

Trichoepithelioma – trudności diagnostyczne

Trichoepithelioma – diagnostic difficulties

Adam Borzęcki^{1,2}, Anna Szponar-Bojda², Franciszek Szubstarski³

¹Zakład Kosmetologii Akademii Wychowania Fizycznego w Białej Podlaskiej

Kierownik: prof. dr hab. Maciej Jóźwik

²Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej z Oddziałem Dermatologicznym Med-Laser w Lublinie

Dyrektor: dr n. med. Adam Borzęcki

³Pracownia Patomorfologii I. Szpitala Wojskowego z Przychodnią w Lublinie

Kierownik: dr n. med. Franciszek Szubstarski

Przeł Dermatol 2013, 100, 110–117

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

trichoblastoma, rak podstawnokomórkowy, receptor androgenowy.

KEY WORDS:

trichoblastoma, basal cell carcinoma, follicular differentiation, androgen receptors.

Trichoepithelioma należy do łagodnych nowotworów skóry wywodzących się z mieszków włosowych. Ogniskowo może zajmować naskórek. Zmiany najczęściej pojawiają się w obrębie skóry twarzy, są pojedyncze lub też nieco rzadziej, w przebiegu zaburzeń uwarunkowanych genetycznie, mnogie. Zarówno pod względem obrazu klinicznego, jak i cech histopatologicznych *trichoepithelioma* wykazuje znaczne podobieństwo do innego guza wywodzącego się z keratynocytów i może zostać mylnie rozpoznany jako rak podstawnokomórkowy. W rzadkich przypadkach można także obserwować transformację guza do raka podstawnokomórkowego. Część autorów uważa, że *trichoepithelioma* jest czynnikiem predysponującym do rozwoju raka podstawnokomórkowego, co wskazuje na konieczność szybkiej i trafnej diagnostyki podejrzanych zmian.

ABSTRACT

Trichoepithelioma is a benign skin tumour derived from hair follicles. *Trichoepithelioma* usually occurs on the face as a single lesion or as multiple changes in a genetically determined disorder. *Trichoepithelioma* and basal cell carcinoma can have similar clinical and histopathological features. In rare cases, neoplastic transformation of *trichoepithelioma* can be observed. Moreover, some authors suggest that the presence of *trichoepitheliomas* can be a predisposing factor for the development of basal cell carcinoma. These facts underline the significance of the early and accurate diagnosis of suspicious lesions.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Adam Borzęcki
Med-Laser
ul. Młyńska 16 a
20-406 Lublin
e-mail: laserlub@poczta.onet.pl

WPROWADZENIE

Trichoblastoma (TB) należy do łagodnych nowotworów skóry wywodzących się z mieszków włosowych, może zajmować naskórek [1]. Mnogie zmiany tego rodzaju po raz pierwszy opisali w 1892 roku równolegle Brooke w Anglii [2] oraz Fordyce w Sta-

nach Zjednoczonych [3] i określili je jako nabłoniaki gruczołakowate torbielowe (*epithelioma adenoides cysticum*). *Trichoblastoma* najczęściej pojawiają się w obrębie skóry twarzy jako zmiany pojedyncze lub też nieco rzadziej, w przebiegu zaburzeń uwarunkowanych genetycznie, w postaci mnogich wykwitów. Zmiany objawiają się jako perłowe, cieliste lub przeje-

rzyste grudki i guzki osiągające kilka milimetrów średnicy, zlokalizowane w fałdach nosowo-wargowych, w obrębie oczodołów, nosa lub czoła. Zarówno pod względem obrazu klinicznego, jak i cech histopatologicznych TB wykazuje znaczne podobieństwo do innego guza wywodzącego się z keratynocytów [4] i może zostać mylnie rozpoznany jako rak podstawnkomórkowy.

OBRAZ KLINICZNY I ETIOPATOGENEZA

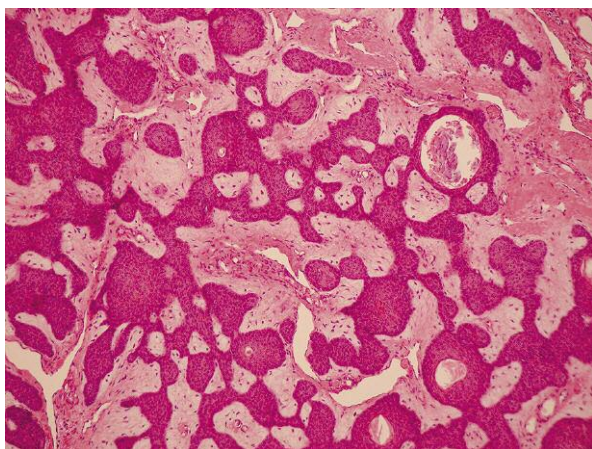
Pojęciem, które w szeroki sposób określa guzy wywodzące się z linii komórek macierzy mieszka włosowego (ang. *follicular germinative lineage*), jest *trichoblastoma* [5, 6]. W zależności od obrazu histopatologicznego w grupie TB można wyróżnić typ guzkowy (ang. *nodular type*) oraz sitowy (ang. *cribriform type*), który odpowiada zmianie o charakterze *trichoepithelioma* (TE) [7].

Bliski związek pomiędzy TB i rakiem podstawnkomórkowym (ang. *basal cell carcinoma* – BCC), przejawiający się znacznym podobieństwem obrazu klinicznego i histopatologicznego, można wyjaśnić zbliżoną patogenezą zmian. Rak podstawnkomórkowy to złośliwy nowotwór wywodzący się z warstwy podstawnkomórkowej naskórka i zewnętrznej pochewki mieszka włosowego, natomiast TB to guz skóry powstały w wyniku niepełnego zróżnicowania struktur mieszkowych [1, 8]. Mimo że pochodzenie pierwotnych komórek BCC nie zostało do końca potwierdzone, to – jak sugerują ostatnie badania – zarówno TB, jak i BCC należą do guzów rozwijających się z komórek mieszków włosowych [7].

