

*Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház Rendelőintézet
Bőrgyógyászati Osztály és Lymphoedema Rehabilitációs Osztály
(osztályvezető: Daróczy Judit dr., c. egyetemi tanár)¹
Pathológia Osztály (osztályvezető: Babarczi Edit dr. főorvos)²*

Human papilloma vírus szerepe laphámdaganat kialakulásában krónikus nyiroködémában szenvedő betegnél

The role of human papilloma virus in the development of squamous cell carcinoma in a patient suffering from congenital lymphoedema

RÉDLING MARIANNA DR.¹, SZABÓ ZOLTÁN DR.¹, BABARCZI EDIT DR.²,
DARÓCZY JUDIT DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

Krónikus nyiroködémában benignus és malignus ér eredetű daganatok, illetve hámphiperplázia (papillomatózis) előfordulása jól ismert. A sejtproliferációk oka a nyirok pangás következtében kialakuló krónikus gyulladás, ami az ér-, és hámszövetekre ható növekedési faktorok mennyiségének a növekedését okozza. Elsősorban ér eredetű daganatok megjelenése gyakori. Ritkább a laphám karcinóma kialakulása. Noonan szindrómás beteg primer nyiroködémás végtagján, a kezűjén kialakult HPV 16 pozitív elszarusodó laphám karcinómája kapcsán tárgyalják a szerzők a human papilloma vírussal történt fertőzés és a környezeti faktorok tumor genézisben betöltött szerepét. Magyarországon szerzők elsőként számolnak be elsősorban nyiroködémában kialakult elszarusodó laphámrákról.

Kulcsszavak:
nyiroködéma - Noonan szindróma
- HPV - laphám karcinóma

SUMMARY

In chronic lymphoedema benign and malignant vascular neoplasms and proliferations of the epidermis (papillomatosis) are well known to occur. Lymphatic stasis results in chronic inflammation that stimulates the production of vascular and epithelial growth factors. Vascular tumors are most likely to develop, carcinomas of the skin are rarely seen. Authors report a case of a Noonan syndrome, who developed a squamous cell carcinoma on his left hand which was affected by congenital lymphoedema. The tumor tested positive for human papilloma virus (HPV16). Authors highlight the role of human papilloma virus and environmental factors in the development of skin squamous cell carcinoma. In Hungary this is the first reported case of primary lymphoedema with squamous cell carcinoma.

Key words:
lymphoedema - Noonan syndrome -
HPV - squamous cell carcinoma

A nyirokrendszer olyan egyirányú transzportrendszer, mely a szövetközi anyag és folyadék mennyiség 25-30%-át a véráramba visszajuttatja. Ennek során a keringő limfocitákat és antigén prezentáló sejteket a nyirokcsomókba szállítja, beindítja a celluláris immunválaszt. A nyirokrendszer károsodott működése ödémához, fibrózishoz és az immunfolyamatok károsodásához vezet (1, 2). A nyiroködéma az etiológiától függően csoportosítható elsődleges és másodlagos formákba. A veleszületett (primer) nyiroködéma a nyirokerek fejlődési zavara (hipo/aplázia). A szerzett (másodlagos) nyiroködéma kialakulhat a nyirokrendszer sérülése (trauma, műtét) fertőzés (filariasis), daganatos infiltráció, sugárkezelés, vagy a nyirokrendszer túlterhelése (krónikus vénás elégtelenség,

szív-, veseelégtelenség, májbetegség) következtében (1). Nyiroködémás betegeknek a krónikus nyirokpangás miatt zavart szenved az immunkompetens sejtek migrációja. A limfocitákban gazdag nyirokfolyadékban gyulladásos citokinek (IL2, IL6) és növekedési faktorok (FGF, EGF, VEGF, VEGF-C) szaporodnak fel. A helyi immunvédekezés károsodása miatt a nyiroködémás területben a különböző szöveti struktúrák átépülési és újraképződési folyamatai megváltoznak és sejtproliferációk alakulhatnak ki. A jóindulatú elváltozások között leggyakoribb a papillomatosis. A malignus elváltozások elsősorban ér eredetű tumorok (Kaposi-féle sarcoma, Stewart-Treves szindróma), melyek patogenetikai kapcsolatban vannak a nyirokeringési zavarral és a nyiroködémát kísérő angiopáti-

ával (3, 4, 5, 6). Leírtak hámdaganatot, malignus limfómát, melanoma malignumot is a nyiroködémás területen (5, 6). A krónikus nyiroködéma molekuláris biológiai kutatása jelenleg központi kérdése a karcinogenezis kutatóknak (2, 7).

