

Poroceratose superficial disseminada num doente com colangiocarcinoma: manifestação paraneoplásica?*

Disseminated superficial porokeratosis in a patient with cholangiocarcinoma: a paraneoplastic manifestation?

Tiago Torres¹
Manuela Selores³

Glória Cunha Velho²

Resumo: As poroceratoses compreendem um grupo de doenças da queratinização epidérmica, hereditárias ou adquiridas, caracterizadas histologicamente pela presença de lamela cornoide. A variante clínica designada por poroceratose superficial disseminada tem sido descrita na literatura, associada a estados de imunossupressão, como transplantação de órgãos, terapêuticas imunossupressoras e infecções. A sua associação a neoplasias sólidas foi raramente descrita na literatura, estando publicados apenas 5 casos. Descrevemos o caso clínico de um paciente que desenvolveu, subitamente, lesões de poroceratose superficial disseminada, concomitantemente ao diagnóstico de um colangiocarcinoma.
Palavras-chave: Colangiocarcinoma, Genes p53; Poroceratose

Abstract: Porokeratosis refers to a group of hereditary or acquired disorders of epidermal keratinization and is characterized histologically by the presence of a cornoid lamella. The clinical variant referred to as disseminated superficial porokeratosis has been described in the literature in association with immunosuppressive conditions that include organ transplant, infections and immunosuppressive treatments. The association of disseminated superficial porokeratosis with solid organ malignancies has seldom been described, only 5 such cases having been published. The present report refers to a patient with lesions of disseminated superficial porokeratosis of sudden onset shortly before diagnosis of a cholangiocarcinoma.
Keywords: Cholangiocarcinoma; Genes p53; Porokeratosis

INTRODUÇÃO

As poroceratoses constituem um grupo de doenças, hereditárias ou adquiridas, caracterizadas por alteração da queratinização epidérmica. Manifestam-se clinicamente por lesões anulares de bordo hiperqueratósico e centro atrófico e histologicamente pela presença de lamela cornoide.

Foram reconhecidas seis variantes clínicas¹: 1) poroceratose de Mibelli; 2) poroceratose superficial disseminada; 3) poroceratose actínica superficial disseminada; 4) poroceratose palmo-plantar disseminada; 5) poroceratose linear e 6) poroceratose punctata.

A poroceratose superficial disseminada (PSD) tem sido descrita em associação com estados de imunossupressão, como transplantes de órgãos, terapêuticas imunossupressoras, infecções e neoplasias hematopoiéticas.^{2,3} No entanto, a sua associação a neoplasias sólidas é rara estando descritos na literatura apenas 5 casos.^{4,6}

É descrito o caso clínico de um doente que desenvolveu, subitamente, lesões de poroceratose superficial disseminada, quando do diagnóstico de colangiocarcinoma e considerada a hipótese de se tratar de uma manifestação paraneoplásica.

Recebido em 03.03.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 03.03.2009.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António - Porto, Portugal.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest*: None

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding*: None

¹ Interno de Dermatovenereologia; Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António - Porto, Portugal.

² Professora associada da disciplina de Dermatologia na Faculdade de Biomédicas da Universidade do Porto; Assistente hospitalar; Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António - Porto, Portugal.

³ Professora-regente da disciplina de Dermatologia na Faculdade de Biomédicas da Universidade do Porto; Director de Serviço; Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António - Porto, Portugal.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino de 80 anos, com história de cardiopatia isquêmica e hipertensão essencial, internado por colangiocarcinoma em estadio avançado, de diagnóstico recente, cerca de 2 semanas, altura em que desenvolveu dor abdominal e icterícia.

Durante a hospitalização, foi referenciado ao Serviço de Dermatologia para avaliação de lesões cutâneas, ligeiramente pruriginosas, distribuídas por todo o tegumento cutâneo, que haviam surgido de forma súbita e disseminada, cerca de 1 mês antes do aparecimento dos sinais e sintomas relacionados com a neoplasia.

Ao exame físico, observavam-se múltiplas pápulas e placas eritemato-acastanhadas, redondas, bem delimitadas, de bordo ligeiramente elevado e hiperqueratósico, de centro atrófico, envolvendo áreas foto-expostas e não foto-expostas (Figura 1).

