

# Fenotypová variabilita kožných lézií u pacienta so xeroderma pigmentosum (Phenotypic variability of skin lesions in a patient with xeroderma pigmentosum)

Adamicová, K.<sup>1</sup> Péč, J.<sup>2</sup>, Fetisovová, Ž.<sup>2</sup>, Péč, M.<sup>3</sup>, Bobrovská, M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Ústav patologickej anatómie a Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky kožných ochorení

<sup>2</sup>Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Dermatovenerologická klinika

<sup>3</sup>Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Ústav lekárskej biológie

korešpondencia: Prof. MUDr. Katarína Adamicová, PhD.,  
Ústav patologickej anatómie JLF UK a UN v Martine, Kollárova 2, 036 59 Martin  
e-mail: adamicova@jfmmed.uniba.sk

## Súhrn

Autori prezentujú kazuistiku pacienta rómskeho pôvodu s konsangvinitou na podklade 10-ročného sledovania, počas ktorého mu bolo bioptizovaných 77 kožných excízií. Diagnostikovalo sa 74 kožných lézií nádorov a tri metastázy. Sedemkrát sa biopticky verifikovalo lentigosimplex, trikrát jentigo, štyrikrát névus junkčný, štyrikrát névus zmiešaný, 25krát névus dysplastický, šesťkrát lentigomaligna, jedenkrát lentigomaligna – melanóm, jedenkrát malígný melanóm, trikrát metastázy malígneho melanómu v krčných lymfatických uzlinách, 21krát bazocelulárny karcinóm a dvakrát kvamocelulárny karcinóm.

**Kľúčové slová:** *lentigomaligna, dysplastický névus, malígný melanóm, xeroderma pigmentosum*

## Abstract

The authors present a case report of a patient with consanguinity on the basis of 10-year follow-up, during which he was made 77 biopsies of skin excision. 74 were diagnosed skin lesions, tumors and three metastases. Seven times the biopsy was verified by lentigosimplex, jentigo three times, four times junctional nevus, nevus mixed four times, 25 times dysplastic nevus, lentigo maligna six times, once lentigo maligna–melanoma, malignant melanoma once, three times metastases of malignant melanoma in the cervical lymphnodes, 21 times basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma two times.

**Key words:** *lentigomaligna, dysplastic nevus, malignant melanoma, xeroderma pigmentosum*

## Úvod

Xeroderma pigmentosum (XP) je veľmi zriedkavá genodermatóza s vystupňovanou citlivosťou na svetlo a s včasným vznikom stareckej kože, ako aj početnými malígnymi kožnými nádormi vznikajúcimi na podklade defektov reparačných systémov DNK. Malígne kožné nádory môžu zahrňovať bazaliómy (BCC), skvamocelulárne karcinómy (SCC) a malígne melanómy (MM). Časté sú aj očné a neurologické symptómy [1].

## Kazuistika

V prezentovanom prípade tím lekárov, t.j. dermatológov, patológov, molekulových biológov a ďalších odborníkov z medicíny, ale aj zo sociálnej praxe, sleduje 10 rokov pacienta rómskeho pôvodu, ktorý mal v čase prvého vyšetrenia v roku 2013 24 rokov. Pacient pochádza z druhej gravidity a to s potvrdenou konsangvinitou. Jeho rodičia a traja súrodenci sú zdraví. Pacient je ženatý a má štyriapolročnú zdravú dcéru.