Esetismertetés

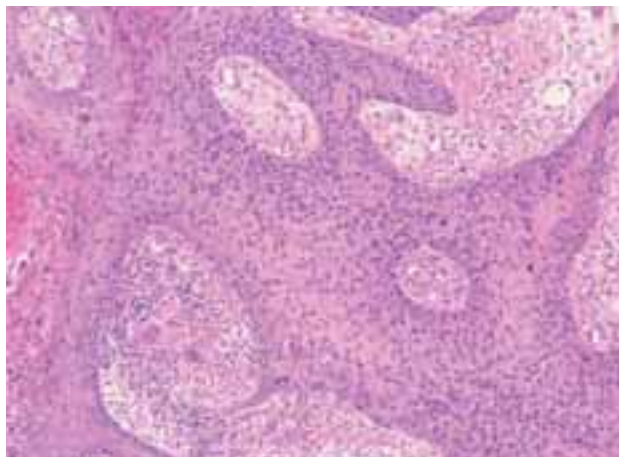
A 31 éves férfibeteg anamnéziséből kiemelendő a bal felső végtag és arcfél aszimmetriája (1. ábra), melynek háttérében cisztózusan tárgult nyirokereket találtak. Csecsemőkorban perikardiális folyadékgyülem miatt fenesztrációt végeztek, majd 6 évesen perikardium ciszta eltávolítás történt. A bal felső végtagon fokozatosan progresszív, torzító szövetszaporulatot okozó nyiroködéma csökkentése érdekében az alkaron és a kézfejen több alkalommal szövetsökentő műtét történt. A műtétek után a nyiroködéma fokozódott, a műtétek helyén hipertrofiás hegek alakultak ki. Osztályos felvételre a bal felső végtagon mozgáskorlátozottságot okozó nyiroködéma kezelése céljából került sor. A bal kéz 3. ujján az elmúlt 1 évben fokozatosan növekvő, karfiolszerűen előemelkedő, 5x8 cm-es papil-



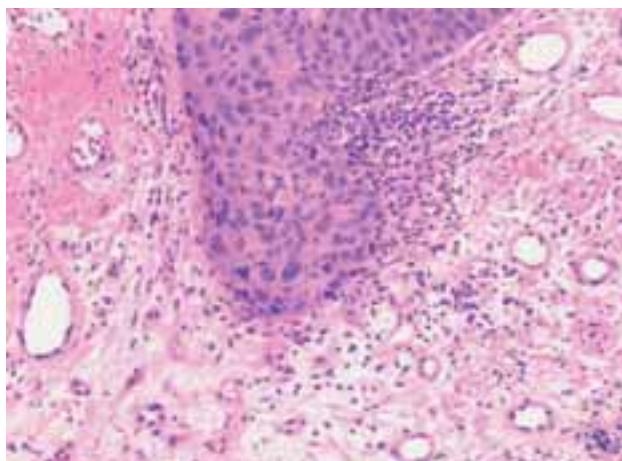
1. ábra
„Madárc”, a bal arcfél duzzanata



2. ábra
Bal kéz és alkar nyiroködéma, műtéti hegek, az ujjon papillomatosus tumor



