

# PELLE & DNA

*I due pezzi che compongono questo Focus sono stati presentati, assieme, durante il Congresso "Dermatologia per il Pediatra", a Rimini, nel maggio 2002. Gli Autori avevano preteso di esporre l'intera materia dividendo a metà per ciascuno i venti minuti di tempo dell'unica relazione. L'insuccesso è stato strepitoso quanto prevedibile. Malgrado quello e malgrado né la prima né la seconda relazione contengano aspetti applicativi, è sembrato alla Rivista che entrambi i pezzi possedessero, nella loro ricerca di una chiave "generale", una sufficiente componente istruttiva per il "generalista". Il primo pezzo riguarda malattie costituzionali, prevalentemente monogeniche, anche se spesso controllate da alleli diversi: le malattie sono per la maggior parte rare o molto rare (ma alcune anche molto comuni) e aiutano comunque a capire qualcosa della fisiologia normale della cute e dell'adattamento evolutivistico dell'uomo all'ambiente; il secondo pezzo riguarda le malattie autoimmuni della pelle, che sono poi le più comuni tra le malattie autoimmuni e interessano, nel loro insieme, fino al 5% della popolazione; queste sono tutte poligeniche e aiutano a capire i percorsi della ricerca genetica e della risposta immune.*

## La cute, tra ecologia e genetica

FRANCO PANIZON, VALENTINA LEONE

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

### THE SKIN BETWEEN GENETICS AND THE ENVIRONMENT

(*Medico e Bambino* 2003;22:221-232)

#### Key words

Skin, Skin diseases, Genetics, Molecular biology

#### Summary

*Skin diseases are categorised according to their genetic characteristics and to the main functions of the skin: as a barrier against infectious agents, as a regulator of the water and thermal exchanges with the outside, as a mechanical protection and as a protection against ultraviolet radiation. The article also provides an overview of the main structural characteristics of the skin, of its evolutionistic significance, of racial differences, and of current knowledge of the molecular bases of the main genetic skin diseases.*

La cute è simbolicamente al confine tra l'organismo, che protegge, e l'ambiente, in cui l'organismo si realizza. Le varianti genetiche che, a livello cutaneo, determinano le peculiarità razziali e personali degli esseri umani, esprimono, attraverso la biodiversità, le strategie adottate dall'organismo per adattarsi all'ambiente. Non sorprende che le mutazioni che hanno interessato nel corso dell'evoluzione questa zona di confine degli esseri viventi che è l'ectoderma (compreso il neurocitoderma) siano estremamente varie e numerose.

Per altro verso, negli ultimi decenni, la genetica ha fatto progressi incredibili, accelerati esponenzialmente negli ultimi anni: la lista dei geni responsabili di dermatologie genetiche mappati o clonati e delle molecole che da questi geni vengono prodotte (proteoma) è lunga e complessa. Tuttavia i risultati, sul versante clinico, e anche su quello della mera comprensione, sono certamente inferiori all'atteso. La scoperta del ruolo codificante degli introni, la fine dell'assioma "un gene una proteina", la scoperta di un milione e mezzo di SNP (*Single Nucleotide Poly-*

*morphism*) non hanno, per ora, aiutato a semplificare, chiarire e ordinare la patologia. Tutto questo limita evidentemente le ambizioni, anche per l'immediato futuro, di "capire", dallo studio analitico del genoma, la variabilità umana.

Ci limiteremo a descriverla, utilizzando argomenti di genetica evolutivistica e di genetica delle popolazioni, e limitandoci a una rassegna su alcune malattie monogeniche esemplari (una ventina), per lo più ben caratterizzate sul piano molecolare, e di alcune altre malattie poligeniche multifattoriali - come l'acne, la dermatite atopica, la psoriasi - indirettamente modulate dai geni, tutte prese in considerazione in funzione della loro interferenza o dipendenza rispetto alle principali funzioni della cute: l'effetto barriera, la protezione meccanica, l'omeostasi termica, la protezione attinica.

Il senso di questa rassegna non è tanto quello di fare una sinossi, impossibile, sulle malattie genetiche della cute, quanto di mettere in evidenza, attraverso gli *experimenta naturae* che sono le malattie, la complessità del controllo genetico della cute e le basi biologiche su cui posa la variabilità interindividuale e inter-razziale degli effetti della interazione tra cute e ambiente.

Un quadro sinottico della materia è illustrato nelle due pagine seguenti.

## LA PELLE COME ORGANO DI BARRIERA

**MALATTIA, difetto, bersaglio**

PSORIASI, **poligenica**, T-linfociti, cheratinociti?

ITTIOSI VOLGARE, **sintesi della cheratina**, strato granuloso

ITTIOSI X-ASSOCIATA (**steroido-solfatasi**), *ganga interstiziale dello strato spinoso*

ITTIOSI RECESSIVE, **sintesi della cheratina**, cheratinociti

ITTIOSI SECONDARIA (REFSUM), **acido fitanico**, *ganga interstiziale dello strato spinoso*

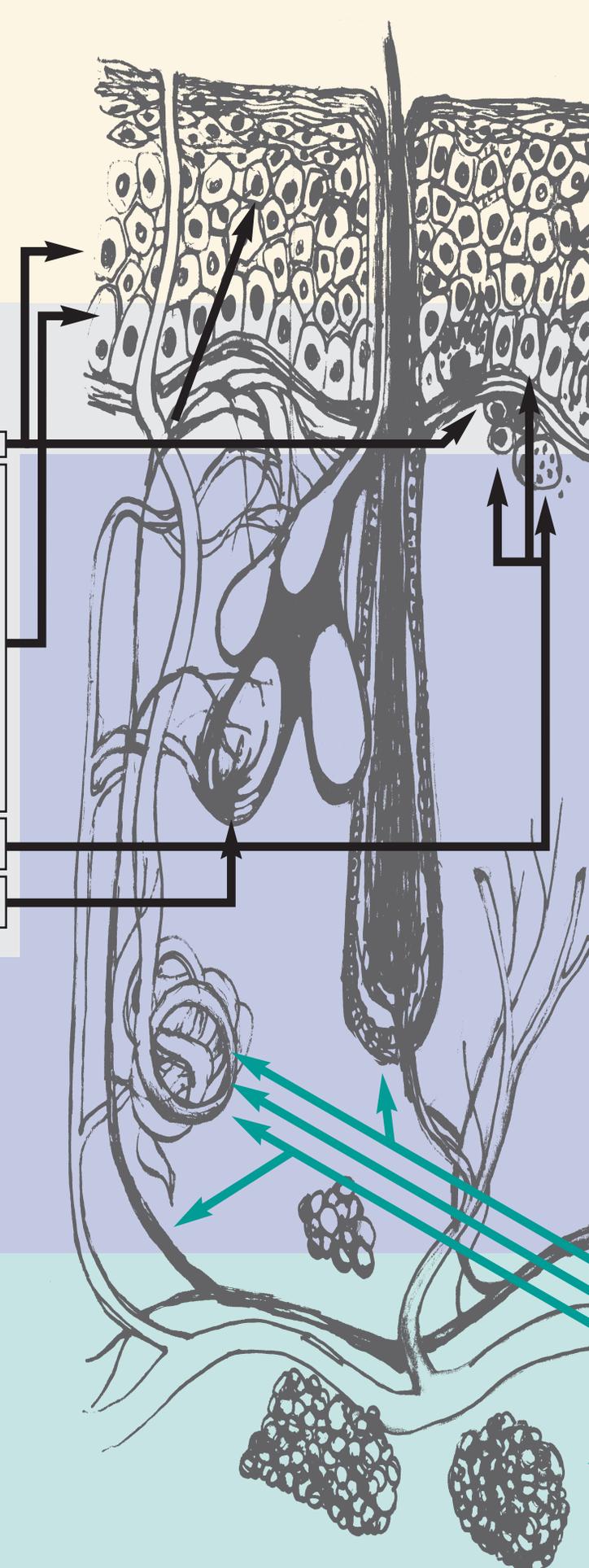
ITTIOSI EPIDERMOLITICA, **sintesi della cheratina 1 o 5**, *strato spinoso*