Od detstva navštevuje kardiologickú ambulanciu pre vrodenú srdcovú chybu. Je dlhodobo sledovaný pre XP, po prvýkrát v roku 1992 (v kožnej ambulancii Dermatovenerologickej kliniky UNM). Prvýkrát bol bioptizovaný až v roku 2003. Histologický nález: superficiálny malígný melanóm NS ľavej ušnice. V roku 2005 bol hospitalizovaný pre podozrivú tumorovú masu na pravej strane krku. Nasledovalo neinvazívne vyšetrenie ultrasonografiou a počítačovou tomografiou. Magnetická rezonancia objektivizovala relatívne dobre ohraničenú expanziu s veľkosťou 50 x 22 x 46 mm vpravo, za angulus mandibulae a podangulusmandibulae, s propagáciou do výšky C3, ktorá bezprostredne naliehala na arteriacarotis interna a vena jugularis. Na úrovni útvaru bol edém podkožia a tváre. Následne sa uskutočnila biopsia in toto. Histologicky nález verifikoval metastázu MM epidermoidného typu do lymfatických uzlín krku. Po "lege artis" terapii MM sa následne postupne exstirpovali ďalšie suspektné kožné lézie. Typ histologických lézií a ich počet počas 10 rokov sú uvedené v tabuľke č. 1.

**Tabuľka č. 1** • Prehľad biopsizovaných kožných lézií pacienta soxerodermapigmentosum počas 10-ročného sledovania

Typ lézie	Počet biopsií
Névus junkčný	4
Névus zmiešaný	4
Lentigosimplex	7
Lentigomaligna	6
Névus dysplastický	25
Jentigo	3
Lentigomaligna melanóm	1
Malígný melanóm (MM)	1
Metastáza MM	3
Bazalióm	21
Skvamocelulárny karcinóm	2
<b>Spolu</b>	<b>77</b>

**Kožný nález**

Koža pacienta a jeho zdravotný stav sa monitorovali a zaznamenávali vždy vtedy, keď pacient prišiel na vyšetrenie. To bolo spravidla po zhoršení kožného nálezu. V podstate vždy išlo o zmnoženie výskytu kožných lézií. Na tvári a na celom tele sa pravidelne zistili početné pehy a pigmentové névy (obr. 1), v úrovni kože prominujúce mnohopočetné BCC a SCC. Neskôr sa zaznamenali aj jazvy po chirurgických exstirpáciách lézií, ktoré sa v niektorých prípadoch hojili keloidnou jazvou (obr. 2).

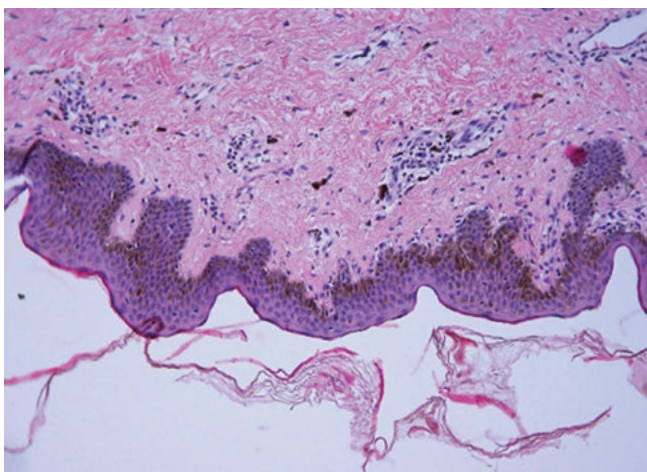
**Histologické nálezy**

Ako ukazuje tabuľka č. 1, najvyšší počet biopsizovaných lézií sa histologicky zaznamenal pri dysplastických névoch [25], druhými najčastejšie verifikovanými nádormi boli BCC [21]. Dominujúcim nálezom bola výrazná melanínová pigmentácia tak v lezionálnej ako aj v nelezionálnej koži (obr. 3) i vo vyšetrených LU (obr. 4).

