

(50)

# Nabłoniak wapniejący Malherbe'a (*pilomatrixoma*)

## *Malherbe's calcifying epithelioma (pilomatrixoma)*

Ewa Czerniawska, Arkadiusz Pogrzebielski, Bożena Romanowska-Dixon

Z Katedry i Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

<b>Streszczenie:</b>	Nabłoniak wapniejący Malherbe'a ( <i>pilomatrixoma</i> ) to rzadki, łagodny guz macierzy włosa. Cel: celem pracy jest przedstawienie klinicznej zmienności nabłoniaka, obrazu patomorfologicznego guza oraz poglądów na jego patogenezę. Wyniki: nabłoniak wapniejący Malherbe'a przyjmuje bardzo różnorodne formy, niejednokrotnie nietypowe, podobne do innych, częstszych zmian. Ze względu na ten fakt oraz rzadkość występowania bywa on pomijany w rozważaniach diagnostycznych, bądź mylony z częściej występującymi guzami. Analiza genetyczna na obecnym etapie rozwoju pozwoliła na ustalenie prawdopodobnej zależności przyczynowo-skutkowej między mutacją genu kodującego beta-kateninę a rozwojem <i>pilomatrixoma</i> . Wyjątkowo rzadko nabłoniak może ulegać złośliwej przemianie w <i>pilomatrix carcinoma</i> . Wnioski: niezawodnym kryterium rozpoznania pozostaje ocena patomorfologiczna, która pomimo zwodniczego czasem wyglądu makroskopowego guza pozwala na ustalenie prawidłowego rozpoznania.
<b>Słowa kluczowe:</b>	nabłoniak wapniejący Malherbe'a, <i>pilomatrixoma</i> , guzy powiek, guzy okołoooczodołowe.
<b>Summary:</b>	Malherbe's calcifying epithelioma ( <i>pilomatrixoma</i> ) – is a rare, benign tumor of hair matrix. Purpose: Of this study is to present the clinical variability of epithelioma, pathomorphological appearance of the tumor and the views on its pathogenesis. Results: Malherbe's calcifying epithelioma has a very different, sometimes unusual appearance, similar to other, more frequent lesions. Due to this fact and the rarity of the tumor it is sometimes overlooked in diagnostic considerations, or confused with more common tumors. Genetic analysis at this stage, allows to establish a probable causal relationship between mutations in the beta-catenins coding gene and development of <i>pilomatrixoma</i> . Extremely rare epithelioma may undergo transformation into <i>pilomatrix carcinoma</i> . Conclusions: The only reliable criterion of diagnosis remains pathological evaluation which despite the deceptive macroscopic appearance of the tumor provides correct diagnosis.
<b>Key words:</b>	Malherbe's calcifying epithelioma, <i>pilomatrixoma</i> , eyelid tumors, periorbital tumors.

Nabłoniak wapniejący Malherbe'a to rzadki, łagodny guz pochodzenia ektodermalnego, wywodzi się z komórek rozrodczych zewnętrznej pochewki korzenia mieszka włosowego. Jako pierwszy opisali go Malherbe i Chenantais w 1880 r. W 1920 r. Debreuilh i Cazenove opisali histopatologiczny obraz guza. Natomiast nazwę *pilomatrixoma* (*pilus* – włos, *matrix* – macierz) – guz macierzy włosa – wprowadzili w 1961 r. Forbis i Helwig (1-17).

Nabłoniak jest zwykle problemem dzieci i młodych dorosłych. Stanowi około 75% wszystkich nowotworów wywodzących się z przydatków skóry u osób w I i II dekadach życia (60% wszystkich przypadków nabłoniaka). Wiele publikacji donosi jednak o istnieniu także drugiego szczytu zachorowań u osób w wieku 50-65 lat (1-7).

Według przeważającej liczby opracowań częstość występowania *pilomatrixoma* jest większa u płci żeńskiej (2: 1 – kobiety: mężczyźni) (1-4), chociaż spotyka się również doniesienia o innej predylekcji. W analizie Lana i wsp., którzy zbadali 179-osobową grupę pacjentów z *pilomatrixoma* głowy i szyi, stwierdzono, że stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 0,97: 1 (9). Kwestia rasy

nie jest na dzisiaj jednoznacznie określona. Jednak większość opisywanych przypadków dotyczy pacjentów rasy białej.