IPERCHERATOSI (CHERATOSI PILARE), **autosomico-dominante**, *ipercheratosi del bulbo*

EPIDERMOLISI BOLLOSA SIMPLEX, **sintesi della cheratina 14 o cheratina 5**, *strato spinoso*

DERMATITE ATOPICA, **chimasi mastocitaria, IgE, altro**, *mastociti, linfociti (cheratinociti? sebo?)*

DERMATITE SEBORROICA, **sintesi lipidi**, *composizione del sebo, ghiandola sebacea*



## LA PELLE E I RAGGI SOLARI

### MALATTIA difetto, bersaglio

ALBINISMO, **tirosinasi**, *sintesi della melanina*

VITILIGO, **poligenica**, *T-linfociti, melanocita*

IPER/IPOSENSIBILITÀ ALLA VITAMINA D, **VDR (recettore della vitamina D)**, *osso, macrofago, T-linfocita*

XERODERMA PIGMENTOSO, **enzimi di riparazione del DNA**, *cute, SNC, carcinogenesi*

SINDROME DI COCKAYNE, **enzimi di riparazione del DNA**, *cute, SNC, crescita, carcinogenesi*



## LA PELLE COME TESSUTO DI PROTEZIONE

### MALATTIA, difetto, bersaglio

EPIDERMOLISI BOLLOSA GIUNZIONALE, **laminina 5**, *lamina basale*

EPIDERMOLISI BOLLOSA DERMATOLITICA, **fibrille del collagene VII**, *derma*

SINDROME DI EHLERS-DANLOS

Tipo I: **collagene V**

Tipo II: **collagene I**

Tipo III: **pro-collagene II**

Tipo IV: **collagene III**

Tipo V: **non noto**

Tipo VI: **lisil-idrossilasi**

Tipo VII: **catena pro-alfa 1, catena pro-alfa 2, proteinasi pro-collagene**

Tipo VIII: **non noto**

Tipo IX: **vacante** (oggi: difetto di trasporto del rame)

Tipo X: **fibronectina?**

Tipo XI: **vacante** (oggi: sindrome di ipermotilità articolare), *derma, ligamenti*

*derma*

"

"

"

"

"

"

"

"

"

"

"

MALATTIA DI MARFAN, **pro-alfa 2**, *fibrillina*

OSTEOGENESI IMPERFECTA TIPO I, **pro-collagene I**, *osso*; TIPI II, III, IV, **catena pro-alfa 2**, *osso, derma*

CUTIS LAXA, **fibronectina**, *derma*

MUCOPOLISACCARIDOSI I, IH: **alfa-ialuronidasi**, *derma*

VON RECKLINGHAUSEN, **neurofibromina**, *cute, SNC/nervi, osso, ligamenti*

SCLEROSI TUBEROSA, **tuberina**, *cute, SNC*



## LA PELLE COME ORGANO TERMOSTATICO

### MALATTIA, difetto, bersaglio

DISPLASIA ECTODERMICA ANIDROTICA, **autosomico-recessiva**, *ghiandola sudoripara, denti, capelli*

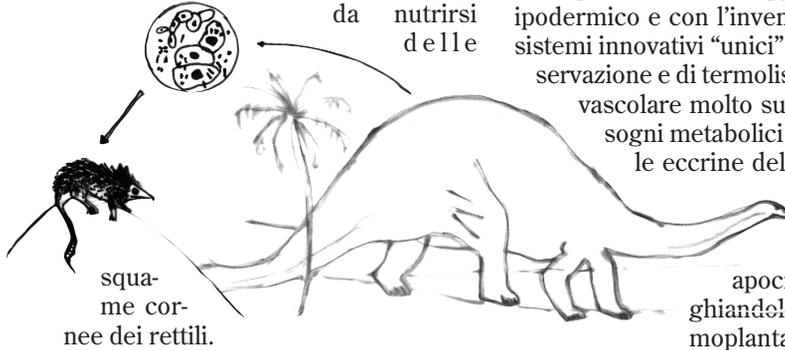
FIBROSI CISTICA, **canale trasporto del sodio**, *composizione del sudore*

DISAUTONOMIA, **sistema nervoso autonomo**, *ghiandola sudoripara, vasi*

OBESITÀ, MAGREZZA, **condizioni poligeniche**, *adipe*

## UN APPROCCIO EVOLUZIONISTICO ALLA GENETICA DELLA PELLE

Un primo salto indietro nel tempo, di alcune decine di milioni di anni, ci porta alla fine del Mesozoico, e non riguarda l'uomo, ma i funghi, i batteri e l'intero ordine dei mammiferi. Prima di allora i funghi cherotinofili del suolo avevano largamente da nutrirsi delle



squamate dei rettili.

Poi, la progressiva riduzione di questa fonte nutritiva e la concorrenza con i batteri, dotati di più potenti armi litiche, li hanno convinti ad abbandonare il suolo. La scelta di passare alla cute dei mammiferi è dipesa in larga misura dal sebo: questo ha un'azione protettiva contro i batteri, e costituisce un *pabulum* nutritivo per molti funghi. I funghi, a loro volta, hanno elaborato strumenti di interazione aggressiva (enzimi cherotinolitici, produzione di una nicchia alcalina, mediante l'ammoniaca, per rammollire la cheratina), e si è stabilito un equilibrio ambientale oscillante tra colonizzazione e malattia.

Un secondo salto ci porta a circa due milioni di anni fa, tra la scomparsa dell'australopiteco e la nascita dell'*Homo habilis*. È il momento in cui l'omnide perde il pelo (la scimmia nuda).

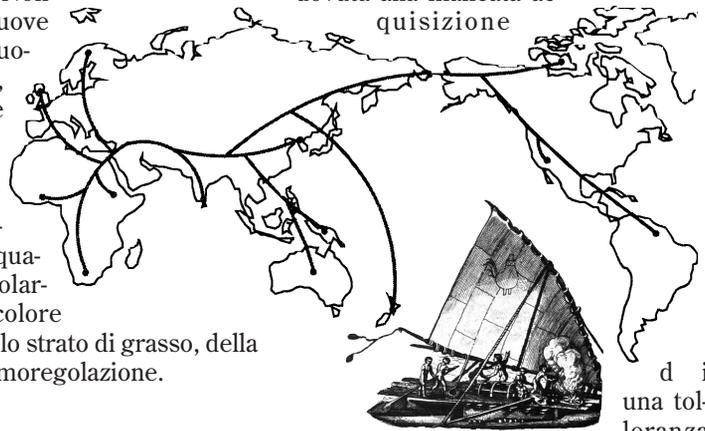
La perdita del pelo, un'eccezione nel mondo animale, comporta la ne-



cessità di risolvere due problemi: avere una cute che, malgrado l'impoverimento, comunque resista alla violenza fisica (morsi, cadute, percosse), e, più cogente, garantire la termoregolazione. Al primo problema la risposta è consistita nel rinforzo elastico del tessuto dermico e nello sviluppo delle papille; al secondo problema l'evoluzione ha risposto con lo sviluppo del grasso ipodermico e con l'invenzione di due sistemi innovativi "unici" di termoco-

servazione e di termolisi: un sistema vascolare molto superiore ai bisogni metabolici e le ghiandole eccrine del vello, che, a differenza delle ghiandole apocrine e delle ghiandole eccrine palmoplantari, non esistono negli altri animali o, se esistono, come nei primati non umani, non funzionano.

Il terzo momento che ci interessa riguarda l'*Homo sapiens*: è il momento delle migrazioni e delle differenziazioni razziali. Non compaiono nuove funzioni né nuove mutazioni, ma le diverse razze cercano la loro nicchia ambientale in funzione delle loro qualità, e particolarmente del colore della pelle, dello strato di grasso, della capacità di termoregolazione.