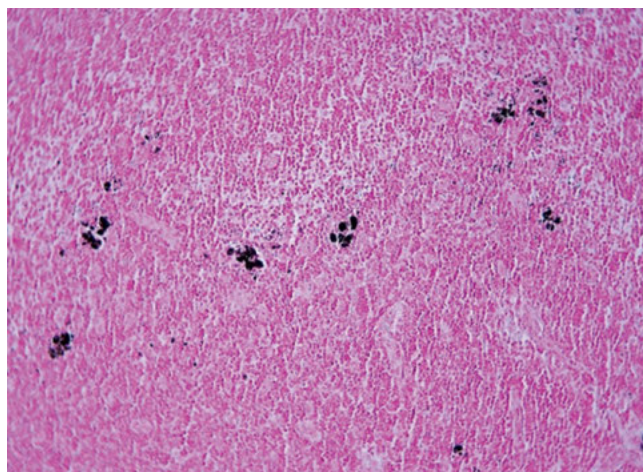
**Dysplastické névy** [25] boli charakterizované lentiginóznou hyperpláziou, so zmnoženými melanocytmí v bazálnej časti, ktoré na niektorých miestach tvorili hniezda buniek intraepidermálne, zmiešane aj dermálne. Časti lézie prekryval nadbytok eutopického, ale najmä inkontinentného melanínu (obr. 5). Často bol prítomný tzv. „bridging“, alebo premostenie hniezd melanocytov. Niektoré névocyty mali vretenovitý tvar. Cytologické atypie boli vyjadrené zväčšením veľkosti jadra, nepravidelnosťami jadrovej

**Obr. 1** • Pacient so xeroderma pigmentosum s mnohopočetnými pigmentovými léziami na tvári, krku a hrudníku**Obr. 2** • Ten istý pacient s mnohopočetnými léziami na tele. Na chrbte a pravom ramene sú jazvy po biopsiách

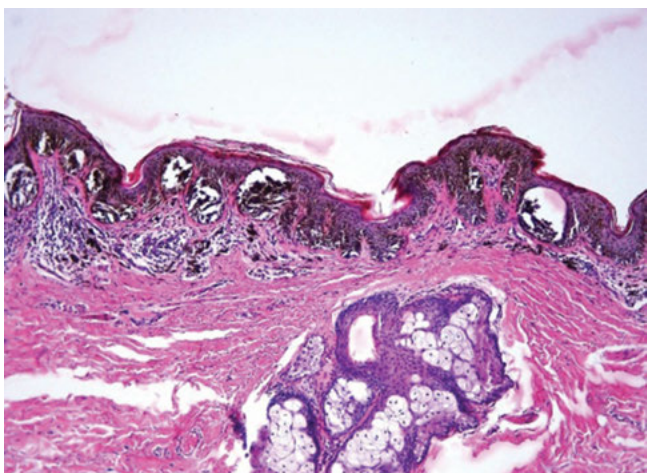
membrány, prominentnými jadričkami, cytoplazmatickým pleomorfizmom a variabilným hyperchromatizmom. Povšimnutiahodné boli aj ložiská melanocytov, proliferujúcich z folikulového epitelu (obr.n 6). Mitotické štruktúry neboli významnou črtou týchto lézií. Vo väčšine prípadov



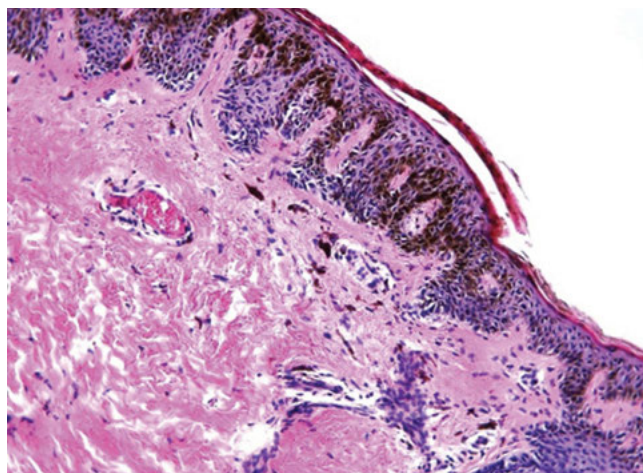
**Obr. 3** • Výrazne pigmentovaná neleziózná koža pacienta so xerodermapigmentosum. V hornej derme inkontinentný melanín. HE 120-krát