Około 50% nabłoniaków rozwija się w skórze głowy. Z tego na okolicę okołoooczodołową przypada 1/3 guzów. W tej lokalizacji *pilomatrixoma* znamienne częściej zajmuje górną powiekę i brew. W obrębie kończyn górnych rozwija się około 35% guzów, szyi – 9% guzów, klatki piersiowej i kończyn dolnych po 4% guzów (1,4).

Najczęściej nabłoniak przyjmuje postać pojedynczego, niebolesnego, dobrze ograniczonego, twardego, ruchomego względem podłoża, pokrytego niezmienioną skórą guzka. Jego rozmiary wynoszą zwykle 0,5-3,0 cm. Guz rośnie powoli, przyjmując średnicę 3 cm, po czym twardnieje. Zdarzają się mnogie guzy. Są rzadkością (3,5-6%). Współwystępują niekiedy z zespołami takimi jak: Turnera, Gardnera, Rubinsteina-Taybiego oraz z dystrofią miotoniczną, trisomią IX, sarkoidozą i objawem Raynauda (1-8,11).

Bywa, że *pilomatrixoma* wzrasta w formie czerwonopurpurowego lub sinego guzka. Wiąże się to z powstaniem krwiaka w jego

obrębie. Czasem udaje się wyczuć pod skórą kanciaste nierówności. Odpowiadają za nie kalkyfikacje obecne w strukturze nabłonika. Zdarza się również zapalne nacieczenie i owrzodzenie w rzucie zmiany. Niejednokrotnie wskutek perforacji masy guza *pilomatrixoma* wydostają się na powierzchnię skóry. Opisywano także szybko rosnące zmiany, guzy uszypułowane, olbrzymie i o nietypowej lokalizacji. Zaskakującą ciekawostką jest nabłoniak wapniejący Malherbe'a rozwijający się na powierzchni gałki ocznej z ektopowych mieszków włosowych. Chociaż guz nie jest dziedziczny, to zdarzają się przypadki jego rodzinnego występowania (7,10-15).

*Pilomatrixoma* cechuje kliniczna zmienność, co w połączeniu z rzadkością występowania guza skutkuje częstymi błędami w rozpoznaniach przedoperacyjnych w przypadku tego nowotworu – 28,9-82% (według różnych doniesień) trafnych rozpoznań (1,2,5,9). Najczęściej nabłoniak wapniejący Malherbe'a jest mylony z cystą dermoidalną, cystą gruczołów łojowych i kaszakiem. W diagnostyce różnicowej należy brać również pod uwagę ropień, naczyniaka, ziarniniaka, gradówkę, raka, rogowiaka, krwinka czy zwapniałe węzły chłonne (1,2,4-7).

Jego zróżnicowany kliniczny wygląd idzie w parze z histologiczną wielopostaciowością. Patomorfologiczny obraz zależy od stadium rozwoju guza, chociaż występują pewne charakterystyczne elementy.

Zwykle nabłoniak rozwija się w głębszych warstwach skóry i w tkance podskórnej. Obrzeże guza stanowi włóknista torebka, która otacza nieregularne gniazda komórek nabłonkowych osadzone w komórkowej macierzy. W utkaniu obecne są 3 typy komórek: bazaloidalne (w obwodowej części gniazda), „komórki cienie” (znajdujące się w centrum) i komórki pośrednie tworzące warstwę między nimi. Uważa się, że „komórki cienie” powstają w wyniku apoptozy komórek bazaloidalnych przez stadium komórek pośrednich.