### L'INFLUENZA DEL SESSO E DELL'ETÀ

Il genoma si esprime anche e potentemente attraverso l'assetto della coppia cromosomica XY. A sua volta questo assetto si esprime, tra l'altro, indirettamente attraverso gli ormoni sessuali; in particolare, per ciò che riguarda la cute, attraverso la produzione di androgeni. In tutti gli animali, e anche nell'uomo, il sistema delle

ghiandole sebacee e la quantità del sebo prodotto (regolato dagli ormoni sessuali) sono maggiori nel maschio rispetto alla femmina: e questa è una prima ragione delle differenze della cute della femmina rispetto a quella del maschio.

Detto questo, è anche chiaro il come e il perché età e sesso interagiscano tra di loro nel modificare le caratteristiche e la risposta della cute

Le differenze tra i sessi non sono molto evidenti durante l'infanzia, se non nel periodo neonatale e dall'adolescenza in poi: in queste età la patologia del sebo (dermatite seborroica, acne) è più marcata nel sesso maschile.

Superato il periodo neonatale e fino al periodo prepubere, le differenze tra i sessi quasi si annullano: prevalgono le caratteristiche comuni, che nell'insieme si caratterizzano per una maggiore facilità alle infezioni da batteri (impetigine), da funghi (dermatomicosi), da virus (mollusco contagioso), dovute prevalentemente alla immaturità in difetto del sistema immunitario, alla dermatite atopica nel primo anno di vita, dovuta alla mancata acquisizione

d i una tolleranza immunologica ai trofoallergeni, e alla macerazione, dovuta, ancora, alla relativa povertà della secrezione sebacea.

Nell'adolescente si verificano tre eventi differenziali, condizionati dal sesso: la diversa distribuzione del pelo, la diversa produzione di sebo, di cui abbiamo parlato, e il diverso sviluppo del grasso sottocutaneo. Il primo evento non ha rilevanza fisiopatologica, se non per gli aspetti della reciproca attrazione sessuale; il secondo lo ha, co-



me già detto, per l'asma e per la dermatite atopica, ma probabilmente anche per la molto maggiore incidenza di micosi, tre volte più nel maschio rispetto alla femmina (pro-

tabilmente i micofiti sono ghiotti del sebo maschile); l'aumento del grasso sottocutaneo nella ragazza ha infine rilevanza sulla conservazione del calore, e corrisponde alla "scelta evolutiva" di una termoprotezione prevalentemente conservativa della femmina (più sedentaria) e prevalentemente attiva (termogenesi muscolare) del maschio.

Più avanti con l'età (siamo evidentemente ormai fuori dall'età dello sviluppo) il tempo danneggia la cute e gli annessi in due modi diversi e opposti nei due sessi, sempre in dipendenza, almeno in parte, dal controllo ormonale, androgenico, del sebo: dopo la menopausa, nella donna, la produzione di androgeni e di sebo diminuisce e la cute perde freschezza prima di quella dell'uomo; l'uomo invece perde i capelli prima e in maniera più massiva della donna (sono in causa sia l'ereditarietà, autosomica dominante, controllata dal sesso, e gli androgeni, il cui difetto relativo protegge in larga misura la donna dalla calvizie).

Altri aspetti dell'invecchiamento, dovuti prevalentemente all'esposizione ai raggi attinici (elastosi solare, cheratosi solare, "pelle del marinaio", "pelle del contadino"), interessano molto di più la razza caucasica che le razze di colore, e l'uomo più che la donna.



## LA PELLE COME BARRIERA (L'IMPERMEABILE)

### I componenti del sistema

La cute protegge il corpo dall'acqua e dalle perdite idriche, dai batteri, dai funghi e dagli antigeni esterni. Queste funzioni sono affidate al



guscio epidermico, sostanzialmente simile nell'uomo e negli altri mammiferi, anche se mediamente più spesso e più differenziato nel primo.

L'epidermide è di per sé un sistema complesso, strutturato su due componenti, la malta e i mattoni.



La malta è costituita dalla ganga idro-glicolipidica, costituita prevalentemente da glicosaminoglicani e da lipidi (fosfolipidi e steroli, con pochi trigliceridi e acidi grassi) prodotti dai cheratinociti.

I mattoni sono i cheratinociti, tenuti assieme dai granuli di cheratojalina e dai filamenti di cheratina che essi stessi producono nel corso del processo di moltiplicazione e di differenziazione maturativa, dallo strato malpighiano (basale, spinoso, granuloso) allo strato corneo (Figura 1).

Lo spazio intercellulare è molto ristretto (*tight junction*) nello strato granuloso, che prende il nome dalla ricchezza dei granuli di cheratojalina e che, assieme allo strato corneo, costituisce il vero "guscio" dell'uomo: nello strato corneo lo spazio è invece molto più largo (*gap junction*), costantemente di 200 millimicron, occupato dalla ganga idro-glico-lipidica e attraversato dai tonofilamenti di cheratina che legano una cellula all'altra, e che danno allo strato l'apparenza spinosa.

La cheratina è un eterodimero costituito da una catena K1 (cromosoma 17) e da una catena K2 (cromosoma 12). Lo strato basale dei cheratinociti è ancorato, tramite gli emidesmosomi, alla lamina basale, a sua volta ancorata al derma da fibrille elastiche. Questa viene sintetizzata nelle cellule dello strato basale malpighiano, che è lo strato riproduttivo. Dallo strato malpighiano le cellule, in parte maturando in parte invecchiando, si spostano verso la superficie della cute; al loro interno la cheratina prende forma nei tonofilamenti, più abbondanti nello strato spinoso e nei granuli di cheratojalina, più abbondanti nello strato granuloso. Una terza formazione cheratinica si ritrova nelle cellule più superficiali, i cheratinosomi o corpi lamellari di Odland.

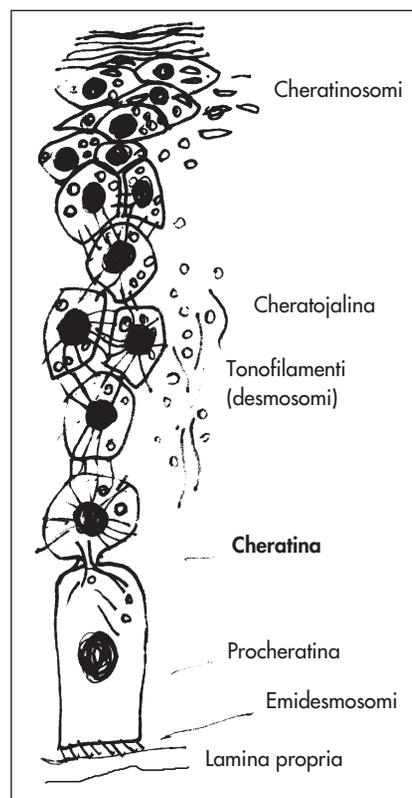


Figura 1. Filiera della sintesi della cheratina.

Fa parte integrante del sistema il film grassoso del sebo (composto prevalentemente da squalene, vax-esteri, trigliceridi e acidi grassi) che forma una cuticola esterna impermeabilizzante, proteggendo lo strato corneo e mantenendo l'idratazione dell'epidermide. La presenza del sudore, *pabbulum* per i batteri e causa di macerazione epidermica, più che completare, complica il sistema: un eccesso di questa componente si può avere sia nelle condizioni di iperidrosi sia in condizioni di ipercheratosi, che producono un ristagno della secrezione sudorale.

La componente immunologica e flogistica della difesa comprende, al di sopra della lamina propria, le cellule di Langerhans e, per lo più ma non esclusivamente al di sotto della lamina, i linfociti e i mastociti.