Trichoepithelioma jest łagodnym nowotworem charakteryzującym się obecnością torbieli rogowych oraz skupisk komórek nabłonka mieszków włosowych,

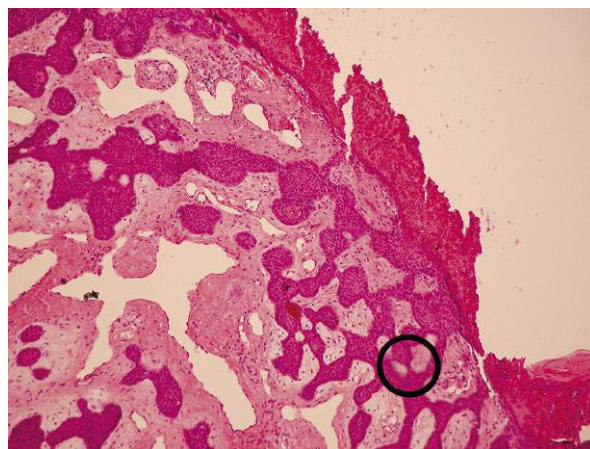
układających się we wzorec sitowy. Wykazuje cechy niepełnego zróżnicowania w kierunku struktur mieszkowych. Torbiele rogowe stanowią charakterystyczną cechę nabłoniaków gruczolakowatych torbielowych i składają się z w pełni skeratynizowanego centrum otoczonego przez komórki zasadochłonne. W obrębie nabłonka stwierdza się szczątkowe brodawki złożone z fibroblastów wnikaających do wgłobień warstwy komórek podstawnych. Komponent zrębny składa się z licznych cienkich fibroblastów owalnego kształtu, umiejscowionych pomiędzy delikatnymi wiązkami włókien kolagenowych. Drugi ważny element obrazu histopatologicznego TB to nabłonkowe skupiska komórek. Mogą one mieć różny kształt i wielkość, jednak wszystkie charakteryzują się gładką granicą i palisadowym układem komórek na obwodzie (ryc. 1., 2.). W obrębie zrębu mogą znajdować się szczeliny, które w przeciwieństwie do obrazu BCC nigdy nie występują pomiędzy skupiskami komórek a zrębem (ryc. 3.). W niektórych TB stwierdza się inne, mniej stałe cechy histopatologiczne, takie jak obecność reakcji typu ciała obcego w sąsiedztwie pękniętych torbieli rogowych i tworzenie ziarniniaków bądź złogi wapnia w miejscu uszkodzonych lub nienaruszonych torbieli rogowych [1, 9].

Pod względem obrazu klinicznego TB można podzielić w zależności od liczby zmian na wykwyty pojedyncze lub mnogie. Zmiany pojedyncze występują częściej i nie wykazują powiązania z zaburzeniami genetycznymi [9]. Mogą mieć postać pojedynczej grudki lub guzka koloru cielistego, umiejscowionych na twarzy, o średnicy rzadko przekraczającej 2 cm. Duży, pojedynczy guz dochodzący do kilku centymetrów średnicy, zlokalizowany na udach lub w okolicy odbytu jest rzadką odmianą, określoną



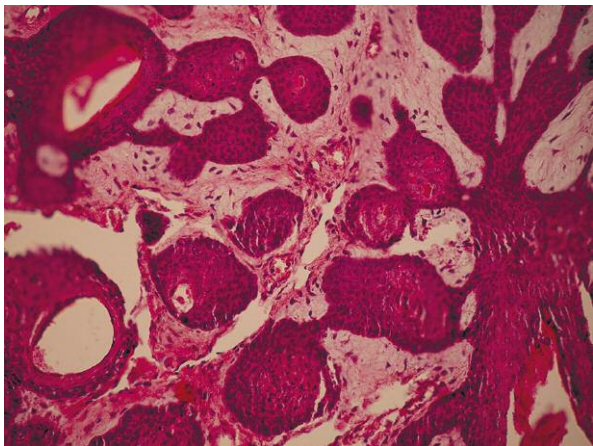
Rycina 1. Rozrastające się w obrębie skóry twory nabłonkowe przypominające zawiązki włosowe z pojedynczymi torbielkami zawierającymi masy rogowe

Figure 1. Expanding epithelial buds resembling hair buds in the skin with a single horn cyst containing corneal masses



Rycina 2. Obraz makroskopowy jak na rycinie 1. obejmujący strefę powierzchniową zmiany

Figure 2. Macroscopic picture as on figure 1 involving the superficial layer of the lesion



Rycina 3. Drobne, odgraniczone, lite, prymitywne struktury nabłonkowe przypominające zawiązki włosowe, otoczone młodą tkanką łączną

Figure 3. Small, demarcated, solid primitive epithelial structures resembling hair buds, surrounded by connective tissue

przez Czernobilsky'ego jako *giant solitary trichoepithelioma* [10]. Spotyka się również desmoplastyczną odmianę nabłoniaka gruczolakowatego torbielowego (DT), opisaną po raz pierwszy przez Brownstein i Shapiro w 1977 roku [11]. Pojawia się ona w okolicach narażonych na promieniowanie słoneczne, głównie na twarzy, jako twarda, biała lub żółta, wolno rosnąca zmiana z zagłębioną częścią centralną, bez cech owrzodzenia i dobrze odgraniczoną przez obrączkowato uniesione brzegi. Jak wspomniano wcześniej, zmiany tego typu są zazwyczaj pojedyncze i nie wykazują uwarunkowań genetycznych, jednak w piśmiennictwie spotyka się nieliczne doniesienia o ich rodzinnym występowaniu [12, 13].

