



## **Sclerosi sistemica e micosi fungoide: associazione casuale o possibile legame patogenetico? Descrizione di un caso**

Chiara Giorgini, Pierluigi Cornaggia, Maddalena Cespa, Giovanni Borroni

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia,  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Sclerosi sistemica e micosi fungoide: associazione casuale o possibile legame patogenetico? Descrizione di un caso***

La sclerosi sistemica (SS) è una collagenopatia autoimmune cronica, caratterizzata da sclerosi cutanea e coinvolgimento sistemico multiorgano. Si tratta di una patologia rara, con una prevalenza stimata di 1-2 casi ogni 10,000 abitanti. La patogenesi di tale malattia rimane ad oggi incerta, benchè siano stati individuati alcuni meccanismi patogenetici fondamentali, tra questi l'alterazione della risposta immunitaria mediata dai linfociti T e B. Recenti studi indicano come tale alterazione immunitaria possa avere un ruolo chiave nello sviluppo di neoplasie associate alla sclerosi sistemica, in particolare lo sviluppo di malattie linfoproliferive [1-5]. Attualmente i dati sul legame tra la SS e i linfomi sono ancora controversi. Alcuni autori hanno osservato un aumento dei linfomi non Hodgkin (LNH), soprattutto della linea B, in pazienti affetti da SS, soprattutto nel primo anno dall'esordio della malattia, al contrario di altri studi, in cui tale incremento non è stato rilevato [2-3]. Riportiamo qui un caso di micosi fungoide, linfoma T a primitività cutanea, esordito in una paziente di 58 anni affetta da sclerosi sistemica, ed ipotizziamo una possibile relazione eziopatogenetica.

### ***Systemic sclerosis and mycosis fungoides: coincidental association or possible pathological linkage? A case report***

Systemic sclerosis is a chronic autoimmune disorder characterized by cutaneous sclerosis and multiorgan involvement. The disease is a rare condition, with an estimated prevalence of 1-2 per 10,000. Although the fact that its pathogenesis is still unclear, the major pathogenetic moments have been described, for example the alteration of T and B lymphocytes-mediated immune response. Several studies underline how the lymphocytes alteration could play an important role in the development of malignancies associated with systemic sclerosis, most of all in the lymphoproliferative disease [1-5]. Up to now data about this association are still discussed: some authors described an increase of non Hodgkin lymphomas (NHL), in particular B-cell lymphomas, during the first year after the onset of systemic sclerosis, while others failed to report on this topic [2-3]. We describe a case of mycosis fungoides, the most common cutaneous T-cell lymphoma, arisen in a 58 years old patient affected by systemic sclerosis and we speculate a possible pathogenetic association.

---

## Introduzione

La sclerosi sistemica è una collagenopatia autoimmune cronica, caratterizzata da sclerosi cutanea e coinvolgimento sistemico multiorgano. Si tratta di una patologia rara, con una prevalenza stimata di 1-2 casi ogni 10,000 abitanti nella popolazione generale. La patogenesi di tale malattia rimane ad oggi incerta, benchè siano stati individuati tre meccanismi principali alla base della presentazione clinica: l'alterazione della risposta immunitaria mediata dai linfociti T e B, la disfunzione a carico dei fibroblasti che porta ad un'anomala deposizione di collagene e di altri componenti della matrice extracellulare nei tessuti ed infine l'alterazione della parete dei vasi sanguigni che porta ad una progressiva ipossia tissutale.

Recenti studi indicano come l'alterazione immunitaria mediata dai linfociti T e B possa avere un ruolo chiave nello sviluppo di patologie neoplastiche associate alla sclerosi sistemica, in particolare lo sviluppo di malattie linfoproliferive [1-5]. Al momento i dati sul legame tra la SSc e i linfomi sono ancora controversi. Alcuni autori hanno osservato un aumento dei LNH in pazienti affetti da SSc, soprattutto nel primo anno dall'esordio della malattia, al contrario di altri studi in cui tale incremento non è stato rilevato [2-3].

La micosi fungoide è la variante più frequente (71%) di linfoma T cellulare a primitività cutanea (CTCL), con decorso relativamente indolente nel 75% dei casi e rapidamente evolutivo nel restante 25%. Rappresenta circa la metà dei linfomi non-Hodgkin cutanei primitivi e si caratterizza per un infiltrato linfocitario T-cellulare periferico CD4+. Clinicamente si osservano diverse fasi evolutive della malattia che si presenta all'esordio con chiazze/placche eritemato-desquamanti, le quali evolvono più o meno lentamente verso uno stadio in placca e poi tumorale, con linfadenomegalie, interessamento viscerale, midollare e periferico, immunosoppressione ed exitus.