Un sistema complesso ha naturalmente una genetica complessa (e solo in piccola parte compresa) e una patologia altrettanto complessa. Ed è naturale che la parte maggiore e la parte più specifica della patologia cutanea ri-

guardino questa funzione di barriera e questo strato della cute. È anche inevitabile collocare qui la maggior parte delle biodiversità interumane. Tuttavia, lo stato delle conoscenze ci costringe a semplificare. Considereremo solo tre aspetti:

il sebo, il sistema cheratinociti-ganga, le cellule della risposta (cellule di Langerhans, linfociti, mastociti).

### Il sebo: dermatofitosi, acne, dermatite seborroica

Abbiamo detto che la produzione del sebo è controllata dagli ormoni sessuali. Questo è probabilmente il principale fattore condizionante alcuni aspetti epidemiologici di malattie che interessano la produzione di sebo:

- la molto maggiore frequenza (x 3) delle dermatofitosi nel maschio rispetto alla femmina;
- la maggiore gravità e la frequenza un po' maggiore dell'acne nel maschio;
- l'età dell'acne e della dermatite seborroica: il periodo neonatale e l'età dall'adolescenza in poi, che sono i momenti in cui gli androgeni esercitano il loro effetto sulla cute.

Sia la **dermatite seborroica** che l'**acne** sono malattie costituzionali, di tipo poligenico multifattoriale (Figura 2).

È possibile che modificazioni genetiche del metabolismo lipidico a carico del sebo (e/o dei lipidi della ganga) abbiano a che fare anche con la dermatite atopica. In effetti la composizione del sebo, in questa malattia, è risultata consistentemente alterata per un eccesso relativo di squalene, ma non è certo che questa modificazione sia primitiva.

D'altra parte, come vedremo più avanti, sembra molto consistente l'idea che una alterazione del metabolismo lipidico faccia parte della costituzione atopica.



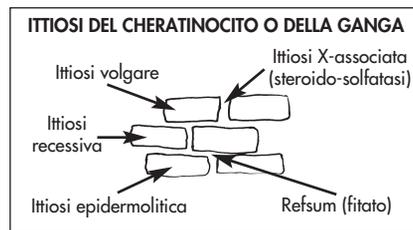
Figura 2. Acne.

**NB:** Nell'insieme, questa patologia (dermatofitosi, acne, dermatite seborroica, dermatite atopica) costituisce la parte quantitativamente maggiore della dermatologia corrente.

### I cheratinociti e la ganga idro-lipidica: psoriasi, ittiosi, epidermolisi bollosa semplice, ipercheratosi

La **psoriasi** è certamente una malattia poligenica multifattoriale, con una preponderante componente genetica. Di quest'ultima la componente maggiore, per moltissime evidenze, riguarda i linfociti T ed è HLA-associata. Ma è probabile che una parte (più specifica) riguardi la cellula-bersaglio, il cheratinocita (vedi anche nella parte dedicata alla dermatite atopica).

Le **ittiosi** costituiscono una famiglia clinicamente e geneticamente complessa, in cui possiamo distinguere (ma certamente le varianti geniche sono molto più numerose):



□ l'ittiosi volgare, autosomica dominante, comune, che appare significativamente associata all'atopia, dipende da uno o più difetti qualitativi della produzione di cheratina (Figura 3);

□ l'ittiosi X-associata, molto più rara e più grave, a comparsa clinica tra la nascita e il primo anno di vita, in cui viceversa lo strato granuloso è conservato, riguarda la composizione della ganga, ed è dovuta a un deficit di sterolo-idrosilasi;

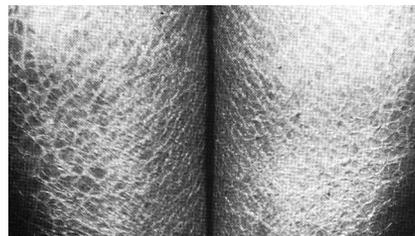


Figura 3. Ittiosi volgare.

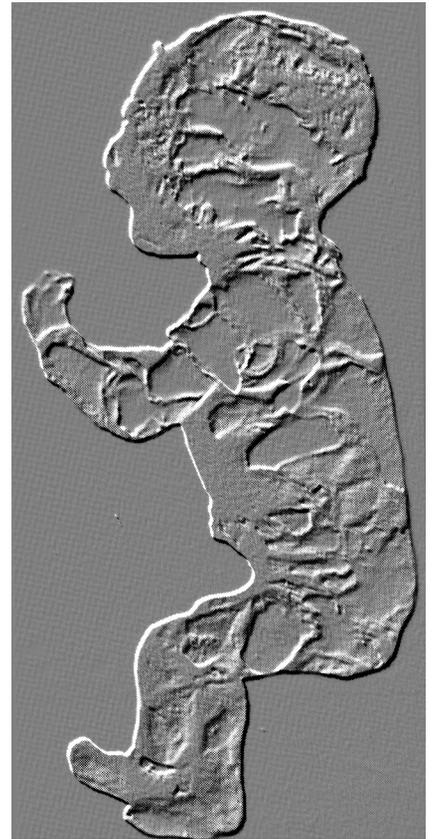


Figura 4. Ittiosi recessiva (feto Arlecchino).

□ le ittiosi gravi (Figura 4) (autosomiche recessive), ad espressione prenatale (*collodion skin*), come l'ittiosi lamellare (acantosi dello strato spinoso) e l'ipercheratosi epidermolitica (granuli giganti di cheratojalina, vacuolizzazione bollosa dello strato spinoso), riguardano la produzione dei desmosomi e della cheratojalina, con un eccesso di produzione di quest'ultima e con un difetto dei legami intercellulari. Altre forme di ittiosi secondaria, come quella che accompagna la malattia di Refsum, sono dovute ad anomala composizione della ganga, nello specifico della malattia di Refsum ad accumulo di acido fitanico nell'epidermide (Figura 5).

Le **epidermolisi bollose** costituiscono un insieme di malattie rare di differente gravità, autosomiche, recessive e dominanti, accompagnate o meno da discheratosi, con formazione di bolle intraepidermiche, dovute a differenti e per lo più non individuati errori genetici dell'epidermide.

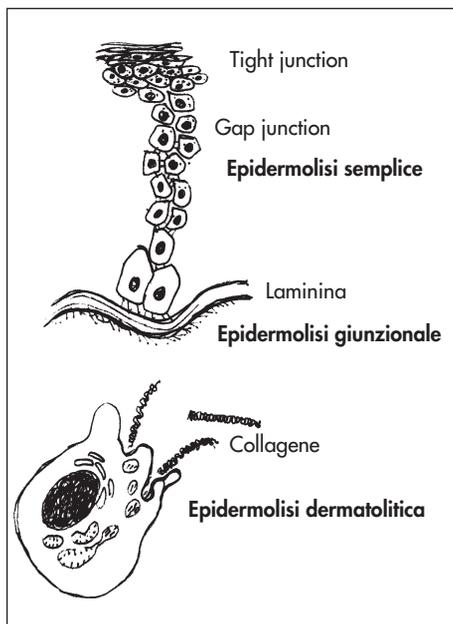


Figura 5. I tre tipi di epidermolisi.

Possono essere divise in tre gruppi:

- quelle in cui la fragilità del tessuto e quindi la sede della slaminizzazione e delle bolle riguarda l'epidermide e specificamente lo strato spinoso;
- quelle, alquanto più gravi, in cui la sede della lesione è giunzionale e riguarda la membrana basale e le fibrille di ancoraggio al derma (epidermolisi bollose giunzionali o distrofiche);
- quelle, ancora più gravi, in cui la lesione si verifica all'interno del derma (epidermolisi bollose dermatolitiche o atrofiche).

In questo paragrafo ("La pelle come barriera") consideriamo solo la forma con lesioni intra-epidermiche, cioè la **epidermolisi bollosa semplice** (tipo Koebner), di cui si conoscono almeno due varianti genetiche, una autosomica dominante e una recessiva. Le due forme, insieme, hanno una frequenza di 1:50.000. Le vescicole sono superficiali e guariscono senza cicatrici (Figura 6).

