



Porocheratosi in corso di GVHD cutanea cronica

Riccardo Borroni¹, Vincenzo Grasso¹, Vincenzo Barbaccia¹, Gloria Roveda¹, Marco Zecca², Dimitri Poddighe², Andrea Carugno¹, Arianna Alborghetti¹, Valeria Brazzelli¹

¹*Clinica Dermatologica e* ²*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Porocheratosi in corso di GVHD cutanea cronica

La porocheratosi è un raro disordine della cheratinizzazione di cui esistono forme ereditarie ed acquisite. Clinicamente è caratterizzata da lesioni anulari ad estensione centrifuga con margini ipercheratosici o, più raramente, da placche ipercheratosiche lineari. L'insorgenza della porocheratosi nel contesto dell'immunosoppressione iatrogena è stata descritta in letteratura, soprattutto in pazienti che hanno ricevuto un trapianto d'organo solido. Meno comune è la porocheratosi in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Descriviamo un paziente di 16 anni affetto da leucemia mieloide acuta sottoposto a trapianto di midollo osseo che ha sviluppato porocheratosi due anni dopo il trapianto, in remissione ematologica e nel contesto di un quadro di malattia del trapianto contro l'ospite (*Graft Versus Host Disease*, GVHD) cronica sclerodermiforme. Le lesioni sono state trattate inizialmente con crioterapia ed escissione chirurgica; tuttavia considerate le numerose recidive è stata introdotta terapia con acitretina, con buoni risultati clinici dopo 8 settimane di terapia. Attualmente il paziente è in buone condizioni generali, con remissione completa della GVHD cronica e buon controllo delle lesioni cutanee di porocheratosi.

Porokeratosis in a patient with chronic cutaneous GVHD

Porokeratosis is a group of rare disorders of epidermal keratinization with inherited and acquired forms. Clinically, porokeratosis is characterized by annular lesions with hyperkeratotic "collarets" or, more rarely, by linear hyperkeratotic plaques. The occurrence of porokeratosis in patients with iatrogenic immunosuppression has already been described in literature, particularly in solid organ transplant recipients. Porokeratosis developing in patients under immunosuppressive treatment after allogeneic bone marrow transplantation is less common.

We describe a 16-year old boy who developed sclerodermoid chronic cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation for myeloid acute leukemia. Two years after the onset of his skin disease, in complete hematologic remission, he presented with porokeratosis. Initial treatment of porokeratosis included cryotherapy and surgical excision. However he subsequently presented numerous recurrences of new lesions of porokeratosis, therefore he was administered acitretin with good clinical results after 8 weeks of treatment. The patient is currently in good condition, with complete regression of chronic GVHD and good control of porokeratosis.

Introduzione

La porocheratosi (PC) è un raro disordine della cheratinizzazione epidermica. L'aspetto clinico più tipico è caratterizzato da lesioni anulari ad estensione centrifuga con margini ipercheratosici o, più raramente, da placche ipercheratosiche lineari. Ne sono riconosciuti 5 tipi: la PC di Mibelli, la PC lineare, la PC attinica superficiale disseminata, la PC punctata e la PC palmare, plantare e disseminata [1]. Dal punto di vista istologico tutti i tipi sono caratterizzati dalla presenza di colonne di paracheratosi al di sopra di un'invaginazione dell'epidermide con ipogranulosi focale e cheratinociti discheratosici (cosiddette lamelle cornoidi) [2]. Spesso la PC è considerata una precancerosi cutanea [3], poiché più volte descritta in associazione a carcinomi epiteliali, soprattutto squamocellulari [4-9] ma anche basocellulari [10]. In letteratura la PC è stata descritta nel contesto dell'immunosoppressione iatrogena, in particolare per quanto riguarda pazienti che hanno ricevuto un trapianto d'organo solido [11]. Meno comune è la PC in pazienti in regime farmacologico immunosoppressivo dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche [12, 13]. Descriviamo un paziente che si era sottoposto a trapianto di midollo osseo per leucemia mieloide acuta che ha sviluppato PC disseminata nel contesto di una malattia del trapianto contro l'ospite (*Graft Versus Host Disease*, GVHD) cutanea cronica.