## Caso clinico

Nell'ottobre 2011 giungeva alla nostra attenzione la signora M.L., donna caucasica di 58 anni, per comparsa da circa due anni di chiazze eritemato-desquamanti, pruriginose, diffuse su tutto l'ambito cutaneo. La paziente recava in anamnesi una diagnosi di CREST, sclerosi sistemica con prevalente interessamento acrosclerotico, formulata diversi anni prima e non in trattamento farmacologico e un pregresso carcinoma appendicolare, asportato anni prima. Le lesioni in questione, già sottoposte a 2 precedenti biopsie con esito istologico di aspecificità, non avevano portato ad alcuna diagnosi di certezza, sebbene fosse stata posta una diagnosi presuntiva di parapsoriasis in chiazze (micosi fungoide), trattata con corticosteroidi sia topici che sistemici con scarso beneficio per la paziente. L'esame obiettivo evidenziava la presenza di chiazze eritemato-desquamanti diffuse agli arti (Figura 1) e al tronco (Figura 2), alcune superficiali, altre più infiltranti, accompagnate da intenso prurito. La cute si presentava atrofica, difficilmente sollevabile in pliche. Al volto si notavano evidenti teleangectasie periorbitali, microstomia e labbra assottigliate e secche. Alle mani apparivano evidenti uno spiccato fenomeno di Raynaud oltre a segni di sclerodattilia (Figura 3). Nel quadro clinico noto di Sclerosi Sistemica si inserivano quindi tali lesioni insolite per una sclerodermia, riconducibili a micosi fungoide, stadio in chiazza. Per tale motivo abbiamo ritenuto opportuno procedere a un'ulteriore biopsia con tipizzazione immunoistochimica delle lesioni. Inoltre la paziente è stata sottoposta ad ulteriori indagini strumentali e di laboratorio per valutare lo stato della CREST. L'esito della biopsia confermava il sospetto clinico, evidenziando un infiltrato linfoide T-cellulare, già rilevato nelle precedenti biopsie ma presente qui in modo quantitativamente più rilevante, con spiccato epidermotropismo; il quadro morfologico risultava istologicamente riconducibile a micosi fungoide stadio in chiazza e veniva ulteriormente sostenuto dall'immunoistochimica e dalle analisi molecolari, le quali evidenziavano un riar-

rangiamento monoclonale per TCR (T-cell-receptor). Le indagini effettuate per la sclerosi sistemica evidenziavano invece una positività dell'autoimmunità (ANA 1:320, Anticorpi anti-centromero:positivi, Anticorpi anti-SCL70:positivi), una capillaroscopia con pattern compatibile con sclerosi sistemica, un iniziale deficit respiratorio alla spirometria, ed una lieve dismotilità esofagea alla radiografia con pasto baritato. Veniva quindi impostata una iniziale terapia sistemica endovena con Iloprost. Parallelamente si decideva di trattare la micosi fungoide con cicli di fotochemioterapia (PUVA), sospesa dopo solo 6 sedute complessive perchè mal tollerata dalla paziente, e quindi sostituita con cicli di fototerapia UVBnb, con cadenza bisettimanale, tuttora in corso.

All'ultimo controllo nell'ottobre 2012 la sintomatologia e l'obiettività cutanee apparivano globalmente migliorate con buon controllo del prurito e assenza di nuove lesioni cutanee. Le lesioni pregresse apparivano impallidite e superficiali ma comunque non regredite totalmente, forse a causa del basso dosaggio di UVBnb. Per quanto concerne la sclerosi sistemica, il quadro rimane ad oggi stazionario.

## **Discussione**

Ci è parso interessante segnalare questo caso per diversi aspetti, sia per la rarità dell'associazione di queste due patologie (a nostra conoscenza questo rimane il secondo caso documentato in letteratura [6]), sia per i legami patogenetici che potrebbero accumulare queste due entità patologiche. Dalla letteratura sappiamo che la sclerosi sistemica è una patologia che aumenta in modo considerevole il rischio neoplastico, in particolare ritroviamo sovente l'associazione di questa patologia con tumori solidi e con linfomi della linea B, in genere durante il primo anno dopo l'esordio della malattia [1-5]; nel nostro caso invece la paziente ha sviluppato una micosi fungoide, quindi un linfoma T, diversi anni dopo l'inizio della sclerosi sistemica. In questo senso una possibile spiegazione potrebbe essere ricercata nell'iperattivazione dei linfociti T, soprattutto CD4+, il cui ruolo chiave nella sclerosi sistemica è ormai assodato. Alcuni recenti studi hanno evidenziato a tale proposito non solo un'iperreattività linfocitaria, ma la presenza di un vero e proprio clone linfocitario nel sangue periferico di alcuni pazienti affetti da sclerodermia [7]. Da qui si potrebbe quindi ipotizzare il passaggio ad un successivo linfoma T cellulare come nel caso in questione. La micosi fungoide può infatti essere considerata il risultato di un processo multifasico e multifattoriale dovuto all'accumulo di mutazioni a carico dei geni che intervengono nella riparazione del DNA, il cui *primum movens* è rappresentato proprio dall'attivazione cronica dei linfociti T, processo innescato e sostenuto da svariati stimoli (immunologici, genetici, infettivi, ambientali).