Charakterystyka typowych elementów obrazu histologicznego (w klasycznym barwieniu hematoksyliną – eozyną):

- komórki bazaloidalne – ciemno barwiące się komórki z silnie zasadochłonnymi, drobnymi, kulistymi lub owalnymi jądrami przypominającymi jądra komórek macierzy włosa, ze skąpą, niewyraźnie odgranieczoną cytoplazmą i dużą aktywnością mitotyczną; komórki te mogą ulegać dwukierunkowej przemianie – w komórki przejściowe lub w ciała apoptotyczne;
- „komórki cienie” („ghost cells”) – charakterystyczne dla *pilomatrixoma*, z kwasochłonną cytoplazmą i niebarwiącym się wskutek utraty kwasów nukleinowych jądrem; w starszych guzach bywa, że są jedynym elementem nabłonkowym, który pozwala na ustalenie rozpoznania;
- komórki przejściowe – pośrednie stadium w procesie powstawania „komórek cieni”.

Kliniczno-histologiczny podział nabłoniaka wapniejącego Malherbe'a wg Kaddu (7,16) obejmuje:

- postać wczesną – mała, torbielowata zmiana wysłana przez komórki kolczyste lub bazaloidalne, zawierająca włókna keratynowe i uszkodzoną macierz włosa zbudowaną z „komórek cieni”;
- postać w pełni rozwiniętą – duży nowotwór wysłany przez nabłonek bazaloidalny na obwodzie, w środku zawierający zbite, rogowaciejące masy z „ghost cells”;
- postać wczesną ustępującą – bez wyraźnej wyściółki nabłonkowej, ale z polami komórek bazaloidalnych na obwo-

dzie i różowawą macierzą z komórkami „cieniami” w centrum, które są przemieszane z ziarniną zapalną zawierającą wielojądrowe komórki olbrzymie;

- postać późną, ustępującą – bez elementów nabłonkowych; zawiera ona nieregularne fragmenty uszkodzonej macierzy włosa oraz zwapniałe „komórki cienie” zatopione w desmoplastycznym podścielisku bez odczynu zapalnego lub z nieznacznym odczynem zapalnym.

Często w obrazie histologicznym można obserwować reakcję typu „dookoła ciała obcego”, z obecnością komórek wielojądrowych. Zazwyczaj występują kalkyfikacje (głównie w strefie zawierającej „komórki cienie”). Czasem na obszarze zgrupowania komórek bazaloidalnych można napotkać rogowacenie. Zdarzają się przypadki metaplastyki kostnej (15-20 %). W niektórych guzach stwierdzono również melaninę (3,4,7,8,16,17).

Chociaż nabłoniak Malherbe'a jest guzem łagodnym, to bardzo rzadko zdarzają się przypadki jego złośliwej transformacji w *pilomatrix carcinoma*. Po raz pierwszy agresywną postać *pilomatrixoma* opisał klinicznie w 1927 r. Gromiko (18). Zwykle nowotwór ten występuje u pacjentów w średnim wieku i starszych. Klasycznie jest guzkiem szybko rosnącym, słabo odgranieczonym, bolesnym, czasem swędzącym, krwawiącym, ulega owrzodzeniu częściej niż jego łagodny odpowiednik. W 1980 r. Lopansri i Mihm jako pierwsi określili histologiczne cechy *pilomatrix carcinoma* (18). W jego obrazie oprócz elementów typowych dla nabłoniaka dodatkowo pojawiają się komórki anaplastyczne. Aktywność mitotyczna (z atypowymi mitozami) jest znacznie większa. Widoczne są martwica w centrum guza i naciekanie naczyń oraz sąsiadujących tkanek. *Pilomatrix carcinoma* może powstać nie tylko w wyniku transformacji łagodnej zmiany, ale również może się rozwinąć *de novo* na podłożu prawidłowej tkanki.

Leczeniem z wyboru, podobnie jak w przypadku *pilomatrixoma*, jest radykalne, chirurgiczne wycięcie guza z marginesem zdrowych tkanek. Jednak w przeciwieństwie do nabłoniaka złośliwa forma wykazuje dużą tendencję do nawrotów po leczeniu operacyjnym. W literaturze opisywano przypadki bardzo agresywnego wzrostu *pilomatrix carcinoma* z naciekaniami sąsiadujących tkanek, nawrotami i licznymi przerzutami, pomimo intensywnego leczenia kończyły się one zgonem chorych. Odnotowano przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, mózgu, wątroby, kości, trzustki, nadnerczy, jelit, żołądka, skóry. Stosowano z różnym skutkiem skojarzone leczenie chirurgiczne, radio- i chemioterapię (18-21).