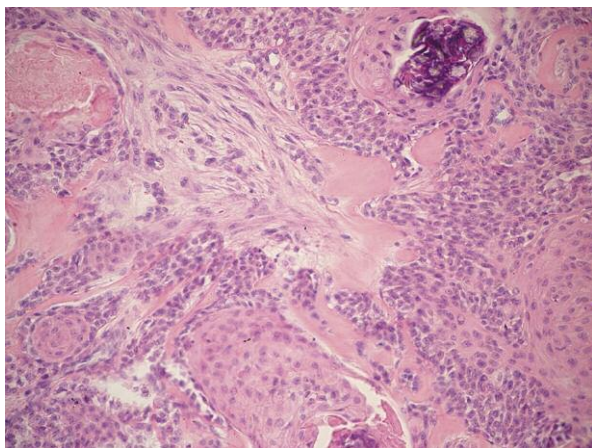
Istotne znaczenie czynników genetycznych niewątpliwie potwierdzono w przypadku mnogich nabłoniaków gruczolakowatych torbielowych. Zmiany mnogie dziedziczone są w sposób autosomalny dominujący, a u chorych stwierdza się obecność mutacji w obrębie genu *CYLD* lub *PTCH*. W zależności od dokładnej lokalizacji mutacji wyróżnia się dwa zespoły mnogich, rodzinnie występujących TE: MFT-1 (ang. *multiple familial trichoepithelioma 1*) z mutacją w obrębie chromosomu 16q12-q13 (gen *CYLD*) i MFT-2 z mutacją na chromosomie 9p21 (gen *PTCH*) [14]. Oba warianty rodzinnie występujących TE mają zbliżony obraz kliniczny [15, 16]. Mnogie TE mogą również stanowić element zespołu Brooke'a-Spieglera, wraz z obłakami i gruczolakami potowymi [14, 17]. Zespół ten opisał w 1842 roku Ansell [18], przez niektórych autorów jest on uważany za odmianę MFT-1 i zespołu rodzinnie występujących mnogich obłaków ze względu na obecność tej samej mutacji genu *CYLD* na chromosomie 16q12-q13 [19, 20].

Według ostatnich doniesień u pacjentów z występującymi rodzinnie mnogimi zmianami może się rozwinąć BCC w obrębie skóry zajętej przez TB

[21–25]. Ponieważ zarówno TB, jak i BCC złożone są z komórek mieszków włosowych, mają one wiele wspólnych cech morfologicznych, co nierzadko czyni niemal niemożliwą ich diagnostykę różnicową. Szczególnie trudne wydaje się zróżnicowanie zmian pobranych częściowo, bez możliwości oceny kształtu i otoczenia wykwitów oraz przy niepełnych danych klinicznych [26].

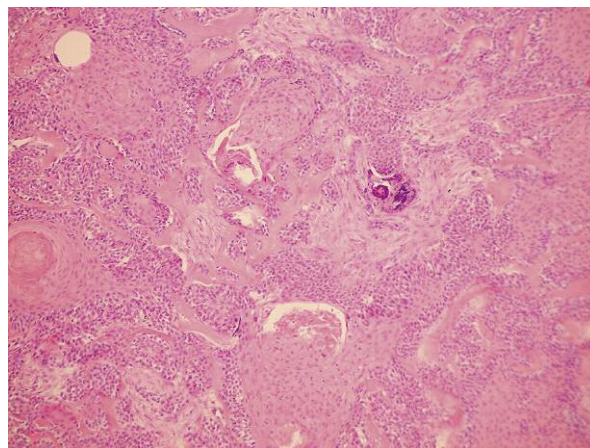
DIAGNOSTYKA PATOMORFOLOGICZNA

Przez wiele lat podejmowano próby określenia jasnoci i wiarygodnych kryteriów pomocnych w różnicowaniu TB i BCC. Jak wiadomo, obraz kliniczny obu tych zmian rzadko pozwala na ustalenie pewnego rozpoznania. Kolejnym krokiem było określenie obrazów histopatologicznych charakterystycznych dla TB i BCC oraz znalezienie cech różnicujących oba te stany w stopniu umożliwiającym identyfikację zmian. Najwcześniejsze próby dotyczyły wycinków barwionych przy użyciu hematoksyliny i eozyny [11, 27, 28]. Brownstein i Shapiro [11] przedstawili cztery główne cechy histopatologiczne, według których różnicowali TE i BCC. We wszystkich badanych przez siebie przypadkach TE stwierdzili hiperplazję naskórka, skupiska rogowe (ang. *squamous aggregations/keratin granuloma*), obecność torbieli rogowych i złogów wapnia, podczas gdy żadna z tych cech nie występowała w BCC [11]. W 1985 roku Takei [27] podjął próbę usystematyzowania kryteriów przydatnych w różnicowaniu TB, szczególnie jego odmiany desmoplastycznej, która w największym stopniu może sprawiać trudności diagnostyczne, oraz BCC. Zwrócono uwagę na symetrię zmian oraz ich wyraźne odgraniczenie od skóry zdrowej, zagłębienie w części centralnej, a w obrazie histopatologicznym – obecność niewielkich skupisk komórek warstwy podstawnej, nieznacznie różniących się kształtem i wielkością między poszczególnymi gniazdami. W przypadku TB główną składową zrębu jest raczej włóknik niż mucyna, a w jego obrębie można stwierdzić szczeliny, jednak w przeciwieństwie do BCC nigdy nie oddzielają one zrębu od gniazd komórek nabłonkowych. Skupiska komórek w TB mogą wykazywać cechy różnicowania w kierunku mieszka włosowego, takie jak obecność ziarnistości trichohialiny, niebiesko-szarych korneocytów, cieni komórkowych, w kierunku lejka włosowego, a także – wyjątkowo rzadko – można stwierdzić różnicowanie apokrynowe lub łojowe (ryc. 3.). Wokół pękniętych torbieli rogowych można zauważyć tworzenie się ziarniaków i złogi wapnia (ryc. 4., 5.). Aktywność mitotyczna jest niska, nie stwierdza się figur podziału, jądra komórek są monomorficzne. W obrębie poszczególnych komórek nie ma cech



Rycina 4. Drobne pasma komórek nabłonkowych porozidzielane desmoplastyczną tkanką łączną. Widoczne są torbiele rogowe oraz pojedyncze ognisko wapnienia