Le malattie con ipercheratosi costituiscono un'altra famiglia nosologica complessa, solo in parte collegata alla ittiosi. In queste malattie, poligeniche multifattoriali, i fattori genetici e i fattori acquisiti si mescolano. Malattia con ipercheratosi è la **pitiriasi rubra pilaris**, caratterizzata da ipercheratosi



Figura 6. Epidermolisi bollosa semplice.

dei follicoli e ispessimento dello strato corneo del palmo della mano e del piede. Alcuni di questi casi sembrano dovuti a carenza di vitamina A; altri, non familiari, compaiono in età avanzata e, sebbene non dovuti a carenza vitaminica, possono essere trattati con dosi elevate di vitamina A; altri ancora, autosomico-dominanti, non rispondono invece a questa terapia.

La vitamina A è efficace anche in qualche caso della rara **cheratosi follicolare** di Darier-White, autosomica dominante, e nella assai più comune **cheratosi pilare**. La cheratosi pilare è forse la più diffusa forma di malattia (no, al massimo, di disturbo) costituzionale, spesso misconosciuta, della cute dei bambini (10% circa); in questa età ha una localizzazione prevalentemente al volto (puntolini bianchi con eritema circostante non fisso); è a ereditarietà autosomica dominante (anche se nei genitori le manifestazioni si spostano alle spalle e in altre sedi).

### I mastociti: la dermatite atopica

La **dermatite atopica** ha una forte base genetica. Possiamo dire oggi, con ragionevole sicurezza, che nella dermatite atopica, che compare prima dei due anni di vita, la trofoallergia rappresenta il fattore causale preminente, mentre perde rilevanza nelle età successive, per le quali il termine di dermatite atopica sarebbe probabilmente da rivedere. Ma anche per la dermatite atopica del primo anno di vita, sulla quale l'effetto della dieta di esclusione e di scatenamento può venire sperimentato con facilità, e in cui la oggettiva compresenza di una ipersensibilità specifica, IgE mediata, verso alimenti può essere documentata nella

larga maggioranza dei casi, esiste sicuramente (come per l'asma) un "secondo fattore" che determina l'espressione cutanea della malattia. Anzi, possiamo dire sicuramente che questo "secondo fattore" ha un peso genetico molto superiore a quello della base genetica dell'atopia. Il fattore di rischio più importante perché il bambino abbia l'eczema non è la presenza di patologia allergica nei genitori, ma specificamente una storia genitoriale di eczema.

È probabile, come per l'asma, in cui il "secondo fattore" è la iper-reattività bronchiale, che è peraltro controllata da più di un gene, che in realtà anche questo "secondo fattore" non sia monogenico.

Allo stato attuale delle conoscenze, il difetto specifico di un enzima, la protein-chinasi dei basofili, è stato riconosciuto come il principale carattere genetico comune ai soggetti eczematosi. Questo gene è locato nel cromosoma 14 (14q11.2).

Altri tre geni (1q21, 17q25, 17p20) associati alla dermatite atopica sono associati anche alla psoriasi, altra malattia poligenica multifattoriale. Questa associazione suggerisce che nella dermatite atopica anche i cheratinociti, che in effetti vanno incontro ad acantosi e che sappiamo essere coinvolti nella risposta immune, possano essere primitivamente interessati. Certamente nella patogenesi della dermatite atopica sono coinvolti anche le cellule di Langerhans e i linfociti dell'epidermide e del derma, a loro volta controllati da geni che codificano per le IgE specifiche (apparentemente diversi da quelli associati all'asma).

Infine, sono stati candidati come corresponsabili altri fattori controllati geneticamente, che riguardano la capacità di sintetizzare gli acidi grassi poli-insaturi a lunga catena (LC-PUFA). Si tratta di osservazioni non recenti, ma recentemente confermate, che suggeriscono che gli LC-PUFA del bambino eczematoso (e, più in ge-



nerale, del bambino atopico) abbiano un loro profilo, già riconoscibile sul sangue cordonale e, in parte, indipendente dalla dieta.

Anche per la **mastocitosi** (urticaria pigmentosa), malattia relativamente comune nel bambino e usualmente acquisita e sporadica, a eziologia ignota, è probabilmente in gioco un fattore genetico che controlla più che la qualità (che sembra normale) la capacità di proliferazione dei mastociti (che è aumentata). In 14 famiglie è stata descritta una varietà autosomica dominante.

## LA PELLE COME PROTEZIONE MECCANICA (IL MANTELLO)

### I componenti del sistema

La pelle è un mantello di protezione solido, impermeabile, elastico, riparabile, con uno strato esterno impermeabile, bene ancorato al tessuto compatto ed elastico del derma che costituisce il tessuto portante del mantello. Il mantello deve adattarsi al movimento e resistere ai traumi fisici. La consistenza, la resistenza, la riparabilità e l'elasticità del mantello cutaneo sono legate alla qualità delle catene proteiche che formano le fibre connettivali ed elastiche, ai glicani che costituiscono la sostanza fondamentale e ad alcune proteine di riparazione: la neurofibromina, la tuberina e la amartina.



### I difetti strutturali delle fibrille dermiche: epidermolisi bollosa distrofica e atrofica

Ritroviamo qui, come già anticipato, l'epidermolisi bollosa, nelle sue varietà profonde: la **epidermolisi bollosa giunzionale o distrofica** (tipo Pasini) e la **epidermolisi bollosa dermatolitica o atrofica o letale** (tipo Herlitz-Pearson). Nella prima, dovuta a un difetto della lamina basale e delle fibre di ancoraggio di questa con il derma, le bolle guariscono ancora senza cicatrici, provocando però atrofia cutanea o perdita delle unghie. Nella seconda, dovuta a errori nella degra-

dazione delle fibre del collagene dermico, la guarigione si verifica solo con gravi esiti cicatriziali e spesso con mutilazioni (*Figura 7*).

Molte malattie sistemiche hanno a che fare con la qualità delle fibre collagene ed elastiche (*Tabella I*).

Le malattie delle fibre collagene e dell'elastina difficilmente hanno una evidenza esclusivamente cutanea; più tipicamente e comprensibilmente sono malattie sistemiche che interessano anche o prevalentemente la cute.

Così, nell'**osteogenesi imperfetta** (difetto di sintesi del collagene I) e nella sindrome di Marfan (difetto di sintesi della fibrillina) la cute è solo marginalmente e occasionalmente interessata (sottigliezza, cicatrici chirurgiche più estese, ipervisibilità dei vasi).

Invece un interessamento cutaneo si ha in alcune delle numerose forme della **sindrome di Ehlers-Danlos**, che è certamente la più tipica e la più complessa tra le malattie genetiche di questo gruppo.

Della sindrome sono conosciuti attualmente 11 diversi tipi, a diverso tipo



**Figura 7.** Epidermolisi bollosa dermatolitica.

di ereditarietà (autosomica recessiva, dominante, X-associati); di 7 di questi tipi è conosciuto anche il gene o almeno il difetto genetico, riguardante le fibre del collagene (I, II, III, V) o del procollagene, oppure la collagenasi, la lisin-idrossilasi e la fibronectina; due dei tipi sono oggi "vacanti" perché riccollocati in altre caselle nosografiche.

La malattia di Ehlers-Danlos, specie nel suo tipo I, è caratterizzata da alterazioni cutanee molto tipiche (dalla cutis laxa iperelastica - *Figura 8* - alla difficoltà di cicatrizzare, alla traslucidità con ipervisibilità dei vasi).