### Patogeneza

W patogenezie nabłoniaka rozważano udział różnych czynników, które mogą powodować transformację nowotworową prawidłowych komórek pochewki korzenia włosa. Między innymi brano pod uwagę nanobakterie – drobnoustroje związane z rozwojem miażdżycy i kamicy nerkowej, przyczyniające się do wytrącania soli wapnia (w 75% nabłoniaków stwierdza się obecność zwapnień). Nie znaleziono jednak potwierdzenia tej teorii (22). Obecnie autorzy wielu wielośrodkowych opracowań naukowych podkreślają znaczenie zlokalizowanej na obszarze eksonu 3. mutacji genu *CTNNB1* kodującego beta-kateninę. Według różnych doniesień 61-100% przypadków *pilomatrixoma* wykazuje ten typ mutacji, chociaż jej rola na dzisiaj jest nieja-

sna (23-25). Beta-katenina jest białkiem o ciężarze 92 kD, które stanowi strukturalny komponent międzykomórkowych połączeń w prawie wszystkich tkankach. Odgrywa ona kluczową rolę w regulacji prawidłowego wzrastania komórki oraz jej funkcjonowania. Nieprawidłowości beta-kateniny są znamienne również dla innych nowotworów takich jak czerniak czy rak jelita. Istnieją także doniesienia o słabej korelacji mutacji tego genu z *pilomatrixoma*. Jednak ich autorzy nie wykluczają roli beta-kateniny w patogenezie nabłoniaka, a raczej sugerują istnienie nieprawidłowości na innym obszarze niż ekson 3. (25).

Temat pracy jest z pewnością najbliższy okuliście-onkologowi, chociaż również w praktyce onkologicznej chorzy z nabłoniakiem Malherbe'a stanowią mały odsetek. Ze względu na rzadkość występowania guz ten bywa pomijany w rozważaniach diagnostycznych. Jego kliniczna wielopostaciowość zwiódła niejednego wytrawnego okulistę, czego dowodem są znaczące rozbieżności między klinicznymi a patomorfologicznymi rozpoznaniem w przypadku *pilomatrixoma*. Jedynym pewnym i niezawodnym kryterium diagnostycznym pozostaje ocena patomorfologiczna.