3. ábra
Hámatípiá, koilociták és osztódó alakok, HE, 200x



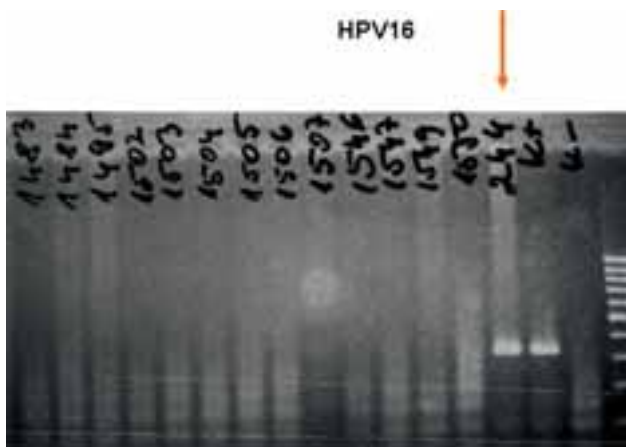
4. ábra
Szabálytalan kontúrú atípusos sejtfészek a dermiszben. Tág vér-, és nyirokkapillarisok, ödéma. HE, 200x

omatózus, nedvedző, odorózus növedéket észleltünk (2. ábra). A hám és a bőr alatti szövetek feszülését okozó nyiroködéma miatt a növedék excíziója és a seb primer zárása, vagy plasztikai fedése nem volt lehetséges. A műtét előkészítése céljából komplex ödéma-mentesítő kezelést kezdtünk (manuális nyirokdrenázs, rövid megnyúlású kompressziós pólya, torna). Tekintettel arra, hogy a növedék gyulladt volt és váladékozott, antibiotikum profilaxis mellett, helyi érzéstelenítésben a próbakimetszést végeztünk. Az ödéma-mentesítő kezelés hatására a mobilis ödémafolyadék részben kiürült és lehetővé vált a daganat több ülésben excízió és kauterizáció segítségével történő eltávolítása. A sebek másodlagosan hámosodtak. Észlelése során a kéz 2. és 4. ujján típusos vírus által okozott szemölcsök jelentek meg, melyeket exkohléaltunk.

A szövettani vizsgálat akantotikus és parakeratotikus hámot, a hámréteg teljes vastagságában atípusos hámsejteket, diszkeratotikus és osztódó alakokat mutatott. A dermiszben mélyen lenyúló atípusos laphám sejtfészek, tág kapillarisok és ödéma volt látható. Diagnózis: Elszarusodó laphámrák (3., 4 ábra).

Molekuláris patológiai vizsgálatok PCR technikával történtek. A mintából DNS izolálást követően 6 primer párral végzett HPV analízis HPV 16 pozitivitást igazolt (5. ábra). BRAF kimutató negatív eredményt adott. További genetikai vizsgálatokat Noonan szindóma irányába a Magyarországi lehetőségek hiányában eddig nem állt módunkban elvégezni.

A staging vizsgálatok (mellkasröntgen, hasi UH) áttétet nem mutattak ki.



5. ábra

A mintából DNS izolálást követően 6 primer párral végzett HPV analízis HPV 16 pozitivitást igazolt



6. ábra.

Recidíva a kéz 3. ujján

Fél éves kontrollon az ujjakon verrucosus növedékek és egy tömött tapintatú, kráterszerű 1cm nagyságú recidíva volt észlelhető, mely in toto eltávolításra került (6. ábra). A szövettani vizsgálat pszeudoepiteliomás burjánzást mutatott, mérsékelt hámsejt atípiát volt látható.

Limfoszcintigráfia igazolta a bal felső végtag nyirokereinek hiopláziáját. A szív ultrahang kornak megfelelő normál státust mutat. Nyirokvesztés nincs, szérum fehérje szint normális.

Onkodermatológián gondozzuk, időszakosan ismételt, komplex nyirokódéma mentesítő kezelést kap.

Megbeszélés

A beteg esetében a veleszületett nyirokkeringési zavart a Noonan szindróma csoportba lehet sorolni. Gyakorisága 1:1000-2500. Az öröklés lehet sporadikus vagy autoszó-

mális domináns. Esetünkben sporadikus a megjelenés. A betegség hátterében eddig 4 gént azonosítottak (10).