La **cutis laxa** (non iperelastica) riguarda le fibre elastiche (*Figura 9*); è un interessante esempio di difetto strutturale del derma, che dà luogo a un aspetto cascante della cute, che ap-



**Figura 8.** Sindrome di Ehlers-Danlos, caratterizzata da cutis laxa iperelastica.

### COSTITUENTI DEL COLLAGENE NEI DIVERSI TESSUTI

Costituenti	Peso% g H <sub>2</sub> O approssimato	Caratteristiche
Collagene I	80	Fasci di fibrille
Collagene III	10	Fibrille fini
Collagene IV e laminina	<5	Lamine basali
Collagene V, VI, VII, elastina, fibrillina, fibronectina	<5	Elasticità
Proteoglicani e ialuronato	0,5	Resilienza

*Tabella I*

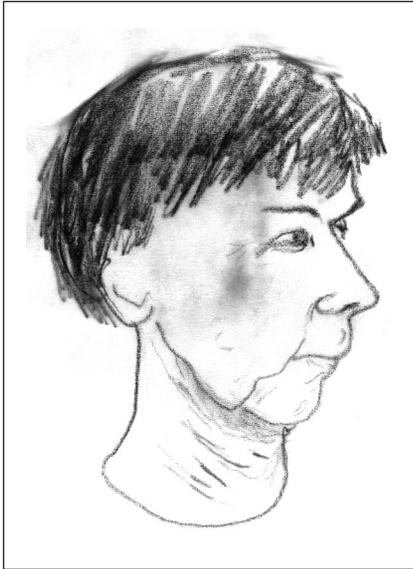


Figura 9. *Cutis laxa*.

pare peraltro più una varietà estrema della norma che non una franca patologia. L'esame ultramicroscopico delle fibre elastiche nella forma autosomica della cutis laxa dimostra un difetto di elastina (errore nella sintesi?); nella forma X-associata è invece probabile che il difetto riguardi la fibronectina e il cross-linking tra fibre collagene e fibre elastiche.

### Mucopolisaccaridosi

Anche i glicani della sostanza fondamentale cambiano nel corso della vita (invecchiano), e il tessuto sottocutaneo, di conseguenza, perde con l'età turgore e diminuisce il suo contenuto idrico.



Figura 10. *Mucopolisaccaridosi*.

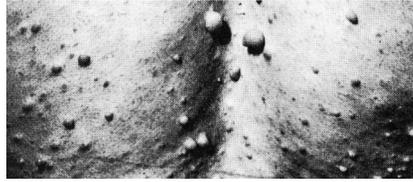


Figura 11. *Malattia di von Recklinghausen*.

Le **mucopolisaccaridosi** costituiscono il modello di malattia genetica in cui, per l'accumulo di eparatan-solfato o di dermatan-solfato, si hanno quelle alterazioni della consistenza, dello spessore e dell'elasticità della cute che le caratterizzano. Ma anche due diversi influssi ormonali, quello del cortisolo e quello degli steroidi sessuali (anch'essi geneticamente controllati dai cromosomi X e Y), modificano consistentemente la "freschezza" della cute, legata alla qualità della sua idratazione come a quella delle fibre dermiche, dando luogo a una fisionomia grossolana, con cute spessa e carnosa (Figura 10).

### I difetti delle proteine di riparazione: malattia di von Recklinghausen e sclerosi tuberosa

Nella **malattia di von Recklinghausen tipo I** la facilità a formare tumori - sia i tumori benigni dei nervi (neurofibromi) sia i tumori e le malformazioni cerebrali sia i noduli di Lisch (amartomi dell'iride) sia i difetti scheletrici (pseudoartrosi, scoliosi, osteolisi, ginocchio valgo o varo) sia probabilmente anche le macchie caffelatte e le lentiggini - è dovuta al difetto di una

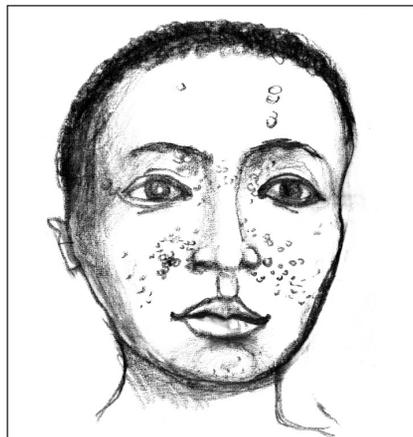


Figura 12. *Sclerosi tuberosa*.

proteina regolatrice, la neurofibromina, con una conseguentemente ridotta capacità di riparare i microdanni tissutali (Figura 11).

Similmente nella **sclerosi tuberosa**, un difetto di tuberine, proteine che modulano l'attività GTP-asi, conduce alla formazione di lesioni pseudotumorali (Figura 12) o tumorali (angiomi, angiofibromi, miomi, astrocitomi) e di aree cutanee caratterizzate da difetto di pigmentazione.

### LA PELLE COME ORGANO TERMOREGOLATORE (LA TUTA TERMICA)



### I componenti del sistema

Il meccanismo della termoconservazione e della termodispersione ha la cute come organo effettore principale. Questo meccanismo agisce "passivamente", attraverso l'effetto isolante del derma, e specialmente dell'ipoderma (grasso), e "attivamente", attraverso le modificazioni circolatorie (apertura e chiusura di shunt arteriolo-venulari; iperemia e pallore), e specialmente sulla sudorazione da parte delle ghiandole sudoripare.

### Il sudore

Le **ghiandole sudoripare** sono di tre tipi: le ghiandole eccrine della pianta del piede e del palmo della mano (che rispondono allo stimolo emotivo e non allo stimolo termico); le ghiandole eccrine del vello, che non sboccano nel pelo e che rispondono esclusivamente allo stimolo termico; le ghiandole apocrine delle ascelle, che rispondono sia allo stimolo termico che a quello emotivo. Sono le ghiandole eccrine del vello quelle più coinvolte nei meccanismi della termoregolazione.

I mammiferi inferiori non hanno ghiandole eccrine se non nella pianta del piede; i primati non umani hanno sia le ghiandole eccrine del palmo delle mani sia le ghiandole apocrine delle ascelle sia le ghiandole eccrine del vello, ma queste ultime non funzionano.

Non ci risulta che nelle razze umane ci sia una diversa capacità di sudare, anche se questo è possibile e anche

probabile (Isaia si riferisce ai nubiani come "le genti alte con la pelle lucida"); certamente ci sono spiccate diversità individuali, costituzionali.

Il sesso influenza in maniera differenziata soltanto le ghiandole sudoripare apocrine, che iniziano a funzionare solo con la pubertà.

## Displasia e disfunzioni delle ghiandole sudoripare: displasia ectodermica, disautonomia, fibrosi cistica

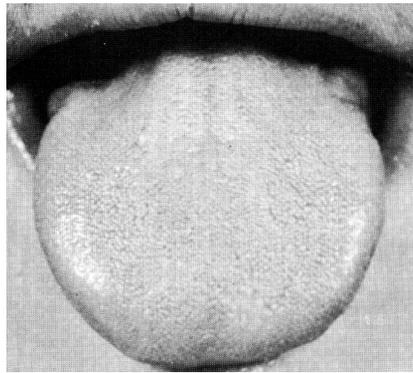
La **displasia ectodermica anidrotica** è una rara condizione autosomica recessiva, il cui gene è stato individuato con precisione. L'assenza o la povertà di ghiandole sudoripare, in questa malattia, si esprime tipicamente, dai primi giorni di vita (e prima dunque che le alterazioni dello smalto dentario orientino la diagnosi; *Figura 13*) con un difetto della termoregolazione, e quindi con febbre e febricola. La diagnosi si faceva una volta provando a scrivere sulla pelle con la matita copiativa (se non c'è l'umidità del sudore, non scrive).

Una condizione meno rara di intolleranza al calore con ipoidrosi si osserva in alcuni adulti, di servizio nelle regioni tropicali, e prende il nome di **astenìa ipoidrotica**. In questa condizione si rileva una occlusione dei dotti escretori delle ghiandole sudoripare, con una "miliaria profunda"; è probabile che la assai più comune **miliaria rubra** così come la **miliaria cristallina**, ancora più comune e più lieve, siano patogeneticamente correlate a questa condizione estrema.