#### Piśmiennictwo:

- Cigliano B, Baltogiannis N, De Marco M, Faviou E, Sethimi A, Tilemis S, Soutis M, Papandreu E, D'Agostino S, Fabbro MA: *Pilomatrixoma in childhood: a retrospective study from three European pediatric centres*. Eur J Pediatr 2005, 164(11), 673-677.
- Pirouzmanesh A, Reinisch JF, Gonzalez-Gomez I, Smith EM, Meera JG: *Pilomatrixoma: a review of 346 cases*. Plast Reconstr Surg 2003, 112(7), 1784-1789.
- Albert DM, Jakobiec FA: *Pilomatrixoma*. [w] *Principles and Practice of Ophthalmology* 2008, (3), 3357, 3358, 3745.
- Shields JA, Shields CL: *Eyelid, conjunctival, and orbital tumors: an atlas and textbook*. Lippincott Williams & Wilkins 2008, 86-89.
- Levy J, Ilsar M, Deckel J, Maly A, Anteby LM, Pe'er J: *Eyelid pilomatrixoma: a description of 16 cases and a review of the literature*. Surv Ophthalmol 2008, 53(5), 526-535.
- Seitz B, Holbach LM, Naumann GO: *Pilomatrixoma of the eyelids – clinical differential diagnosis and follow up of 17 patients*. Ophthalmologie 1993, 90(6), 746-749.
- Wejman J, Szczyński A, Kozicki I: *Przypadek rodzinnego występowania nabłoniaka wapniejącego Malherbe'a (pilomatrixoma)*. Wiadomości Lekarskie 2007, (1-2), 95-97.
- Karine T, Cypel S, Vijayasekaran V, Somers GR, Zucker RM: *Pilomatrixoma experience of the Hospital for Sick Children*. Can J Plast Surg 2007, 15(3), 159-161.
- Lan MY, Lan MC, Ho CY, Li WY, Lin CZ: *Pilomatrixoma of the head and neck: a retrospective review of 179 cases*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003, 129(12), 1327-1330.
- Izquierdo-Rodriguez C, Mencia-Gutierrez E, Gutierrez-Diaz E, Suarez-Gauthier A: *An unusual presentation of a pilomatrixoma in the eyelid*. Arch Soc Esp Oftalmol 2006, 81, 483-486.
- Bengtzen AR, Grossniklaus HE, Bernardino CR: *Multiple pilomatrixoma in Turner syndrome*. Ophthal Plast Reconstr Surg 2009, 25(3), 229-230.
- Rizvi SA, Naim M, Alam MS: *A giant upper eyelid ossifying pilomatrixoma*. Indian Ophthalmol 2008, 56(6), 509-511.
- Nitsuma K, Kuwahara M, Yurugi S, Lioka H: *Perforating pilomatrixoma on the upper eyelid*. J Craniofac Surg 2006, 17(2), 372-373.
- De Azevedo ML, Milani JA, de Souza EC, Nemer RS: *Pilomatrixoma. An unusual case with secondary corneal ulcer*. Arch Ophthalmol 1985, 103(4), 553-554.
- Huerva V, Sanchez MC, Asenjo J: *Large, rapidly growing pilomatrixoma of the upper eyelid*. Ophthal Plast Reconstr Surg 2006, 22(5), 401-403.
- Kothari PR, Kumak T, Jiwane A, Poul S, Kothari N: *Pilomatrixoma*. J Indian Assoc Pediatr Surg 2002, 7, 80-82.
- Herwig MC, Vogel A, Holz FG, Loffler KU: *Pilomatrixoma of the ocular adnexae: clinical and histologic analysis (13 cases)*. Klin Monbl Augenheilkd 2009, 226(5), 404-408.
- Aherne NJ, Fitzpatrick DA, Gibbons D, Armstrong JG: *Pilomatrix carcinoma presenting as an extra axial mass clinicopathological features*. Diagn Pathol 2008, 3, 47.
- Bremnes RM, Kvamme JM, Stolberg H, Jacobsen EA: *Pilomatrix carcinoma with multiple metastases: report of a case and review of the literature*. Eur J Cancer 1999, 35(3), 433-437.
- Tawfiq N, Lakhrib N, Mharech A, Benchakroun N, Benider A, Benkirane A, Zamiati S, Mansouri J, Raubal M, Kadiri Fatmi ME, Elbenna N, Abdelnafi A: *Malignant pilomatrixoma of head and neck. A case report*. Cancer Radioth 2010, 14(3), 198-201.
- Autelitano L, Biglioli F, Migliori G, Colletti G: *Pilomatrix carcinoma with visceral metastases, case report and review of the literature*. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009, 62(12), 574-577.
- Morgan MB: *Nanobacteria and calcinosis cutis*. J Cutan Pathol 2002, 29(3), 173-175.
- Kajino J, Yamaguchi A, Hashimoto N, Matsuura A, Sato N, Kikuchi K: *Beta-catenin gene mutation in human hair follicle-related tumors*. Pathol Int 2001, 51(7), 543-548.
- Xia J, Urabe K, Moroi Y, Koga T, Duan H, Li J, Furue M: *Beta-catenin mutation and its nuclear localization are confirmed to be frequent causes of Wnt signaling pathway activation in pilomatrixomas*. J Dermatol Sci 2006, 4(1), 67-75.
- HA SJ, Kim JS, Seo EJ, Lee KH, Lee HJ, Kim JW: *Low frequency of beta-catenin gene mutations in pilomatrixoma*. Acta Derm Venereol 2002, 82(6), 428-431.

Praca wpłynęła do Redakcji 13.10.2010 r. (1258)

Zakwalifikowano do druku 14.07.2011 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
 dr n. med. Arkadiusz Pogrzebielski  
 Katedra i Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej  
 Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum  
 ul. Kopernika 38  
 31-501 Kraków  
 e-mail: arkadiusz.pogrzebielski@gmail.com