- PTPN11 gén mutáció (50%): NS1, LEOPARD szindróma, AML
- KRAS gén mutáció (3-17%): NS3: súlyosabb megjelenési forma, AML
- SOS1 gén mutáció (10-20%): NS4, Costello szindróma,
- BRAF1 gén mutáció (1-10%): cardio-facio-cutaneus szindróma

Mindegyik gén a Ras-MAPK (Ras-induced mitogen activated protein kinase) jelátviteli út része, mely a sejtnövekedés szabályozásának fontos része. Ennek a károsodása igazolható a cardio-facio-cutaneus és LEOPARD szindrómákban és bizonyos leukémiákban, limfómákban is.

A klinikai jellegzetességek alacsony termet, rövid nyak jellegzetes diszomorf arc, mellkas- és gerincdeformitás, laza ízületek, nem kifejezett másodlagos nemi jelleg, mérsékelt mentális retardáció, változatos szív fejlődési rendellenességek (mitrális-, aorta-, pulmonális billentyű stenózis, hipertrófiás kardiomiopátia, elégtelenül fejlett koronária artériák), perifériás és / vagy intersticiális nyirokkeringési zavar, neurológiai (halláskárosodás) és szemészeti elváltozások, vérzékenység.

Betegünknel mérsékelt mentális retardáció mellett, változatos diszmorfológiai eltérések közül a nyaknál mélyen a hát felé terjedő hajnöves, alacsonyan álló fülek, mérsékelt szemhéjptózis, madárszerű arc, makroglosszia, mikrognátia, mellkasdeformitás volt megfigyelhető. A belső szervek nyirokódémája nem volt kimutatható, a csecsemőkorban észlelt perikardialis folyadékgyülem a műtéti lebecsátást követően nem ismétlődött.

Humán papilloma vírus

A humán papilloma vírus (HPV) a DNS vírusok családjába tartozik. Kettős-láncú zárt cirkuláris genomja 7000-8000 bázis párból áll, burok nem borítja. A humán papilloma vírus több mint 100 genotípusa ismert. A vírussal történt fertőzés az esetek többségében benignus epiteliális növedékek (verrukák) kialakulását okozza (6. kép). A HPV onkogén típusai malignus átalakulást eredményezhetnek bizonyos kofaktorok jelenlétekor.

Klinikailag a HPV okozta fertőzések 3 kategóriába oszthatók (1. táblázat):

- nem genitális bőrelváltozások, Epidermodisplázia verruciformis (EV)
- nem genitális nyálkahártya elváltozások
- anogenitális elváltozások.

HPV fertőzés patogenetikai szerepe a következő mechanizmussal magyarázható.

A HPV hámsejtet fertőzi meg. Életciklusa a hámsejtet érését követi. A korai (E) virális géntermékek a tumorszuppresszor géntermékek (p53, Rb) aktivitását gátolják. Ez a programozott sejthalál gátlását és a hámsejtek fokozott szaporodását eredményezi, ami kedvező a vírus további szaporodása szempontjából, ugyanakkor csökken a génhibák kijavításának a lehetősége. Amennyiben a szervezet

Nem genitális bőrelváltozások	HPV típus
Verruca vulgaris	1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65
Talpi szemölcsök	1, 2, 4, 63
Verruca plana	3, 10, 27, 28, 38, 41, 49
Mozaik szemölcs	2, 27, 57
Ujj laphámdaganata	16
Epidermodysplasia verruciformis (benignus)	2, 3, 10, 12, 15, 19, 36, 46, 47, 50
Epidermodysplasia verruciformis (malignus/ benignus)	5, 8, 9, 10, 14, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 37, 38
Nem genitális nyálkahártya elváltozások	HPV típus
Respiratorikus papillomatózis	6, 11
Szájüregi fokális epiteliális hiperplázia (Heck disease)	13, 32
Szájüregi laphámdaganat	16, 18
Szájüregi leukoplákia	16, 18
Anogenitális elváltozások	HPV típus
Condyloma acuminata	6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54
Bowenoid papulosis	16, 18, 34, 39, 42, 45
Bowen kór	16, 18, 31, 34
Giant condyloma (Buschke-Löwenstein tumor)	6, 11
Vulva laphámdaganat	6, 11, 16, 18
Vagina laphámdaganat	16
Anus laphámdaganat	16, 31, 32, 33
Penis in situ laphámdaganat (erythroplasia of Queyrat)	16
Penis in situ laphámdaganat	16, 18

1. táblázat

A HPV fertőzések klinikai csoportosítása

immunrendszere a vírust nem pusztítja el, a HPV DNS-e idővel részben, vagy egészben integrálódik a gazdasejt genomjába, ami a genom instabilitását eredményezi.