Il contrario avviene in una delle più note malattie genetiche, la **fibrosi cistica**, nella quale la perdita di sudore ipersalato produce shock ipovolemico. Si ricordi (anche per una possibile correlazione tra queste espressioni cliniche) che esistono forme mono-sinto-



**Figura 13.** *Displasia ectodermica anidrotica.*



**Figura 14.** *Appiattimento delle papille gustative nella disautonomia familiare.*

matiche di fibrosi cistica, caratterizzate soltanto dal sudore ipersalato, e che l'ipotesi prevalente sulla natura del danno primitivo nelle diverse forme di miliaria è proprio l'effetto irritante dell'eccesso di sodio.

Più disturbanti sono le condizioni con iperidrosi. Di queste, la prima da citare (più per l'esemplarità che per la rilevanza epidemiologica) è la **disautonomia familiare**, o malattia di Riley, in cui l'iperidrosi, assieme ai disturbi della termoregolazione (febbre di natura non spiegata) e all'appiattimento delle papille gustative, è una delle manifestazioni più riconoscibili (*Figura 14*).

Molto più comuni, tipiche e socialmente disturbanti, sono l'**iperidrosi ascellare**, quella **palmoplantare**, quella **generalizzata** (quest'ultima comune nel bambino, specialmente durante il sonno), da attribuire a squilibri neurovegetativi e tipicamente modificati dalla emotività.

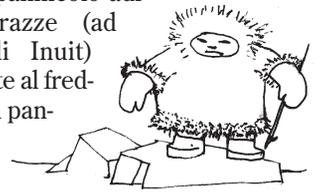
## La termoregolazione vascolare



È un fattore razziale, apparentemente unico, la capacità degli aborigeni dell'Australia di cortocircuitare senza danno la circolazione degli arti nelle fredde notti del deserto. Il disturbo della termoregolazione della disautonomia familiare, già nominata, è prevalentemente legato a un difetto della regolazione di questo meccanismo.

## Il pannicolo adiposo

Razza, sesso e familiarità influenzano molto il pannicolo adiposo. Le razze (ad esempio gli Inuit) molto esposte al freddo hanno un pannicolo adiposo molto spesso. Nel-



l'evoluzione, la donna, in accordo con una vita più sedentaria, ha scelto piuttosto la protezione passiva dal freddo (adipe) che la termogenesi attiva (musccolatura). Questo carattere, oltre che razziale, è familiare, ereditario, anche se sicuramente poligenico. Anche le alterazioni del pannicolo adiposo connesse all'età (cellulite) sono peculiari del sesso femminile.

## LA PELLE E LE RADIAZIONI ATTINICHE (IL PARASOLE)

### Le componenti del sistema

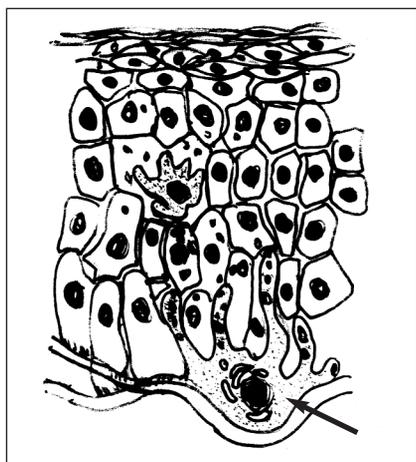
Le componenti del sistema sono: le radiazioni come causa di offesa; la melanina come scudo difensivo; il DNA; il recettore della vitamina D; la cheratina e l'elastina come oggetto del danno.

I danni da raggi attinici sono cumulativi, sia quelli, più comuni, che danno luogo ad alterazioni distrofiche della cute, come l'elastosi solare, la pelle del marinaio o le lentiggini senili, sia quelli che danno luogo a tumori, dal comunissimo basalioma all'epitelioma spinocellulare, al melanoma. Tutti questi effetti sono più marcati nei soggetti caucasici e nei dermatipi più chiari.

Il colore della pelle è il principale marker delle differenze razziali. È dovuto prevalentemente alla melanina (eumelanina e feomelanina). A sua volta la melanina è prodotta dal melanocita, una cellula ancorata alla lamina basale, ciascuna delle quali controlla una colonna di cheratinociti ai quali e tra i quali trasferisce i granuli di cheratina (cheratinosomi).

La sintesi, l'aggregazione nei melanosomi e tra melanosomi, la migrazione, e il catabolismo della melanina sono controllati, nel topo, da più di 70 geni. Le diverse sfumature di colore, nel-





**Figura 15.** Il melanocita (freccia) e la colonna dei cheratinociti che sta sotto il suo controllo.

le razze caucasoidi e negroidi, sono presuntivamente controllate da altre 3 o 4 paia di geni (Figura 15).

Il colore della pelle è tanto più scuro quanto più ci si avvicina all'equatore. Questo è tanto ovvio da risultare anche quasi certa la deduzione che il diverso bisogno di esposizione al sole (per produrre vitamina D), e complementariamente la differente capacità di resistere ai danni da radiazione, ha condizionato le migrazioni dei popoli nel senso della longitudine, selezionandone il successo di acclimatazione (Figura 16). È accaduto che le popolazioni con cute povera di melanina dovessero accumularsi in vicinanza del circolo polare; ed è accaduto anche che in queste popolazioni i geni per i recettori per la vitamina D fossero, per così dire, statisticamente diversi e più efficienti. L'in-

verso è successo per le popolazioni che si sono accumulate in prossimità dei tropici, per cui accade che il rachitismo si verifichi, nei Paesi industrializzati, quasi soltanto in soggetti di razza nera, e che i casi di ipervitaminosi D si siano verificati quasi esclusivamente in popolazioni nord-europee, in particolare in Gran Bretagna e nei Paesi scandinavi, che sono poi le sole popolazioni a pelle molto chiara. Questa evoluzione si è verificata, probabilmente, per selezione, nelle popolazioni caucasiche successivamente emigrate, negli ultimi 5000 anni, dall'Asia occidentale e dall'Africa settentrionale, agricoltori la cui dieta era particolarmente povera in vitamina D.

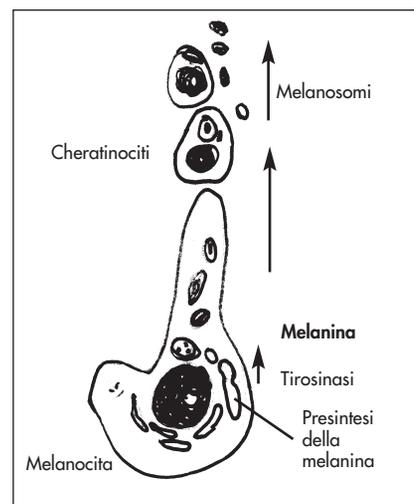
Il colore della pelle ha un rapporto intrigante con la lebbra: tanto più scura è la pelle, tanto minore è la probabilità di diventare lebbroso, a parità di esposizione al contagio. D'altro canto, la suscettibilità alla lebbra, come mostrano gli studi sui gemelli, è per l'80% un carattere genetico. Si può avanzare la supposizione che questo dipenda proprio dalla qualità del recettore per la vitamina D, carattere che è fortemente collegato con la funzione macrofagico-linfocitaria e indirettamente con la qualità della risposta a batteri intracellulari, come la tubercolosi e la lebbra.