Figure 4. Small bands of epithelial cells separated with desmoplastic tissue. Horn cysts and a single focus of calcification



Rycina 5. Obraz mikroskopowy tej samej zmiany co na rycinie 4, z wyraźnie widocznym ogniskowym wapnieniem

Figure 5. Microscopic picture as on figure 4 with a focal calcification

martwicy. Ważną cechą różnicującą jest również obecność elastozy postłonecznej powyżej TB, a nie jak w przypadku BCC zarówno poniżej, jak i w obrębie zmiany [27–29]. Uważa się, że 15% przypadków odmiany dysplastycznej TB występuje w powiązaniu ze znamionami barwnikowymi śródskórnymi typu Mieschera. Wszystkie te kryteria mogą w znacznym stopniu ułatwić rozpoznanie TB, jednak Costache i wsp. [26] za najbardziej przydatne uznali: symetrię i odgraniczenie zmian, powiązanie z lejkiem włosowym, obecność przynajmniej jednej cechy wskazującej na różnicowanie mieszkowe, lejkowe lub łojowe, zapalenie ziarniniakowe związane z pęknięciem torbiele rogowych, zwapnienia, lokalizację szczelin w obrębie zrębu, brak cech elastozy postłonecznej w obrębie zmiany, a w przypadku odmiany desmoplastycznej TB także zagłębienie w części centralnej oraz związek ze znamieniem melanocytarnym. Takie cechy, jak liczba fibroblastów w zrębie, brak dużych skupisk komórek warstwy rozrodczej oraz brak figur mitotycznych, martwicy poszczególnych komórek, uznano za mało przydatne w diagnostyce różnicowej TB i BCC [26].

DIAGNOSTYKA IMMUNOFENOTYPOWA

Ze względu na znaczne kontrowersje wokół obrazu histopatologicznego TE oraz konieczność poszukiwania bardziej obiektywnych metod różnicowania zmian łagodnych od BCC, od pewnego czasu podejmuje się wysiłki mające na celu znalezienie markerów immunohistochemicznych charakterystycznych dla TB. Markery takie mogłyby się okazać nieocenione w przypadku niepełnych bądź skąpych wycinków skóry pobranych z badanych zmian. W zakresie zainteresowań badaczy znalazły się takie markery,

jak cytokeratyna 20 (CK 20), CD 34, CD 10, receptory androgenowe, Ki67, p53, Bcl-2, Ber-EP4, transformujący czynnik wzrostu β (ang. *transforming growth factor- β* – TGF- β), stromelizyna 3, aglutyniny orzecha ziemnego (ang. *peanut aglutinin* – PNA), białko aktywujące fibroblasty (ang. *fibroblast activation protein* – FAP), a w ostatnim czasie również marker komórek macierzystych mieszka włosowego – PHLDA1. Wyniki uzyskane przez badaczy nie dają jednoznacznej odpowiedzi, czy którykolwiek z wymienionych markerów pozwala na pełne potwierdzenie rozpoznania. Wydaje się, że najbardziej przekonujące są rezultaty badań dotyczących CK 20, PHLDA1 oraz receptora androgenowego.

Receptor androgenowy należy do rodziny receptorów jądrowych warunkujących transkrypcję, a jego obecność można wykazać zarówno w obrębie skóry zdrowej, jak i w przypadku niektórych nowotworów skóry, m.in. w BCC [30]. Ostatnie badania wskazują na brak tego receptora w łagodnych zmianach nowotworowych pochodzenia mieszkowego, m.in. w TE. Izikson i wsp. [30] stwierdzili pozytywną reakcję na obecność receptora androgenowego w 80% przypadków SCC, podczas gdy w żadnym z badanych TE nie odnotowano obecności tych receptorów. Costache i wsp. [26] potwierdzili przydatność diagnostyczną receptora androgenowego, wykazując jego ekspresję we wszystkich przypadkach BCC i jej brak w desmoplastycznych TE. Arits i wsp. [31] uznali ten marker za wysoce użyteczny w przypadku desmoplastycznej odmiany TE, potwierdzając swoimi badaniami 100-procentową swoistość i dodatnią wartość predykcyjną AR. Dotychczas wydaje się, że receptor androgenowy jest najbardziej wiarygodnym markerem w diagnostyce różnicowej BCC i TE.

Cytokeratyna 20 wraz z cytokeratynami 8 i 18 należą do uznanych markerów komórek Merkla. Komórki te często wchodzą w skład skupisk komórkowych w TE, natomiast nie spotyka się ich w BCC [32]. Schulz i Hartschuh [33] nie stwierdzili zwiększonej liczby tych komórek w obrębie badanych BCC, natomiast odnotowali ich obecność w niemal połowie przypadków TE. W naskórku w obrębie zmian o charakterze TE stwierdzono zwiększoną liczbę komórek Merkla w porównaniu ze skórą niezmienną i naskórkiem pokrywającym BCC. Według autorów barwienie na obecność CK 20 mogłoby być pomocne w różnicowaniu tych dwóch stanów [33]. Wyniki uzyskane przez inną grupę badaczy wykazały znaczną przydatność i dodatnią wartość predykcyjną tego markera w przypadku desmoplastycznej odmiany TE i BCC [26]. Katona i wsp. [34] sprawdzali użyteczność panelu diagnostycznego, w skład którego wchodziły CK 20 i receptor androgenowy. Immunofenotyp CK20+, AR- okazał się charakterystyczny dla desmoplastycznej odmiany TE (swoistość 100%, czułość 87%), natomiast CK20-, AR+ typowy dla BCC (swoistość 100%, czułość 67%). Badania autorstwa Ponieckiej i Alexis [35] oraz Pinkus i wsp. [5] przeczą tym doniesieniom. Ponieważ wielu autorów przeprowadza badania porównawcze nowych hipotetycznych markerów, opierając się na CK 20, świadczy to o wysokiej pozycji tego białka w grupie narzędzi wykorzystywanych w diagnostyce różnicowej TE i BCC [32, 36].