Caso clinico

G.M., paziente di 16 anni, era affetto da leucemia mieloide acuta (LMA), FAB M5, cariotipo 46XY, t(9;11) (p22;23). La malattia veniva inizialmente trattata secondo lo schema GIMEMA-EORTC (Ara-C a dosi standard), con raggiungimento della remissione morfologica. In seguito il paziente ha eseguito trattamento chemioterapico di consolidamento della remissione, articolatosi secondo lo schema MEC (VP16 80 mg/m² per 5 giorni, Ara-C 1 g/m² per 5 giorni, mitoxantrone 6 g/m² per 4 giorni e rachicentesi medicata con Ara-C 70 mg i.t.), HAM (Ara-C 3 g/m² e.v. ogni 12 ore per 3 giorni, mitoxantrone 10 mg/m² per 2 giorni e rachicentesi medicata con Ara-C 70 mg i.t.), AVE (Ara-C 3 g/m² e.v. ogni 12 ore per 3 giorni, etoposide 125 mg/m² e.v. per 3 giorni e rachicentesi medicata con Ara-C 70 mg i.t.), IDA + ARA-C (Ara-C 2 g/m² ogni 12 ore per 2 giorni, idarubicina 9 mg/m² e.v. e rachicentesi medicata con Ara-C 70 mg i.t.). Durante i cicli di consolidamento venivano somministrati ciprofloxacina, cefepime, fluconazolo, aciclovir e benzatilpenicillina G (1200000 i.m.) per la profilassi delle complicanze infettive e sulfametossazolo e trimethoprim per la profilassi della polmonite da *Pneumocystis Jiroveci*.

Considerata l'indicazione ad eseguire trapianto di cellule staminali ematopoietiche, e non essendo disponibile un donatore HLA-identico in ambito familiare, è stata attivata la ricerca sui Registri nazionale ed internazionale dei donatori volontari di midollo osseo, che ha permesso di reperire un donatore sul Registro Italiano. L'infusione delle cellule staminali midollari da donatore non consanguineo, HLA-compatibile (cellularità infusa 2.5×10⁸/kg di peso del ricevente), è stata effettuata, dopo una terapia di condizionamento pre-trapianto basata sull'impiego combinato di radioterapia e chemioterapia (irradiazione totale corporea 1200 cGy totali in 6 frazioni, ciascuna di 200 cGy, thiotepa 10 mg/die in 2 somministrazioni, melphalan 140 mg/m², siero antilinfocitario 6 flaconi). La profilassi della GVHD è stata condotta con methotrexate (15 mg/m² il g +1, 10 mg/m² nei g +3, +6) e ciclosporina-A (2 mg/kg/die e.v. dal g -4 al g +29, poi 3 mg/kg/die p.o. dal g +28). Per la profilassi antifettiva sono stati somministrati ciprofloxacina, ceftizidime, fluconazolo, aciclovir. Quale profilassi della polmonite da *Pneumocystis Jiroveci* sono stati somministrati sulfametossazolo e trimethoprim.

Dieci mesi dopo il trapianto, la cute del tronco e degli arti appariva lucida, dura, anelastica, con chiazze discromiche e sclerodermiformi (Figura 1), e con limitazione di 10° all'estensione dell'avambraccio sinistro, per cui si poneva diagnosi di GVHD cronica sclerodermiforme e si aggiungevano alla terapia domiciliare (che comprendeva prednisone 7.5 mg/die a giorni alterni e 5 mg/die a giorni alterni e metotrexate 10 mg a settimana) tacrolimus 4 mg/die e terapia steroidea topica. Nei mesi successivi il quadro cutaneo andava incontro a progressivo peggioramento, con interessamento della regione lombo-sacrale. Il paziente è stato sottoposto a numerosi cicli di fotochemioterapia extracorporea, con discreto controllo del quadro cutaneo.