**Obr. 4** • Depozity zmnoženého melanínu v lymfatickej uzline bez metastázy malígneho melanómu. Melanín 240-krát



**Obr. 5** • Dysplastický névus. HE 120-krát



**Obr. 6** • Lentigosimplex s hyperpigmentáciou melanínom. HE 240-krát

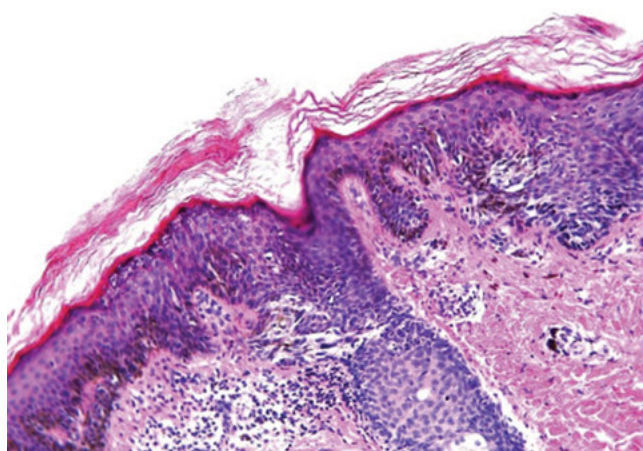
boli névy ohraničené bohatou lymfocytovou stromálnou reakciou, niektoré z nich boli v blízkosti predchádzajúceho chirurgického výkonu a mali pozadie hyperplastickej alebo keloidnej jazvy .

**Bazocelulárny karcinóm** – BCC mali pestrý fenotyp. Diagnostikovali sa solidne [4], ako aj solidno-cystické typy [4], ale najčastejšie [12] boli určené ako morfeaformné s invazívnym rastovým vzorom (obr. 7), ako aj jeden multicentrický.

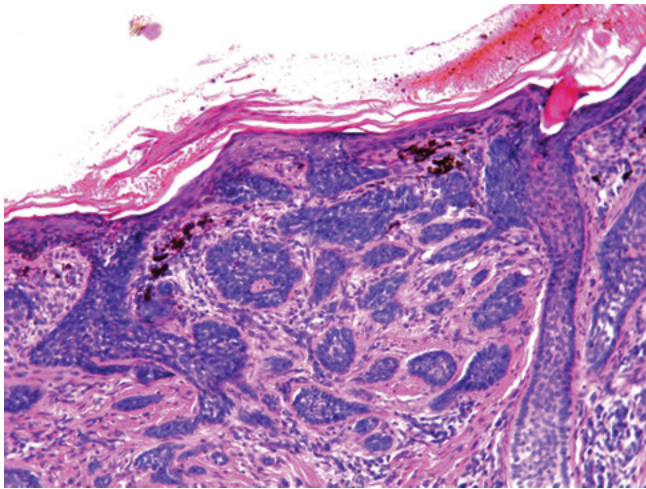
**Névy junkčné** [4], névy zmiešané [4] a lentigosimplex [7] (obr. 8) mali klasickú histologickú štruktúru, ktorú v niektorých prípadoch čiastočne prekryvali akumuláty a ložiská hrubého melanínu v podobe pigmentovo-vaskulárnej fakomatózy.

Zaujímavosťou boli aj lentiginózne névy v makulárnom variante, nazývané aj „**jentigo**“ [3], charakterizované kombináciou junkčného névu a lentigo simplex. V ich okolí bol vo všetkých troch prípadoch výraznejší lymfocytový infiltrát.