Antygen CD 34 to powierzchniowa glikoproteina obecna na komórkach wrzecionowatych mieszka włosowego, w obrębie śródbłonka w komórkach dendrytycznych, szczególnie warstwy siateczkowatej skóry, w komórkach wrzecionowatych w pobliżu błony podstawnej gruczołów ekrynowych, w keratynocytach zewnętrznej pochwki włosa [37]. Część autorów sugeruje dużą przydatność tego antygenu w różnicowaniu TE i BCC [38]. Kirchmann i wsp. [38] zauważyli, że komórki wrzecionowate otaczające wyspy komórek TE wykazywały pozytywną reakcję dla CD 34, podczas gdy w przypadku BCC te same komórki wokół gniazd nowotworowych się nie barwiły. Podobną ekspresję CD 34 obserwowali także Poniecka i Alexis [35], jednak jedynie w 4 na 10 badanych przypadków TE. Swanson i wsp. [39] stwierdzili pozytywne barwienie dla CD 34 w 20 na 36 przypadków TE, a także w 6 z 43 przypadków BCC. W badaniach Costache i wsp. [26] ani BCC, ani też TE nie wykazywały pozytywnego barwienia CD 34. Badania Ponieckiej i Alexis [35], Swanson i wsp. [39], Basarab i wsp. [37] oraz Costache i wsp. [26] podważają znaczenie CD 34 jako markera użytecznego w diagnostyce różnicowej TE i BCC.

Transformujący czynnik wzrostu β odgrywa rolę w procesach kontroli proliferacji i różnicowania ko-

mórek. Verhaegh i wsp. [40] wykazali rozlane cytoplazmatyczne barwienie TGF- β w przypadku TE, natomiast brak takiej reakcji w BCC.

Białko Bcl-2 jest onkogenem uczestniczącym w procesie apoptozy, którego ekspresja może być zwiększona w przypadku niektórych nowotworów. Smoller i wsp. [41] zaobserwowali różnice w rozmieszczeniu tego białka w przypadku TE i BCC. W raku podstawnokomórkowym Bcl-2 wykazywało barwienie rozlane, podczas gdy w TE wybarwione komórki znajdowały się jedynie w najbardziej zewnętrznej warstwie proliferacji. Podobne wyniki uzyskali Verhaegh i wsp. [40], Poniecka i Alexis [35] oraz Pinkus i wsp. [5], w przeciwieństwie do Basarab i wsp. [37] oraz Abdelsayed i wsp. [42], którzy nie zauważyli różnicy w ekspresji i rozmieszczeniu Bcl-2 między TE i BCC. W szczególnych przypadkach, do jakich należy odmiana desmoplastyczna TE, gdzie pasma komórek nabłonkowych są bardzo wąskie, co upodabnia obraz histopatologiczny do BCC, białko Bcl-2 wydaje się zupełnie nieprzydatne [26]. W badaniach przeprowadzonych przez Costache i wsp. [26] we wszystkich przypadkach, zarówno BCC, jak i desmoplastycznej odmiany TE, wykazano pozytywną reakcję komórek dla Bcl-2 z identycznym wzorem barwienia.

Z uwagi na wyjątkowe podobieństwo obrazu mikroskopowego desmoplastycznej odmiany TE i twardzinopodobnego bądź naciekowego BCC, gdzie obserwuje się skupiska i wąskie pasma komórek bazaloidalnych zatopione w sklerotycznym zrębie, niektórzy badacze zajęli się przede wszystkim różnicowaniem tych szczególnych odmian nowotworów. Białko aktywujące fibroblasty (FAP) według Abbas i wsp. [43] może się okazać w tych przypadkach czułym i swoistym markerem. Jest to błonowa glikoproteina typu II, należąca do rodziny proteaz serynowych, którą stwierdza się w tkance ziarninowej w obrębie gojących się ran, a także w fibroblastach zrębu nowotworów nabłonkowych, m.in. BCC. Wyraźnie zaznaczoną ekspresję FAP autorzy amerykańscy stwierdzali we wszystkich przypadkach twardzinopodobnego lub naciekowego BCC i w żadnym spośród badanych desmoplastycznych TE [43].

Ber-EP4 jest monoklonalnym przeciwciałem, które z powodzeniem stosuje się w różnicowaniu raka podstawnokomórkowego i kolczystokomórkowego [44]. Wydaje się jednak, że białko to nie ma większego znaczenia w przypadku BCC i TE [39].

Kolejnym badaniem markerem jest stromelizyna 3 (ST-3), metaloproteinaza macierzy produkowana przez fibroblasty. Według Thewes i wsp. [45] jest to marker o wysokiej swoistości dla BCC charakteryzujący się jednak niewielką czułością. Autorzy ci porównywali 50 przypadków twardzinopodobnego

BCC oraz 12 przypadków desmoplastycznych TE. W żadnym przypadku TE nie stwierdzono pozytywnego barwienia dla ST-3, natomiast w 68% przypadków BCC potwierdzono obecność tej metaloproteiny w zrębie [45].

Antygen CD 10 należy do powierzchniowych metaloendopeptydaz i jest wykorzystywany jako marker nowotworów układu chłonnego, w szczególności ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka Burkitta. Spotyka się go także na powierzchni zdrowych komórek, m.in. prekursorowych komórek limfocytów T i B, granulocytów, a także fibroblastów i hepatocytów. Pham i wsp. [46] wykazali silnie zaznaczoną ekspresję CD 10 zarówno w przypadku TE, jak i BCC (92% vs 87%) oraz odmienne rozmieszczenie tego markera w barwieniu immunohistochemicznym, jednak wydaje się, że różnice są na tyle subtelne, iż wykorzystanie tego antygenu jako markera jest mało użyteczne. Warto podkreślić, że jedynie potwierdzona ekspresja antygenu CD 10 w obrębie skupisk komórek może świadczyć o BCC, natomiast jego reaktywność zrębowa nie ma znaczenia różnicującego [26].