Dopo due anni dal trapianto, in remissione completa della LMA, in occasione di una visita dermatologica di controllo, il paziente presentava importante miglioramento della GVHD sclerodermiforme ma si osservavano chiazze eritematose di forma irregolare, a margini netti, con formazione di collaretto di desquamazione periferica a livello degli arti inferiori glutei arti superiori e, in misura minore arti inferiori e ascelle. Alcuni elementi avevano aspetto papuloso o a placca, con superficie ipercheratosica (Figura 2). Una di queste veniva asportata chirurgicamente; l'esame istologico evidenziava ipercheratosi ortocheratosica con presenza di colonne di paracheratosi (lamelle cornoidi) in corrispondenza di invaginazioni dell'epidermide (Figura 3). Sulla base dell'aspetto clinico e del quadro istologico specifico è stata posta diagnosi di PC. Le 2 lesioni di dimensioni maggiori e ipercheratosiche venivano sottoposte ad escissione chirurgica, mentre quelle più piccole e superficiali (2 in regione glutea sinistra e 2 in regione lombare destra) venivano trattate con crioterapia.

Nonostante il buon risultato clinico sulle lesioni trattate, numerose nuove lesioni rapidamente comparivano. Pertanto è stata iniziata terapia con acitretina 0.25 mg/kg/die per os. Dopo un mese di terapia persistevano alcune lesioni di PC, che venivano nuovamente trattate con crioterapia. Sulla base della buona risposta clinica, si riduceva la posologia di acitretina dapprima a 0.25 mg/kg/die a giorni alterni e dopo 3 mesi 2 volte a settimana. Il paziente è tuttora seguito presso il nostro centro dove in occasione dell'ultima visita di controllo dermatologica presentava remissione completa della GVHD cutanea e buon controllo della PC, con presenza solo di alcune minute lesioni al cavo ascellare sinistro e alla gamba destra, che sono state trattate con crioterapia.

Discussione

La PC è un raro disordine della cheratinizzazione epidermica, di cui esistono forme ereditarie ed acquisite. Tipicamente si presenta con chiazze, papule e sottili placche ad estensione centrifuga, con atrofia centrale ed orletto ipercheratosico periferico. Il segno istopatologico specifico è rappresentato dalle cosiddette lamelle cornoidi, colonne di paracheratosi che si dipartono da invaginazioni dell'epidermide. La PC è considerata una precancerosi cutanea: la prevalenza di carcinomi cutanei (squamocellulari e basocellulari) in pazienti con PC è compresa tra 6.9% e 11.6% [14]. I pazienti trapiantati sottoposti a terapia immunosoppressiva presentano un rischio di neoplasie aumentato rispetto alla popolazione generale [15]. Il carcinoma cutaneo squamocellulare è la neoplasia maligna post-trapianto più frequente nella popolazione Caucasica [16]. La comparsa di PC in soggetti immunodepressi è descritta in letteratura, in particolare in pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido, in cui la prevalenza di PC è compresa tra l'1% e l'11% (a seconda delle casistiche) [17], ma anche in pazienti in corso di chemioterapia immunosoppressiva, radioterapia [18], terapia corticosteroidica sistemica [19], ed in pazienti con infezione da HIV [20] o affetti da emopatie maligne [21]. In letteratura sono tuttavia sporadiche le descrizioni di PC in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche e ad oggi sono stati riportati poco più di 10 pazienti [12, 13, 22-27]. Spesso nei pazienti im-

munodepressi la PC si presenta con lesioni atipiche, ipercheratosiche, disseminate su tutto l'ambito cutaneo e ad evoluzione eruttiva [27-28]. Il nostro paziente presentava, insieme a lesioni cutanee di PC clinicamente tipiche ma ad evoluzione eruttiva, lesioni verrucose, ipercheratosiche e di maggiori dimensioni. Pertanto la diagnosi differenziale comprendeva anche il carcinoma squamocellulare verrucoso. L'esame istologico di queste lesioni ha permesso di confermare la diagnosi di PC. Benché la PC possa essere trattata con buoni risultati con la crioterapia, nelle forme atipiche la biopsia escissionale permette di eseguire l'esame istologico e quindi risulta l'approccio terapeutico e diagnostico di scelta, soprattutto nei pazienti trapiantati. Lesioni isolate o poco diffuse di PC possono essere trattate con laserterapia, crioterapia, peeling chimici e terapia fotodinamica. La numerosità delle lesioni rende tale approccio poco agevole. Altre opzioni terapeutiche topiche comprendono 5-fluorouracile [29], analoghi della vitamina D₃ [30], imiquimod [31] e retinoidi [32]. Nel nostro paziente, considerate la rapida insorgenza di nuove lesioni e la loro diffusione, abbiamo ritenuto opportuno associare alla terapia locale di lesioni singole la somministrazione di acitretina *per os*. L'acitretina è un derivato di sintesi dell'acido retinoico, da anni ampiamente usato in dermatologia per la terapia sistemica di diverse malattie caratterizzate da un'alterata cheratinizzazione dell'epidermide, tra cui la psoriasi, la malattia di Darier, alcune forme di ittiosi e le cheratodermie palmo-plantari. Inoltre è impiegata nella chemioprevenzione di carcinomi epiteliali cutanei in pazienti ad alto rischio. Il meccanismo di azione dell'acitretina consiste nella modulazione del differenziamento e nella regolazione del turnover dei cheratinociti epidermici. In letteratura esistono scarse descrizioni sull'uso dell'acitretina sistemica in corso di PC [33-35]. Ipotizziamo che l'acitretina possa avere un ruolo anche nella PC, come dimostrato nel caso del nostro paziente dalla regressione rapida (circa 8 settimane) delle lesioni esistenti e soprattutto dall'efficacia nel prevenire sia le recidive locali che la comparsa di nuove lesioni anche a bassissime dosi.