O exame histopatológico do bordo queratósico da lesão demonstrou a presença de lamela corneíde e queratinócitos disqueratósicos, compatível com o diagnóstico de poroceratose (Figura 2).

Graças ao estágio avançado da neoplasia, foi realizado apenas tratamento paliativo, com drenagem biliar transhepática percutânea, tendo-se observado progressão da dermatose até o doente falecer, passados 2 meses.

DISCUSSÃO

Acredita-se que o desenvolvimento de lesões de poroceratose dependa da interação de factores genéticos e exógenos, resultando na expansão periférica de um clone mutante de queratinócitos.

A poroceratose superficial disseminada tem sido descrita associada a estados de imunossupressão,

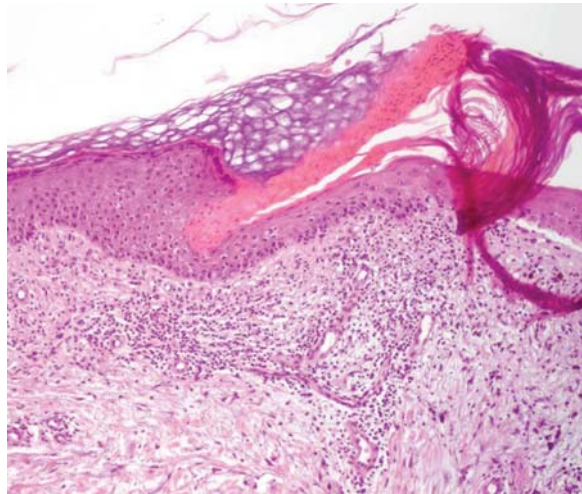


FIGURA 2: Exame histopatológico (H&E-10x) - lamela corneíde e queratinócitos disqueratósicos

como transplantes de órgãos, terapêuticas com imunossupressores, infecções e neoplasias hematopoiéticas^{2,3} que funcionariam como factores desencadeantes em doentes geneticamente susceptíveis.

O aparecimento súbito de lesões de PSD, durante o desenvolvimento de neoplasias sólidas é raro, estando publicados 3 casos, em doentes com carcinoma hepatocelular,⁴ um com colangiocarcinoma⁵ e outro com adenocarcinoma ovárico.⁶ Neste último caso, observou-se um curso paralelo com a neoplasia, com resolução das lesões cutâneas com o tratamento cirúrgico da neoplasia subjacente, enquanto, nos outros casos, observou-se progressão da dermatose com a evolução da neoplasia.

O gene p53, e sobretudo a sua sobre-expressão, tem sido implicado na patogénese de várias neoplasias sólidas.^{7,8} Estudos recentes revelam a importância deste gene na oncogénese do carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma e adenocarcinoma ovárico.⁹⁻¹¹ Foi, ainda, demonstrada a sobre-expressão do gene p53 nos queratinócitos sub e adjacentes à lamela corneíde de lesões de poroceratose, resultando numa apoptose precoce e anormal, diferenciação destas células, sugerindo a sua implicação na patogénese destas lesões.¹²⁻¹⁴

Assim, acredita-se que alterações imunológicas e de citotoxicidade, induzidas pelo tumor, afetem a biologia dos queratinócitos, promovendo o desenvolvimento e proliferação de um clone mutante, originando lesões de poroceratose, em doentes geneticamente susceptíveis.

A aparente relação temporal entre o aparecimento das lesões de PSD e o desenvolvimento do colangiocarcinoma, observada neste caso clínico, o