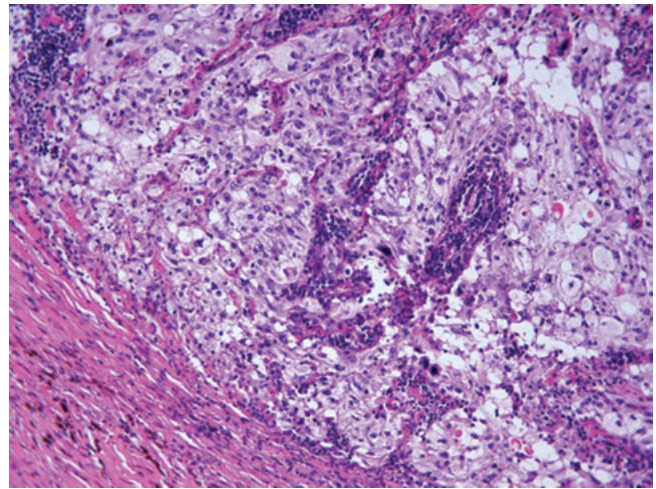
**Lentigo malígneho melanómu** [1] sa diagnostikoval na



**Obr. 7** • Zmiešaný lentiginózný névus. „Bridging“ a proliferácia melanocytov z folikulového epitelu. HE 240-krát



**Obr. 8** • Bazocelulárny karcinóm so solídny a s morfeiformným fenotypom s prítomnosťou melanínu. HE 240-krát



**Obr. 9** • Metastáza malígneho melanómu do lymfatickej uzliny. HE 240-krát

základe charakteristickej histológie. Pozostával z atypických melanocytov prevažne pozdĺž dermálno-epidermovej junkcie. Mali výraznejšie fixačné retrakčné artefakty a hyperchromatické atypické jadrá s angulárnymi jadierkami. Len ojedinele bolo možné pozorovať „pagetoidné“ šírenie melanocytov v celej hrúbke epidermy. V papilárnej derme boli melanofágy a reaktívny lymfocytový infiltrát.

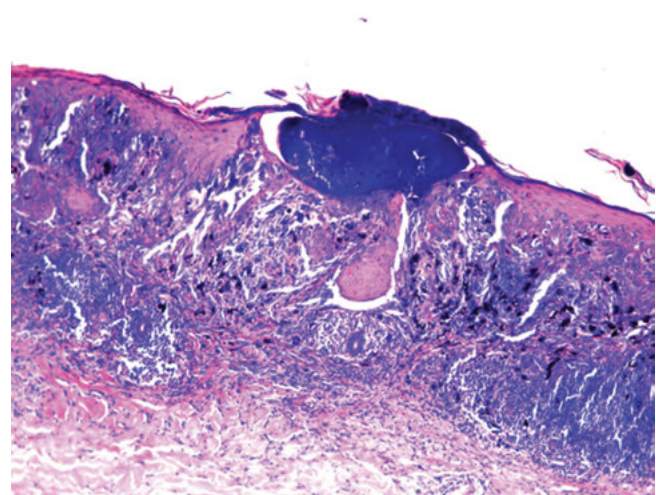
**Malígný melanóm** [1] ľavej ušnice sa pacientovi exstirpoval v roku 2003. Excízia tumoróznej lézie s rozmermi 3 x 1,5cm bola spracovaná klasickou laboratórnou metódou formalíno-parafínových bločkov. Po narezaní boli farbené hematoxylínom a eozínom, impregnáciou melanínu, imunohistochemickým vizualizovaním antigénov Melan A, HMB-45, PNL-2 a S-100 proteín, pozitívne v atypických melanocytoch MM. Diagnostikoval sa superficiálne sa šíriaci melanóm epiteloidného fenotypu. Mitotická aktivita bola nízka, zodpovedala nálezu dvoch mitóz na 1 mm<sup>2</sup>.

Po dvoch rokoch sa exstirpovali lymfatické uzliny na pravej strane krku. V troch z nich sa biopticky diagnostikovali metastázy MM, s podobným fenotypom ako v predpokladanom primárnom nádore (obr. 9).

**Skvamocelulárny karcinóm – SCC** [2] mal superficiálny charakter mikroinvazívne v teréne nenápadných aktinických keratóz (obr. 10).