Tabelle e figure



Figura 1. Chiazze discromiche diffuse su cute lucida e anelastica degli arti superiori: GVHD cronica sclerodermiforme.



Figura 2. Porokeratosi: tipiche papule e sottili placche eritematose con orletto ipercheratosico.

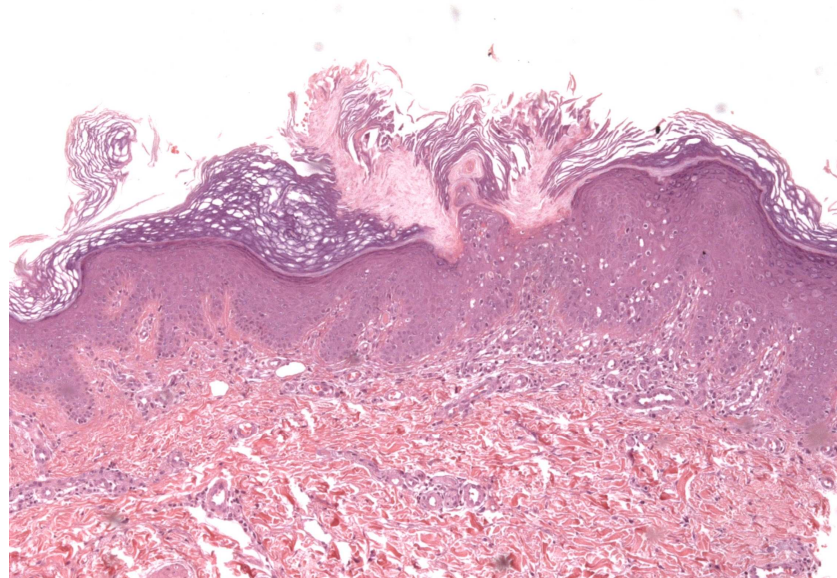


Figura 3. Biopsia di una lesione cutanea: ipercheratosi ortocheratosica con colonne di paracheratosi (lamelle cornoidi), modesta acantosi dell'epidermide e lieve infiltrato perivascolare nel derma superficiale.

Bibliografia

1. Schamroth JM, Zlotogoreski A, Gilead L. Porokeratosis of Mibelli. Overview and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 1997;77:207-213.
2. Skin Pathology. Second Edition. *Churchill Livingstone*, London 2002.
3. Otsuka F, Shima A, Ishibashi Y. Porokeratosis as a premalignant condition of the skin, cytologic demonstration of abnormal DNA ploidy in cells of the epidermis. *Cancer* 1989;63:891-896.
4. Kanitakis J, Euvrard S, Faure MC. Porokeratosis and immunosuppression. *Eur J Dermatol* 1998;8:459-465.