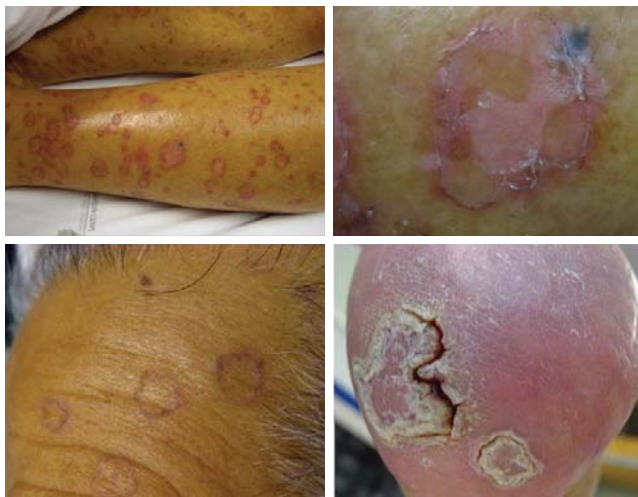


FIGURA 1: Lesões de poroceratose superficial disseminada

conhecido papel do gene p53 (especialmente a sua sobre-expressão), na onco e patogênese do colangiocarcinoma e a demonstração da sobre-expressão do gene p53 em queratinócitos de lesões de poroceratose, além da ausência de outros fatores desencadeantes, sugerem uma natureza paraneoplásica desta doença cutânea.

Desta forma, os autores sugerem que num doente com PSD, de aparecimento súbito, e na ausência de outro fator desencadeante, suspeitar-se-á de uma neoplasia sólida subjacente, nomeadamente, neoplasias em que o gene p53 seja importante na sua patogênese. □

REFERÊNCIAS

- O'Regan GM, Irvine AD. Porokeratosis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 442-6.
- Bencini PL, Tarantino A, Grimalt R, Ponticelli C, Caputo R. Porokeratosis and immunosuppression. *Br J Dermatol.* 1995;132:74-8.
- Kanitakis J, Euvrard S, Faure M, Claudy A. Porokeratosis and immunosuppression. *Eur J Dermatol.* 1998;8:459-65.
- Kono T, Kobayashi H, Ishii M, Nishiguchi S, Taniguchi S. Synchronous development of disseminated superficial porokeratosis and hepatitis C-virus related hepatocellular carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:966-8.
- Lee HW, Oh SH, Choi JC, Chang SE, Lee MW, Choi JH, et al. Disseminated superficial porokeratosis in a patient with cholangiocarcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:856-8.
- Cannavó SP, Borgia F, Adamo B, Guarneri B. Simultaneous development and parallel course of disseminated superficial porokeratosis and ovarian cancer: Coincidental association or true paraneoplastic syndrome? *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:657-60.
- Diez M, Medrano MJ, Gutierrez A, Lopez A, Mugerza JM, Hernandez P, et al. P53 protein expression in gastric adenocarcinoma. Negative predictor of survival after postoperative adjuvant chemotherapy. *Anticancer Res.* 2000;20:3929-33.
- de Roos MA, de Bock GH, de Vries J, van der Vegt B, Wesseling J. P53 overexpression is a predictor of local recurrence after treatment for both in situ and invasive ductal carcinoma of breast. *J Surg Res.* 2007;140:109-14.
- Lu W, Lo SY, Chen M, Wu K, Fung YK, Ou JH. Activation of p53 tumor suppressor by hepatitis C virus core protein. *Virology.* 1999;264:134-41.
- Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma, recent progress, part 2: molecular pathology and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:1056-63.
- Lancaster JM, Dressman HK, Clarkes JP, Sayer RA, Martino MA, Cragun JM, et al. Identification of genes associated with ovarian cancer metastasis using microarray expression analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:1733-45.
- Magee JW, McCalmont TH, LeBoit PE. Overexpression of p53 tumor suppressor protein in porokeratosis. *Arch Dermatol.* 1994;130:187-90.
- Arranz-Salas I, Sanz-Trelles A, Ojeda DB. p53 alterations in porokeratosis. *J Cutan Pathol.* 2003;30:455-8.
- Shen CS, Tabata K, Matsuki M, Goto T, Yokochi T, Yamanishi K. Premature apoptosis of keratinocytes and the dysregulation of keratinization in porokeratosis. *Br J Dermatol.* 2002;147:498-502.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Tiago Torres

Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do

Porto - Hospital de Santo António, EPE

Edifício das consultas externas, Ex CICAP,

Rua: D. Manuel II. 4100, Porto - Portugal.

Tel.fax: - 22 6097429 - 22 6097429

E-mail: tiagotorres2002@botmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Torres T, Velho GC, Selores M. Poroceratose superficial disseminada num doente com colangiocarcinoma: manifestação paraneoplásica? *An Bras Dermatol.* 2010;85(2):229-31.