### Diskusia

Základný defekt pri XP spočíva v nukleotidovej excíznej oprave (nucleotide excision repair – ER), čo vedie k nedostatočnej oprave DNA poškodenej UV-žiarením. Tento rozsiahlo študovaný proces spočíva v odstránení a náhrade poškodenej DNA novou DNA. Existujú dva typy NER: global genome repair (GG-NER) a transcription coupled repair (TC-NER) [2]. XP je komplex, v ktorom väčšina pacientových



**Obr. 10** • Aktinicky zmenená traumatizovaná koža s mikroinvazívnym skvamocelulárnym karcinómom. Giemsova metóda 120-krát

klinických príznakov vychádza z defektu jedného zo siedmich génov, kontrolujúcich proces NER. Produkty týchto génov sú zahrnuté v jednom alebo vo viacerých krokoch procesu NER [3]. Niektoré podtypy XP, takzvané komplementačné skupiny, sa identifikovali na základe defektov v schopnosti tela opravovať poškodenú DNA. Symptómy a nálezy asociované s klasickou formou XPA sa môžu vyskytovať v spojení s inými podtypmi, ktoré sú uvedené v tabuľke č. 2.

Genetické pozadie XP pacienta nie je doriešené. Pri poslednej návšteve v ambulancii Dermatovenerologickej kliniky UNM sa mu odobral materiál na genetické vyšetrenie, ktorý bol zaslaný na univerzitné pracovisko do Heidelbergu, kde je referenčné centrum pre vyšetrenie XP. Nález zatiaľ nie je k dispozícii.

**Tabuľka č. 2 • Komplementačné skupiny xerodermapigmentosum, rozdelené podľa mutácií génov na rozličných chromozómoch [4, 5]**

Komplementačná skupina	Detegovaná mutácia	Chromozóm	%-ný podiel v mutácii génu
XPA	XPA	DR 9	25
XPB	ERCC3	DR 2	zriedkavo
XPC	XPC	KR 3	25
XPD	ERCC2	DR 19	15
XPE	DDB2	KR 11	zriedkavo
XPF	ERCC4	KR 16	6
XPG	ERCC5	DR 13	6
XPH	ERCC1	DR19	zriedkavo
Variant	POHL	KR 6	21

Makroskopicky bol nález XP pomerne typický, aj keď s ohľadom na vek pacienta, v ktorom sa ochorenie diagnostikovalo, ako aj na prezentované sociálne návyky, bolo možné očakávať dramatickejšiu progresiu, ako sa pozorovala v autormi opísaných prípadoch XP u dvoch sestier [6,7]. Na koži pacienta boli difúzne roztrúsené pigmentové škvrny a znamienka s rozličnou pigmentovou intenzitou, ktoré mal už ako dieťa. Tieto lézie pri každej návšteve u dermatológa pribúdali a menili vzhľad aj intenzitu pigmentácie. Navyše pribúdali lézie, ktoré už klinicky suponovali BCC či SCC. V detstve bol prípad vedený ako suspektný LEOPARD syndróm (názov pozostáva z anglických akronymov **L**entiginos, **E**CG conduction abnormalities, **O**cular hypertelorism, **P**rognathism, **A**bnormal genitalia, **R**etarded growth, **D**eafness (nerve) [8]. Táto diagnóza sa opustila pre fakt, že okrem lentiginózy iné symptómy syndrómu chýbali. S ohľadom na početné BCC sa diferenciálno- diagnosticky uvažovalo aj o Gorlin–Goltzovom syndróme – autozómovo-dominantná choroba, s prejavmi mnohopočetných bazaliómov pred 30. rokom života, iné kožné lézie, odontogénne cysty, kostné anomálie, postihnutie CNS, očné symptómy [9]. Pre chýbanie iných symptómov okrem mnohopočetných BCC v mladom veku sa tento syndróm vylúčil.