Un'altra ipotesi sul possibile ruolo patogenetico della sclerosi sistemica nella successiva insorgenza della micosi fungoide potrebbe risiedere nei fenomeni autoimmunitari alla base della sclerodermia. In letteratura molte ricerche sul legame tra neoplasie e sclerosi sistemica hanno messo in evidenza l'aumento del tasso malattie linfoproliferative nei pazienti con un elevato titolo di autoanticorpi nel sangue periferico, in particolare anti-RNA polimerasi I-III e anti-topoisomerasi [8-10]. La nostra paziente, come descritto in precedenza, presentava una spiccata positività per gli ANA; gli anticorpi anticentromero e per gli anti-Scl70, ma nulla sappiamo sugli anti-RNA polimerasi e sugli anti-topoisomerasi.

Una terza ipotesi sollevata da più autori attribuirebbe un ruolo chiave nella genesi delle neoplasie in pazienti affetti da malattie autoimmuni, alle terapie sistemiche con immunosoppressori [11], i quali com'è noto inducono un'alterazione dei meccanismi di sorveglianza sui possibili errori nella replicazione cellulare, favorendo in tal modo l'accumulo di mutazioni genetiche e quindi l'insorgenza di neoplasie; in questo senso però ricordiamo che la signora non stava assumendo nessuna terapia immunomodulante per la sclerosi sistemica, quindi tale possibile legame deve essere escluso in questo caso.

L'associazione di queste due malattie potrebbe infine essere del tutto casuale, sebbene la relativa rarità di entrambe e la comunanza di alcuni meccanismi patogenetici, come descritto in precedenza, lascino aperte numerose domande.

### **Tabelle e figure**



**Figura 1. Micosi fungoide in stadio di chiazza diffusa agli arti inferiori.**



**Figura 2. Micosi fungoide in stadio di chiazza diffusa al tronco.**



**Figura 3. Sclerosi sistemica. Fenomeno di Raynaud ed iniziale sclerodattilia.**

### ***Bibliografia***

1. Szekanez E. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2012;11:852-855.
2. William BM, Harbert T, Ganti AK et al. Small lymphocytic lymphoma in a patient with CREST syndrome. *Hematology/oncology and stem cell therapy* 2011;4:132-135.
3. Kojima M. Malignant lymphoma in patients with systemic sclerosis and dermatomyositis: a clinicopathologic study of 24 Japanese cases. *International journal of surgical pathology* 2006;14:43-48.
4. Kang KY. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea: results from a single centre. *Scandinavian journal of rheumatology* 2009;38:299-303.
5. Burg G, Kempf W, Haeffner A et al. From inflammation to neoplasia: new concepts in the pathogenesis of cutaneous lymphoma. *Recent Results Cancer Research* 2002;160:271-280.
6. Pérez Moyano R, López Berenguel F, Gracia A et al. Patient with systemic scleroderma and eventual development of mycosis fungoides. *Sangre* 1997;42:431-432.
7. Lars E, French MD, Stuart R et al. Identification of Clonal T Cells in the Blood of Patients With Systemic Sclerosis. *Archives of Dermatology* 2001;137(10):1309-1313.
8. Suvajdzic N. Clinical characteristics of patients with lymphoproliferative neoplasms in the setting of systemic autoimmune diseases. *Medical oncology* 2012;29:2207-2211.
9. Airò P, Cerbelli A, Cavazzana I et al. Malignancies in Italian Patients with Systemic Sclerosis Positive for Anti-RNA Polymerase III Antibodies. *Journal of Rheumatology* 2011; 38:1329-1334.
10. Shah AA, Rosen A, Hummers L et al. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum* 2010;62:2787-2795.
11. Borchers AT, Leibushor N, Cheema GS et al. Immune-mediated adverse effects of biologicals used in the treatment of rheumatic diseases. *Journal of autoimmunity* 2011;37:273-288.