Antygen Ki-67 to marker komórkowej proliferacji o dużej wartości prognostycznej w chorobach nowotworowych, szczególnie w raku sutka i prostaty. Z kolei białko p53 to czynnik transkrypcyjny o właściwościach antyapoptozowych. Jest ono zaangażowane w aktywację mechanizmów naprawczych lub indukcję apoptozy w odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Lum i wsp. [47] z powodzeniem stosowali Ki-67 i p53 do różnicowania BCC i TE, przy czym BCC

wykazywały znacznie bardziej nasiloną ekspresję tych białek. Costache i wsp. [26] w 2/3 badanych BCC obserwowali nasiloną ekspresję Ki-67 i p53,

Tabela I. Kryteria histopatologiczne stosowane w diagnostyce różnicowej TE i BCC według Arita i wsp. w modyfikacji autorów
Table I. Histopathological criteria used to differentiate between trichoepithelioma and basal cell carcinoma (Arita et al. modified by the authors)

Cechy histopatologiczne	BCC	TE
szczeliny pomiędzy zrębem a gniazdami komórek nabłonkowych	obecne	brak
owrzodzenie powierzchni	obecne	brak
torbiele rogowe	brak	obecne
prymitywne struktury nabłonkowe	brak	obecne
palisadowate ułożenie keratynocytów na obwodzie	obecne	brak
cechy reakcji zapalnej	obecne	brak
figury mitotyczne	obecne	brak
martwicze komórki guza	obecne	brak
mezenchymalne ciała brodawkowe	brak	obecne
ziarninaki typu ciała obcego wokół pękniętych torbieli rogowych	brak	obecne
złogi wapnia w miejscu pękniętych torbieli rogowych	brak	obecne
obrzęk zrębu	obecny	brak
zwiększona liczba fibrocytów w zrębie	brak	obecna
okologuzkowe wytwarzanie mucyny	obecne	brak
cechy elastozy postłonecznej w obrębie zmiany	obecne	brak

Tabela II. Markery immunohistochemiczne stosowane w różnicowaniu TE i BCC

Table II. Immunohistochemical markers used in differentiation of TE and BCC

	Marker immunohistochemiczny	BCC	TE
Obecność lub brak reakcji	receptor androgenowy	pozytywne	negatywne
	CK20	negatywne	pozytywne
	PHLDA1 (TDAG51)	negatywne	pozytywne
	CD34	negatywne	pozytywne
	TGF-β	negatywne	pozytywne
Reakcja pozytywna, odmiennie nasilona	Bcl-2	pozytywne – rozlane	pozytywne – obecne jedynie w zewnętrznej warstwie naskórka
	CD10	pozytywne – zrąb i komórki guza	pozytywne – zrąb wokół guza
	Ki-67	pozytywne – liczne komórki	pozytywne – pojedyncze komórki
	p53	pozytywne – liczne komórki	pozytywne – pojedyncze komórki
Brak jednoznacznych danych	PNA	pozytywne lub negatywne (band-like reaction)	pozytywne lub negatywne (band-like reaction)
	Ber-EP4	pozytywne	pozytywne lub negatywne
	stromelizyna-3	pozytywne lub negatywne	negatywne

natomiast pozostałe BCC i wszystkie TE nie różniły się między sobą pod tym względem. Jak podkreślają autorzy, kryterium diagnostycznym dla BCC jest jedynie obecność licznych komórek wykazujących ekspresję Ki-67 i p53, natomiast znalezienie kilku pojedynczych komórek o pozytywnym barwieniu nie może przesądzać o rozpoznaniu TE [26].

Aglutyniny orzecha ziemnego (PNA) należą do roślinnych białek – lektyn, pochodzących z owoców gatunku *Arachis hypogaea*. Mają one zdolność swoistego wiązania poszczególnych sekwencji węglowodanowych, dzięki czemu znajdują zastosowanie w różnicowaniu komórek, m.in. limfocytów oraz komórek nowotworowych. W dermatopatologii PNA wykorzystywano do identyfikacji komórek Langerhansa w histocytozie X, obecnie zostały one zastąpione przez bardziej swoiste markery. W obrębie zdrowej skóry PNA wiążą się z błoną komórkową komórek wszystkich warstw naskórka poza warstwą rogową i wykazują wyraźnie zaznaczoną reakcję cytoplazmatyczną w większości komórek ponadpodstawnych. Podobną reakcję stwierdzano w obrębie komórek naskórka mieszkła włosowego [48]. Z tego powodu poszukiwano możliwości identyfikacji TE i BCC za pomocą PNA. Vigneswaran i wsp. [48] zaobserwowali charakterystyczną reakcję o typie taśmy (ang. *band-like reaction*) wokół guza nowotworowego, natomiast jej brak w 4 badanych przypadkach TE. Z tymi obserwacjami kontrastują wyniki badań Basarab i wsp. [37], w których wykazano w 90% TE oraz 60% BCC podobny typ reakcji wokół zmian. Nieliczny materiał badawczy (4 TE vs 102 BCC) w projekcie Vigneswaran i wsp. [48] oraz badania Basarab i wsp. [37] wskazują, że uzyskane wyniki nie pozwalają na wykorzystanie PNA jako markera dla TE i BCC.

W ostatnim czasie zainteresowanie badaczy wzbudza marker komórek macierzystych mieszkła włosowego – PHLDA1 (ang. *leckstrin homology-like domain, family A, member 1*), znany także jako TDAG51 (ang. *T-cell death-associated gene 51*). Prawdopodobnie odgrywa on rolę w regulacji apoptozy i może być odpowiedzialny za kontrolę proliferacji komórek [32]. Wydaje się, że marker ten jest praktycznym, łatwym w zastosowaniu narzędziem służącym różnicowaniu TE i BCC, zwłaszcza w przypadku niewielkich wycinków skórnych. Według Sellheyer i wsp., którzy porównywali PHLDA1 z CK 20, uznanym markerem dla komórek Merkla, wszystkie 19 przypadków TE wykazywało immunoreaktywność dla PHLDA1 i nie wykazywał jej ani jeden BCC [32]. Badacze podkreślają, że jest to dobra metoda różnicująca TE i BCC, możliwa do zastosowania na skąpych fragmentach tkanek oglądanych pod mikroskopem.