Histologický nález vo všetkých 77 biopsiách zodpovedal mnohopočetným melanómovým léziám, vrátane MM a metastázam MM v LU, ako aj mnohopočetným BCC a SCC. Nález bol pozoruhodný pre výraznú melanínovú

pigmentáciu tak benígnych, ako aj malígnych lézií, vrátane BCC a SCC, čo presahovalo typ pigmentácie tejto etnickej skupiny. Výskyt hrubých depozitov melanínu v typickej lokalizácii, v epiderme, inkontinentného melanínu v derme, tak extracelulárne, ako aj intracelulárne, v melanofágoch i v podobe pigmentovo-vaskulárnej fakomatózy svedčil o patologickom výskyte pigmentu [10]. Množstvo melanínu často prekrylo štruktúry pigmentových lézií, čo sťažovalo ich histologickú diagnózu. Ďalšou pozoruhodnosťou bola štruktúra pigmentových lézií v rámci jednej biopsie, kde často boli prítomné abruptné zmeny z pigmentovej škvryny do junkčného či dysplastického névu. So zreteľom na vek pacienta bol výskyt aktinických keratóz a SCC iba ojedinelý (dva prípady) a boli vyšetrené po ostatných návštevách pacienta u dermatovenerológa.

#### Záver

Pestrý fenotyp lézií kože pacienta s XP nie je zriedkavosťou. Zaujímavosťou prezentovanej kazuistiky je výskyt metastázujúceho MM v rannom období zachytenia a diagnostikovania choroby, jeho úspešné terapeutické zvládnutie a pomerne pomalý nástup ďalších dysplastických névov a malígnych nádorov, čo možno pripísať dôkladnej dispenzarizácii, včasnému odstráneniu nových a zmenených kožných lézií, ako aj interdisciplinárnemu prístupu sociálnych pracovníkov, na základe čoho bol pacientovi priznaný finančný príspevok na fotoprojekciu [11].

#### Literatúra

- Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H: Dermatológia a venerológia . Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2001. s. 1475.
- Diwan, A.H.: Xerodermapigmentosum. In: Emedicine (online). October 2008 (cit. 2010-03-23) dostupné na internete: <<http://www.emedicine.com/medscape.com/article/1119902-overview>>
- Broughton, B.C., Cordonnier, A., Keijer, W.J., et al.: Molecular analysis of mutations in DNA polymerase η in xerodermapigmentosum – variant patients. Proc Natl Acad Sci USA, 2, 2002, s. 815 – 820.

4. NORD: Xerodermapigmentosum. In: Nationalorganizationforrare disorders, (online) 26. November 2008 (cit.2010-03-23) Dostupné na internete: [http://www.raredisorders.org/search/rdbdetail\\_abstract.html?disname=Xeroderma%20Pigmentosum](http://www.raredisorders.org/search/rdbdetail_abstract.html?disname=Xeroderma%20Pigmentosum)
5. Kraemer, K.H.: Xerodermapigmentosum. In GeneReviews (online). 22. April 2008 (cit. 2010-03-23) Dostupné na internete: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=xp>
6. Fetisovová, Ž., Sršeň, Š.: Možnosti liečby xerodermapigmentosum z hľadiska súčasných vedomostí o patogenéze ochorenia. ČsDerm, 58, 1983, s. 92 – 100.
7. Adamicová, K., Pěč, M., Bobrovská, M. et al.: Imunohistochemická detekcia spinocelulárneho a bazocelulárneho karcinómu v teréne xerodermapigmentosum. ČsDerm, 77, 2002, s. 7 – 11.
8. Wiedermann, H.R., Kunze, J.: Atlas klinických syndromů pro kliniku a praxi. 1. vyd. Martin:Vydavatelství Osveta, 1996. s. 684.
9. Gorlin, G.J., Goltz, R.: Multiple nevoid basal cell epitheliomata, jawcyst, bifidrib – A syndrome. N Engl J Med, 262, 1960, s. 908 – 911.
10. Calonje, E., Brenn, T., Lazar, A., McKee, P.H.: McKee's pathology of the skin. Vol. 2, 4th Edit., Saunders 2012 EL. s. 1768.
11. Necpal, J.: Xerodermapigmentosum. Diplomová práca UK JLF v Martine. Martin, 2010. s. 53.