Malignus átalakulás szempontjából alacsony, mérsékelt és magas rizikójú HPV szubtypusokat különítenek el. Magas rizikójú HPV-k (16, 18) tízszer nagyobb affinitással kötődnek az Rb proteinhez, mint az alacsony rizikójú HPV-k (11).

A HPV onkogenezisben szerepet tulajdonítanak a gazdaszervezet és környezet részéről bizonyos kofaktoroknak. Madkan és mts.-i számos tényezőt kiemelve foglalták össze az irodalmi adatokat. Genetikai hajlam (retinol sav receptor mutáció, p53 -, IL10-, HLA polimorfizmus), immunológiai tényezők (transzplantáció, HIV pozitivitás, TNF gátló terápia, glukokortikoid kezelés, terhesség, nyiroködéma), környezeti faktorok (UV sugárzás, ionizáló sugárzás, dohányzás), túlsúly, diéta (fólsav hiány), infektológiai faktorok (HSV-2 és *Chlamydia trachomatis* co-infekció) befolyásoló szerepét mutatták ki (12).

A lokalizációt tekintve leggyakoribb az ujjak laphámdaganata, mely elsősorban a periunguális területen, ritkábban az ujjak más felszínén is kialakulhat. HPV 16 pozitivitást 67-89%-ban lehet igazolni szemben a végtagok egyéb részén elhelyezkedő daganatoknál észlelhető 7%-kal. Venereális terjedést is megfigyeltek, a betegek 10%-nál condyloma is megtalálható. A klasszikus műtéti eltávolítást követően 43%-ban tapasztaltak recidívát, melynek hátterében a tumorszéli ép bőr HPV fer-

tőzöttsége valószínűsíthető. Recidíva esetén 3%-ban alakult ki metasztázis. Mohs mikrosebészeti technikával az 5 éves recidíva jelentősen csökkenthető (10-26%) (13, 14).

Krónikus nyiroködémában verrukózus növedékek gyakran alakulnak ki. A nyirok pangást kísérő benignus papillomatózis, jól elkülöníthető a klinikai kép alapján a verruca vulgaristól ami a lokális immunszuppresszió miatt nagy kiterjedést érhet el. Atípusos klinikai kép esetén szövettani vizsgálat szükséges laphámkarzinóma kizárása céljából, melyet HPV vírusizolálás is kiegészíthet.

Ostrow és mts.-i mutatták be egy 37 éves férfibeteg esetét, akinek nyirokér fejlődési rendellenessége volt mind a négy végtagon, epidermodisplázia verruciformis szerű bőrelváltozás mellett a lágyékhajlatban condyloma szerű burjánzás és a hüvelykujjon verrukózus növedékek voltak. A HPV vizsgálat HPV 3 és az ujj laphám daganatában HPV16 fertőzést igazolt. Az immunológiai vizsgálatok gyengült sejtes immunreakciót mutattak (15).

Kreuter és mts.-i egy esetet közöltek, akinél primer nyiroködéma, a cellularis immunitás károsodása mellett anogenitális diszpláziát és epidermodisplázia verruciformis tüneteihez hasonló bőrelváltozást észleltek. A bőrbioopsziákból EV-hoz nem kötődő HPV típusokat (6, 51, 52, 61, 84, 57) azonosítottak. A szerzők a WILD szindróma (warts, immunodeficiency, lymphedema, dysplasia) elnevezést javasolták a tünet együttesre (16).