PODSUMOWANIE

Trichoblastoma należą do zmian o łagodnym charakterze, jednak w rzadkich przypadkach można stwierdzić transformację nowotworową guza do BCC. Takie zjawisko obserwowano przede wszystkim u pacjentów z MFT [7, 16, 23, 25]. Część autorów uważa, że mnogie wykwyty TE występujące rodzinie mogą stanowić czynnik predysponujący do rozwoju BCC [5], co podkreśla konieczność szybkiej i trafnej diagnostyki podejrzanych zmian.

Trichoblastoma i rak podstawnokomórkowy są nowotworami o zbliżonym obrazie klinicznym, histopatologicznym i immunohistochemicznym (tab. I i II). Wydaje się, że różnicowanie tych stanów nadal powinno się opierać na wszystkich 3 wymienionych filarach diagnostycznych i nie należy ograniczać się do jednej, choćby nowoczesnej metody różnicującej, gdyż może to skutkować błędnymi rozpoznaniem.

Piśmiennictwo

1. **Weedon D.:** Skin pathology. Churchill Livingstone, Tokyo, 2001.
2. **Brooke H.G.:** Epithelioma adenoids cysticum. Br J Dermatol 1892, 4, 269.
3. **Fordyce J.A.:** Multiple benign cystic epithelioma of the skin. J Cutan Genitourin Dis 1892, 10, 459.
4. **LeBoit P., Burg G., Weedon D., Sarasin A.:** World Health Organisation classification of tumours: pathology and genetics of skin tumours. Lyon, IARC Press, 2006.
5. **Pinkus L.B., McCalmont T.H., Neuhaus I.M., Kasper R., Oh D.H.:** Basal cell carcinomas arising within multiple trichoepitheliomas. J Cutan Pathol 2008, 35 Suppl 1, 59-64.
6. **Ackerman A.B., de Viragh P.A., Chongchitnant N.:** Neoplasms with follicular differentiation. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, 359-458.
7. **Lever W.F., Schaumburg-Lever G.:** Histopathology of the skin. Wyd. VII. Lippincott Company, Philadelphia, 1990, 578-593.
8. **Sellheyer K., Krahl D.:** Basal cell (trichoblastic) carcinoma common expression pattern for epithelial cell adhesion molecule links basal cell carcinoma to early follicular embryogenesis, secondary hair germ, and outer root sheath of the vellus hair follicle: a clue to the adnexal nature of basal cell carcinoma? J Am Acad Dermatol 2008, 58, 158-167.
9. **Gray H.R., Helwig E.B.:** Epithelioma adenoides cysticum and solitary trichoepithelioma. Arch Dermatol 1963, 87, 102-114.
10. **Czernobilsky B.:** Giant solitary trichoepithelioma. Arch Dermatol 1972, 105, 587-588.
11. **Brownstein M.H., Shapiro L.:** Desmoplastic trichoepithelioma. Cancer 1977, 40, 2979-2986.
12. **Dervan P.A., O'Hegarty M., O'Loughlin S., Corrigan T.:** Solitary familial desmoplastic trichoepithelioma. A study by conventional and electron microscopy. Am J Dermatopathol 1985, 7, 277-282.
13. **Wang S.H., Tsai R.Y., Chi C.C.:** Familial desmoplastic trichoepithelioma. Int J Dermatol 2006, 45, 756-758.
14. **Kazakov D.V., Vanecek T., Zelger B., Carlson J.A., Spagnolo D.V., Schaller J. i inni:** Multiple (familial) trichoepitheliomas: a clinicopathological and molecular biological study, including CYLD and PTCH gene analy-

