non presentano, o possono non presentare, alterazioni neurologiche, ossia il gene *XPC*, il gene *POLH* ed il gene *XPB*. Grazie alla partecipazione allo studio genetico del figlio di M.L.L., eterozigote obbligato, si è potuta riscontrare una delezione dell'esone 10 del gene *POLH* (Figura 2). Questa delezione è la prima riscontrata in una famiglia italiana affetta da XP. In una casistica internazionale di 21 pazienti affetti da XP *variant*, la stessa delezione è stata dimostrata in due pazienti algerini ed in un paziente tunisino [11].

Tabelle e figure

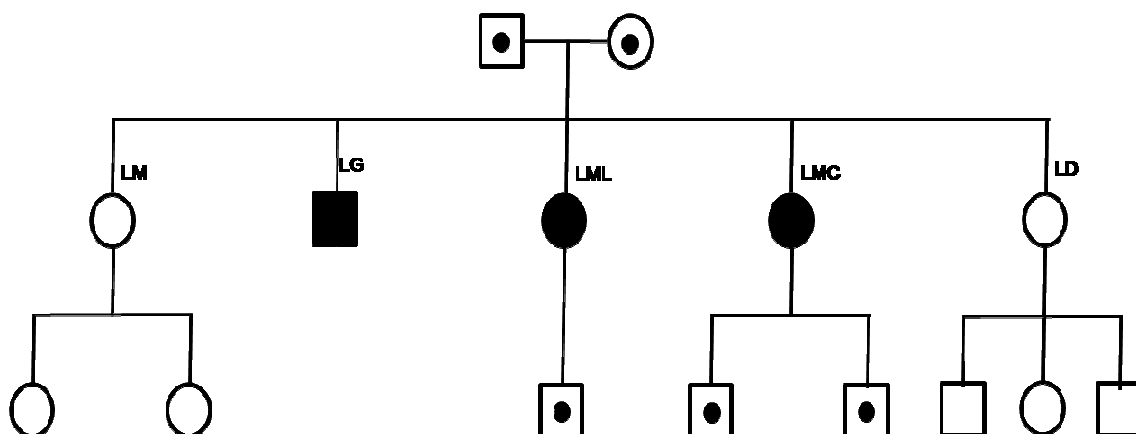


Figura 1. Albero genealogico della famiglia L. con i tre fratelli affetti da Xeroderma Pigmentoso.

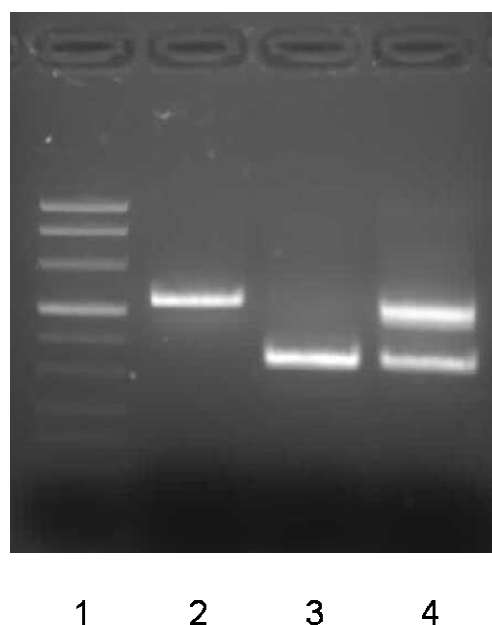


Figura 2. Esperimento condotto su c-DNA: Lane 1: marcatore di peso molecolare; Lane 2: controllo wt (unica banda di 522bp); Lane 3: delezione dell'esone 10 in omozigosi (unica banda a 352bp); Lane 4: delezione dell'esone 10 in eterozigosi.

Bibliografia

1. Hebra F, Kaposi M. On diseases of the skin, including the exanthema. *New Sydenham Society* 1874;252-258.
2. Kraemer KH, Pagon RA, Bird TC et al. Xeroderma pigmentosum. *eMedicine*, Seattle 2008.
3. Kraemer KH, Lee MM, Scott J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 1987;123:241-250.
4. Takebe H, Nishigori C, Tatsumi K. Melanoma and other skin cancers in xeroderma pigmentosum patients and mutations in their cells. *J Invest Dermatol* 1989;92:236S-238.
5. Mimaki T, Itoh N, Abe J et al. Neurological manifestation in xeroderma pigmentosum. *Ann Neurol* 1986;20(1):70-75.
6. Anttinen A, Koulo L, Nikoskelainen E et al. Neurological symptoms and natural course of xeroderma pigmentosum. *Brain Advance Access* 2008;131:1979-1989.
7. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum 1968. *DNA repair* 2004;3(2):183-195.
8. Gratchev A, Strein P, Utikal J et al. Molecular genetics of xeroderma pigmentosum variant. *Exp Dermatol* 2003;12(5):529-536.
9. Hedera P. Xeroderma pigmentosum. *eMedicine*, Seattle 2009.
10. Mohanty P, Mohanty L, Devi BP. Multiple cutaneous malignancies in xeroderma pigmentosum. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2001;67:96-97.
11. Broughton BC, Cordonnier A, Kleijer WJ et al. Molecular analysis of mutations in DNA polymerase eta in xeroderma pigmentosum-variant patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(2):815-820.