Összefoglalás

Esetünk Magyarországon az első alkalommal közölt lap-hámrák, ami krónikus nyiroködéma talaján alakult ki. A krónikus nyiroködéma következtében kialakult lokális immunszuppresszió és a növekedési faktorok fokozott expressziója miatt malignus hámdaganatok kialakulásával is számolni kell. Különösen mikor magas rizikójú HPV fertőzés is jelen van, mint bemutatott esetünkben. A daganat sebészi eltávolítását ödémamentesítő kezelésnek kell megelőznie. Szoros onkológiai ellenőrzés a gyakori recidíva miatt kiemelten fontos.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Patológiai Osztályán Dr. Szentirmay Zoltán osztályvezetőnek, Dr. Szőke János főorvosnak és Veleczki Jánosné analitikusnak a HPV vizsgálat elvégzéséért.

IRODALOM

1. *Ruocco V., Schwartz R. A., Ruocco E.*: Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms, *J Am Acad Dermatol.* (2002) *47*, 124-7.
2. *Witte M. H., és mtsai.*: Structure function relationships in the lymphatic system and implications for cancer biology. *Cancer Metastasis Rev.* (2006) *25*, 159-84.
3. *Daróczy J.*: Pathology of lymphedema. *Clinics in Dermatology.* (1995) *13*, 433-444.
4. *Daróczy J.*: Pathology. In: Browse N, Burnand K.G, Mortimer P.S.(ed.) : *Diseases of the Lymphatics*, London, Arnold Publisher, (2003)
5. *Cerri A., és mtsai.*: Lymphangiosarcoma of the pubic region: a rare complication arising in congenital non-hereditary lymphedema. *Eur J Dermatol.* (1998) *8*, 511-4.
6. *Salameire D., és mtsai.*: An "anaplastic" Kaposi's sarcoma mimicking a Stewart-Treves syndrome. A case report and a review of literature. *Am J Dermatopathol.* (2008) *30*, 265-8.
7. *Cueni L. N., Detmar M.*: New insights into the molecular control of the lymphatic vascular system and its role in disease. *J Invest Dermatol.* (2006) *126*, 2167-77.
8. *Bernier-Buzzanga J., Su W. P.*: Noonan's syndrome with extensive verrucae. *Cutis* (1990) *46*, 242-6.
9. *Chakraborty A.*: Noonan syndrome a brief overview. *Hospital Medicine.* (2002) *63*, 743-45.
10. *Tartaglia M., és mtsai.*: Mutations in PTPN11 encoding the protein tyrosinase phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nature Genetics.* (2001) *29*, 465-8.
11. *Gerhart A. P., és mtsai.*: Human Papillomavirus emedicine, (2007) jan.19.
12. *Madkan, V. K., és mtsai.*: The oncogenic potential of human papillomaviruses: a review on the role of host genetics and environmental cofactors, *Br J Dermatol.* (2007) *157*, 228-241.
13. *Forslund O, Nordin P, Hansson BG.*: Mucosal human papillomavirus types in squamous cell carcinomas of the uterine cervix and subsequently on fingers. *Br J Dermatol.* (2000) *142*, 1148-53.
14. *Ratner D.*: Recurrent Squamous Cell Carcinoma In Situ of the Finger. *SKINmed dermatology for the clinician*, Blackwell Edit.London, 2003.
15. *Ostrow R. S., és mtsai.*: Epidermodysplasia verruciformis. A case associated with primary lymphatic dysplasia, depressed cell-mediated immunity, and Bowen's disease containing human papillomavirus 16 DNA. *Arch Dermatol.* (1987) *123*, 1511-6.
16. *Kreuter A., és mtsai.*: Competence Network HIV/AIDS.: A human papillomavirus-associated disease with disseminated warts, depressed cell-mediated immunity, primary lymphedema, and anogenital dysplasia: WILD syndrome. *Arch Dermatol.* (2008) *144*, 366-72

HAZAI HÍREK

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikája

kötelező szintentartó tanfolyamot szervez
bőrgyógyász szakorvosok részére

Időpont: 2010. február 11-13.
További információ a www.oftex.hu honlapon található.