- sis, of a series of 16 patients. *Am J Dermatopathol* 2011, 33, 251-265.
15. **Salhi A., Bornholdt D., Oeffner F., Malik S., Heid E., Happle R. i inni:** Multiple familial trichoepithelioma caused by mutations in the cylindromatosis tumor suppressor gene. *Cancer Res* 2004, 64, 5113-5117.
 16. **Harada H., Hashimoto K., Ko M.S.:** The gene for multiple familial trichoepithelioma maps to chromosome 9p21. *J Invest Dermatol* 1996, 107, 41-43.
 17. **Ponti G., Nasti S., Losi L., Pastorino L., Pollio A., Benassi L. i inni:** Brooke-Spiegler syndrome: report of two cases not associated with a mutation in the CYLD and PTCH tumor-suppressor genes. *J Cutan Pathol* 2012, 39, 366-371.
 18. **Ancel H.:** History of a remarkable case of tumours developed on the head and face accompanied with a similar disease in the abdomen. *Med Chir Trans* 1842, 25, 227-246.
 19. **Young A.L., Kellermayer R., Szigeti R., Teszas A., Azmi S., Celebi J.T.:** CYLD mutations underlie Brooke-Spiegler, familial cylindromatosis and multiple familial trichoepithelioma syndromes. *Clin Genet* 2006, 70, 246-249.
 20. **Biggs P.J., Wooster P., Ford D., Chapman P., Mangion J., Quirk Y. i inni:** Familial cylindromatosis gene localised to chromosome 16q12-q13: evidence for its role as a tumour suppressor gene. *Nat Gene* 1995, 11, 441-443.
 21. **Johnson S.C., Bennett R.G.:** Occurrence of basal cell carcinoma among multiple trichoepitheliomas. *J Am Acad Dermatol* 1993, 28, 322-326.
 22. **Harada H., Hashimoto K., Toi Y., Yotsunoto S., Ko M.S.:** Basal cell carcinoma occurring in multiple familial trichoepithelioma. Detection of loss of heterozygosity in chromosome 9q. *Arch Dermatol* 1997, 133, 666-667.
 23. **Yamamoto N., Gonda K.:** Multiple trichoepithelioma with basal cell carcinoma. *Ann Plast Surg* 1999, 43, 221-222.
 24. **Wallace M.L., Smoller B.R.:** Trichoepithelioma with an adjacent basal cell carcinoma, transformation or collision. *J Am Acad Dermatol* 1997, 37, 343-345.
 25. **Misago N., Narisawa Y.:** Basal cell carcinoma in association with multiple trichoepitheliomas. *Dermatology* 2001, 202, 261-265.
 26. **Costache M., Bresch M., Böer A.:** Desmoplastic trichoepithelioma versus morphoeic basal cell carcinoma: a critical reappraisal of histomorphological and immunohistochemical criteria for differentiation. *Histopathology* 2008, 52, 865-876.
 27. **Takei Y.:** Criteria for histologic differentiation of desmoplastic trichoepithelioma from morphea-like basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1985, 7, 207-221.
 28. **Ackerman A.B., Reddy V.B., Soyer P.:** Neoplasms with follicular differentiation. *Ardor Scribendi*, New York City, 2001.
 29. **Kechijian P., Connors R.C., Ackerman A.B.:** Trichoepithelioma vs. basal-cell carcinoma: criteria for histologic differentiation. *J Dermatol Surg* 1975, 1, 22.
 30. **Izikson L., Bhan A., Zembowicz A.:** Androgen receptor expression helps to differentiate basal cell carcinoma from benign trichoblastic tumors. *Am J Dermatopathol* 2005, 27, 91-95.
 31. **Arits A.H., Van Marion A.M., Lohman B.G., Thissen M.R., Steijlen P.M., Nelemans P.J. i inni:** Differentiation between basal cell carcinoma and trichoepithelioma by immunohistochemical staining of the androgen receptor: an overview. *Eur J Dermatol* 2011, 21, 870-873.
 32. **Sellheyer K., Nelson P.:** Follicular stem cell marker PHL-DA1 (TDAG51) is superior to cytokeratin-20 in differentiating between trichoepithelioma and basal cell carcinoma in small biopsy specimens. *J Cutan Pathol* 2011, 38, 542-550.
 33. **Schulz T., Hartschuh W.:** Merkel cells are absent in basal cell carcinoma but frequently found in trichoblastomas. An immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 1997, 24, 14-24.
 34. **Katona T.M., Perkins S.M., Billings S.D.:** Does the panel of cytokeratin 20 and androgen receptor antibodies differentiate desmoplastic trichoepithelioma from morpheaform/infiltrative basal cell carcinoma? *J Cutan Pathol* 2008, 35, 174-179.
 35. **Poniecka A.W., Alexis J.B.:** An immunohistochemical study of basal cell carcinoma and trichoepithelioma. *Am J Dermatopathol* 1999, 21, 332-336.
 36. **Krahl D., Sellheyer K.:** p75 neurotrophin receptor differentiates between morphoeic basal cell carcinoma and desmoplastic trichoepithelioma: insights into the histogenesis of adnexal tumours based on embryology and hair follicle biology. *Br J Dermatol* 2010, 163, 138-145.
 37. **Basarab T., Orchard G., Russell-Jones R.:** The use of immunostaining for bcl-2 and CD34 and the lectin peanut agglutinin in differentiating between basal cell carcinomas and trichoepitheliomas. *Am J Dermatopathol* 1998, 20, 448-452.
 38. **Kirchmann T.T., Prieto V.G., Smoller B.R.:** CD34 staining pattern distinguishes basal cell carcinoma from trichoepithelioma. *Arch Dermatol* 1994, 130, 589-592.
 39. **Swanson P.E., Fitzpatrick M.M., Ritter J.H., Glusac E.J., Wick M.R.:** Immunohistologic differential diagnosis of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and trichoepithelioma in small cutaneous biopsy specimens. *J Cutan Pathol* 1998, 25, 153-159.
 40. **Verhaegh M.E., Arends J.W., Majoie I.M., Hoekzema R., Neumann H.A.:** Transforming growth factor-beta and bcl-2 distribution patterns distinguish trichoepithelioma from basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 1997, 23, 695-700.
 41. **Smoller B.R., Van de Rijn M., Lebrun D., Warnke R.A.:** bcl-2 expression reliably distinguishes trichoepitheliomas from basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 1994, 131, 28-31.
 42. **Abdelsayed R.A., Guijarro-Rojas M., Ibrahim N.A., Sanguenza O.P.:** Immunohistochemical evaluation of basal cell carcinoma and trichoepithelioma using Bcl-2, Ki67, PCNA and P53. *J Cutan Pathol* 2000, 27, 169-175.
 43. **Abbas O., Richards J.E., Mahalingam M.:** Fibroblast-activation protein: a single marker that confidently differentiates morpheaform/infiltrative basal cell carcinoma from desmoplastic trichoepithelioma. *Mod Pathol* 2010, 23, 1535-1543.
 44. **Krahl D., Sellheyer K.:** Monoclonal antibody Ber-EP4 reliably discriminates between microcystic adnexal carcinoma and basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2007, 34, 782-787.
 45. **Thewes M., Worret W.I., Engst R., Ring J.:** Stromelysin-3: a potent marker for histopathologic differentiation between desmoplastic trichoepithelioma and morphea-like basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1998, 20, 140-142.
 46. **Pham T.T., Selim M.A., Burchette J.L. Jr, Madden J., Turner J., Herman C.:** CD10 expression in trichoepithelioma and basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2006, 33, 123-128.
 47. **Lum C.A., Binder S.W.:** Proliferative characterization of basal-cell carcinoma and trichoepithelioma in small biopsy specimens. *J Cutan Pathol* 2004, 31, 550-554.
 48. **Vigneswaran N., Haneke E., Peters K.P.:** Peanut agglutinin immunohistochemistry of basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 1987, 14, 147-153.

Otrzymano: 18 IX 2012 r.

Zaakceptowano: 25 II 2013 r.