Se la melanogenesi e l'equilibrio tra la necessità di utilizzare l'effetto biologico dei raggi UV per la sintesi della vitamina D e il bisogno di protezione nei riguardi del danno immediato (ustione) delle radiazioni stesse (melanoge-

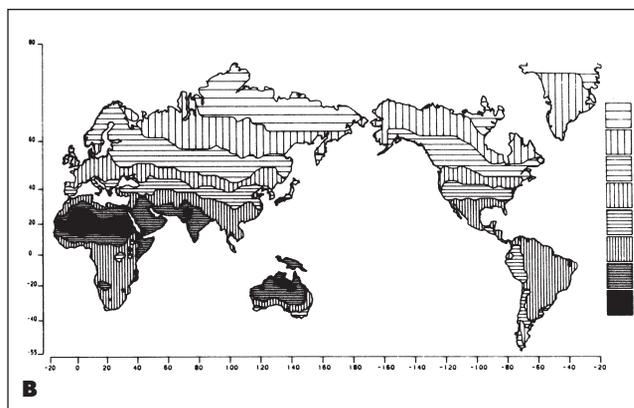
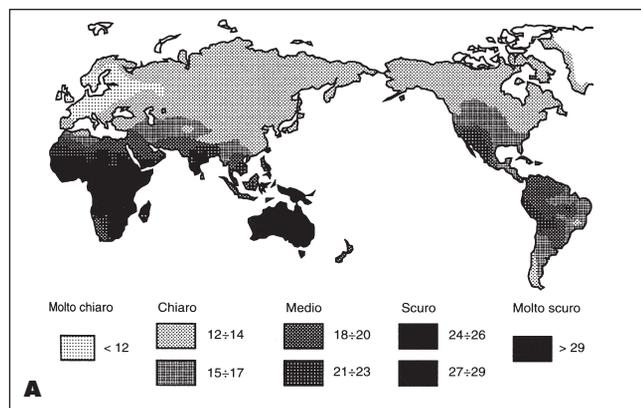
nesi) possono avere condizionato nei tempi medio-brevi alcune scelte migratorie, un altro aspetto cruciale per la sopravvivenza nel lungo termine (tumori cutanei) risiede nella capacità di ripararne i danni al DNA.

## Le malattie della sintesi della melanina: albinismo e vitiligo

Le malattie della sintesi della melanina (Figura 17) sono l'**albinismo oculocutaneo** (OCA-1, con difetto di tirosinasi, e OCA-2, tirosinasi-positivo) e la **vitiligo**, malattia poligenica multifattoriale che ha una genetica e una patogenesi in parte simili alla psoriasi. In entrambe si può toccare con mano, per la maggior severità dell'insulto attinico, l'importanza della protezione melaninica (Figura 18).



**Figura 17.** Filiera della sintesi della melanina.



**Figura 16.** Distribuzione geografica del colore della pelle, classificato in otto gradazioni secondo la scala di Luschan (A). Distribuzione geografica della componente principale dei dati climatici (B) (Da Cavalli-Sforza, Menozzi, Piazza: "Storia e geografia dei geni umani").



Figura 18. Vitiligine.

## Patologia legata alle varianti del recettore della vitamina D

I pediatri hanno sempre riservato grande attenzione agli aspetti individuali (e razziali) della iper/ipo-sensibilità alla vitamina D, che riguardano molti aspetti, dalla capacità di assorbire i raggi ultravioletti che ne attivano la sintesi a partire dal colesterolo cutaneo alla efficienza dei meccanismi enzimatici che portano al 25(OH)-colecalciferolo, alla sensibilità recettoriale. Le ricerche sulla genetica e sulle varianti del recettore DVr sono aumentate nella letteratura recente con velocità esponenziale. Dunque sia il **rachitismo** del bambino (oggi presente in pratica solo nei bambini di colore emigrati in Occidente) (Figura 19), sia l'**osteoporosi post-menopausale** (a distribuzione familiare e associata al genotipo DVr), sia i quadri da **ipersensibilità alla vitamina D** (tipici della popolazione anglosassone e scandinava), dipendono, oltre che dalla esposizione al sole e/o dall'assunzione di vitamina D, dalle caratteristiche del genotipo DVr.

Ma dipende dal genotipo VDr anche la capacità del macrofago di difendere l'organismo dalla **tubercolosi** (come è stato visto in alcuni gruppi etnici indiani) o dalla **lebbra**, come si è detto più sopra. Non è nota la relazione tra questo genotipo e la capacità di controllare le malattie autoimmuni. Sappiamo però



Figura 19. Rachitismo.

che almeno una malattia autoimmune non cutanea (il **diabete di tipo 1**), e più comprensibilmente la maggior parte delle malattie autoimmuni cutanee, sono funzione sia della esposizione al sole che della assunzione di vitamina (ricordate l'elioterapia e la vitaminoterapia della tubercolosi nella prima metà del secolo scorso? Sapienza popolare...).

## Le malattie da difetto di enzimi di riparazione del DNA: xeroderma pigmentosum e sindrome di Cockayne

Le sindromi dovute a difficoltà nella riparazione del DNA hanno due tipi diversi, entrambi drammatici, di manifestazione clinica.

La prima è lo **xeroderma pigmentosum** (Figura 20), un'atroce malattia cutanea che si esprime con lesioni crostose sulle parti esposte (viso e mani) e, con il passare degli anni, con una drammatica predisposizione ai tumori cutanei. Si verificano inoltre danni a carico del SNC. Se ne possono differenziare 7 gruppi (A-G), dovuti a diversi errori genetici riguardanti enzimi che provvedono alla rimozione del DNA danneggiato.

L'altra sindrome è conosciuta dagli anni Trenta. È una sindrome dismorfogenica, la **sindrome di Cockayne** (nanismo, ritardo mentale, faccia da uccello), che presenta tra i suoi sintomi una spiccata fotosensibilità e, anch'essa, una predisposizione ai tumori. Se ne distinguono tre gruppi (A, B, C), ciascuno con un differente difetto a carico degli enzimi addetti alla riparazione dei geni attivamente trascritti.

La conoscenza di queste sindromi e gli effetti di questi errori enzimatici sono coerenti con tutto quello che sappiamo (e anche con i dati epidemiologici della relazione tra melanomi e ustioni da sole e dell'aumento dei tumori cutanei nei Paesi più esposti agli effetti del buco dell'azoto).



Figura 20. Xeroderma pigmentosum.

## EPILOGO

Abbiamo fatto un lungo viaggio: attraverso il tempo, le ere geologiche, l'evoluzione delle forme viventi, le diverse età dell'uomo; attraverso lo spazio geografico, seguendo le migrazioni delle razze per mare e per terra; attraverso la clinica, attraverso i libri, attraverso le molecole. Abbiamo viaggiato da diletanti per materie poco note, la genetica, la dermatologia, la medicina molecolare. Abbiamo camminato con qualche incertezza e forse con troppi zig-zag. Non sappiamo quanti lettori ci abbiano seguiti fino alla fine. Sappiamo che il racconto del nostro viaggio diventerà presto una cosa sorpassata, perché in pochi anni il mondo abitato non sarà più lo stesso; l'atmosfera, i raggi solari, la pioggia, il clima saranno diversi, le razze si saranno mescolate, ma specialmente molto prima le conoscenze della genetica e della medicina molecolare avranno cambiato la nostra/vostra capacità di guardare le cose. Anche in questo sta il bello della medicina, e il senso del viaggiare e del raccontare.

## MESSAGGI CHIAVE

- Negli ultimi anni la lista dei geni responsabili di malattie dermatologiche si è fatta lunga e complessa, con tuttavia pochi risultati di ricaduta sul versante clinico.
- Alcune malattie della cute appartengono alle malattie monogeniche esemplari in quanto bene caratterizzate sul piano molecolare.
- Altre malattie sono poligeniche multifattoriali (acne, dermatite atopica, psoriasi) e dipendono dalla interferenza con alcune funzioni specifiche della cute.
- Queste sono: a) l'effetto barriera; b) la protezione meccanica; c) l'omeostasi termica; d) la protezione attinica.
- La conoscenza delle funzioni specifiche della pelle consente una migliore comprensione dei meccanismi delle patologie, delle interazioni tra genetica e ambiente, delle diversità razziali e del suo significato evolutivistico.