5. Lozinski A, Fischer B, Walter J, et al. Metastatic squamous cell carcinoma in linear porokeratosis of Mibelli. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:448-451.
6. Chernosky M, Rapini R. Squamous cell carcinoma of lesions of disseminated superficial actinic porokeratosis. *Arch Dermatol* 1986;122:853-855.
7. Oberste-Lehn H, Moll B. Porokeratosis Mibelli und stachelzellcarcinom. *Hautarzt* 1968;19:399-403.
8. Schrum JR, Cooper PH, Greer KE, et al. Squamous cell carcinoma in disseminate superficial actinic porokeratosis. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:58-62.
9. Sasson M, Krain A. Porokeratosis and cutaneous malignancy. A review. *Dermatol Surg* 1996;22:339-342.
10. Goerttler EA, Jung EG. Porokeratosis of Mibelli and skin carcinoma: a critical review. *Humangenetik* 1975;26:291-296.
11. Herrans P, Pizarro A, De Lucas R, et al. High incidence of porokeratosis in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1997;136:176-179.
12. Rio B, Magana C, Le Tourneau A, et al. Disseminated superficial porokeratosis after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:77-79.
13. Alexis AF, Busam K, Myskowski PL. Porokeratosis of Mibelli following bone marrow transplantation. *Int J Dermatol* 2006;45:361-365.
14. Maubec E, Duvillard P, Margulis A, et al. Common skin cancers in porokeratosis. *Br J Dermatol* 2005;152:1360-1398.
15. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-1691.
16. Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, et al. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;25(1 Pt 2):1383-1384.
17. Alexis AF, Busam K, Myskowski PL. Porokeratosis of Mibelli following bone marrow transplantation. *Int J Dermatol* 2006;45:361-365.
18. Halper S, Medinica M. Porokeratosis in a patient treated with total body electron beam radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:754-755.
19. Feverman E, Sanbank M. Disseminated superficial porokeratosis in a patient with pemphigus vulgaris treated with steroids. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1974;48:59-61.
20. Rodriguez E, Jacobowicz S, Chinchilla D, et al. Porokeratosis of Mibelli and HIV infection. *Int J Dermatol* 1996;35:402-404.
21. Luelmo-Aguilar J, Gonzalez-Castro U, Mieras-Barcelo C, et al. Disseminated porokeratosis and myelodysplastic syndrome. *Dermatology* 1992;184:289.
22. Lederman JS, Sober AJ, Lederman GS. Immunosuppression: a cause of porokeratosis? *J Am Acad Dermatol* 1985;13:75-79.
23. Gilead L, Guberman D, Zlotogorski A, et al. Immunosuppression-induced porokeratosis of Mibelli: complete regression of lesions upon cessation of immunosuppressive therapy. *Eur J Acad Dermatol Venereol* 1995;5:170-172.
24. Raychauduri SP, Smoller BR. Porokeratosis in immunosuppressed and nonimmunosuppressed patients. *Int J Dermatol* 1992;31:781-782.
25. Ghigliotti G, Nigro A, Gambini C, et al. Mibelli's porokeratosis after bone marrow transplantation. *Ann Dermatol Venereol* 1992;119:968-970.
26. Fields LL, White CR Jr, Maziarz RT. Rapid development of disseminated superficial porokeratosis after transplant induction therapy. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:993-995.
27. Cha SH, Park HJ, Lee JY, et al. Atypical porokeratosis developing following bone marrow transplantation in a patient with myelodysplastic syndrome. *Ann Dermatol* 2010;22:206-208.
28. Levin RM, Heymann WR. Superficial disseminate porokeratosis in a patient with myelodysplastic syndrome. *Int J Dermatol* 1999;38:138-139.
29. McDonald SG, Peterka ES. Porokeratosis (Mibelli): treatment with topical 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:107-110.
30. Harrison PV, Stollery N. Disseminated superficial actinic porokeratosis responding to calcipotriol. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:95.
31. Harrison S, Sinclair R. Porokeratosis of Mibelli: successful treatment with topical 5% imiquimod cream. *Australas J Dermatol* 2003;44:281-283.
32. Jain S. Successful treatment of porokeratosis of Mibelli with imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:302-303.
33. Goldman GD, Milstone LM. Generalized linear porokeratosis treated with etretinate. *Arch Dermatol* 1995;131:496-497.
34. Hong JB, Hsiao CH, Chu CY. Systematized linear porokeratosis: a rare variant of diffuse porokeratosis with good response to systemic acitretin. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:713-715.
35. McCallister RE, Estes SA, Yarbrough CL. Porokeratosis plantaris, Palmaris et disseminata: report of a case and treatment with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:598-603.