

Spinocelulárny karcinóm prsta s pozitívou HR HPV 16 u pacienta s diabetom

Squamous cell carcinoma of the finger positive on HR HPV 16 in the patient with diabetes

Péčová, K. jr.¹, Rajcigelová, T.¹, Adamicová, K.²

¹Klinika dermatovenerológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: juraj.pec@uniba.sk

Súhrn

Autori upozorňujú na lokalizáciu HPV, aj vysokorizikových tzv. HR HPV 16 na koži extragenitoanálne a tiež mimo lokalizácie na slizniciach s prechodom do spinocelulárneho karcinómu. Diagnostikovať takéto prípady je možné metodikami molekulárnej biológie, napríklad PCR z tkaniva odobratého biopticky z lézie suspektnej na možnú infekciu HPV. Jeden takýto prípad autori uvádzajú u pacienta s diabetes mellitus. Uvedené lézie sa najčastejšie vyskytujú u pacientov imunosuprimovaných predovšetkým po transplantácii obličiek.

Kľúčové slová: prst, HR HPV 16, spinocelulárny karcinóm, diabetes mellitus

Abstract

The authors draw attention to the localization of HPV, including high-risk so-called HR HPV 16 on extragenitoanal skin and also outside localization on mucous membranes with the transition to squamous cell carcinoma. It is possible to diagnose such cases using molecular biology methods, for example PCR from tissue taken by biopsy from a lesion suspected of possible HPV infection. The authors report one such case in a patient with diabetes mellitus. The mentioned lesions most often occur in immunosuppressed patients, especially after kidney transplantation.

Key words: finger, HR HPV 16, squamous cell carcinoma, diabetes mellitus

Úvod

Infekcie HPV nepostihujú v podobe verúk iba kožný povrch tela, ale aj sliznice (genitoanálna, orálna sliznica, močový trakt, gastrointestinálny a respiračný systém), zriedkavo očné rohovku a ušný bubienok. V klinickej praxi v podstate rozlišujeme tri typy verúk a síce verrucae planae, verrucae vulgares a verrucae plantares [1]. Spinocelulárny karcinóm (ďalej SCC) vzniká z normálnych keratinocytov epidermis na základe mutácie bunkovej DNA a gémovej nestability, čo spôsobuje stratu kontroly rastu postihnutých keratinocytov, ich penetráciu bazálnou membránou a inváziou do okolitého tkaniva. Keratinocyty SCC sa stávajú odolnými na apoptózu (programovaná smrť buniek) navodenú poškodením bunkovej DNA, ako aj na imunologickú kontrolu. SCC sa spája s viacerými genetickými alteráciami (strata heterozygoty) postihujúce chromozómy 3, 9, 11, 17, regiónov 9p21, 17p13, kde sú lokalizované INK4A a predovšetkým p53 tumor supresor a ich odolnosť voči apoptóze [2, 3, 4, 5]. Prezentujeme prípad spinocelulárneho karcinómu prsta najpravdepodobnejšie vzniknutého na podklade infekcie HR HPV 16.

Kazuistika

52-ročný pacient (hmotnosť 85 kg, výška 178 cm, BMI 26,83), nefajčiar, posledných 20 rokov bol liečený na diabetes mellitus II. typ. V priebehu posledných troch rokov sa postupne na ukazovák ľavej ruky vytvorili periunguálne (subunguálne) bradavice (Obr. 1, 2), ktoré napriek liečbe kryoterapiou, podofylínov aj elektrokauterizáciou recidivovali. Asi po roku prišiel pacient s nálezom onychomykózy v mieste lokalizovaných podnechtových bradavíc s kultivačne na Sabouraud glukózovom agare verifikovaným *Trichophyton rubrum* (Obr. 3) s následným postupným rastom verukózneho útvaru podnechtovej lokalizácie, neskôr postihujúci celý necht ľavého prsta ruky (Obr. 4).

Za účelom histologického vyšetrenia a genotypizácie HPV bola pacientovi odobratá biopsia kožnej lézie. Pre nález HPV infikovaných buniek je nález koilocytov (Obr. 5, 6). Morfológicky sú koilocyty charakteristické veľkými bunkami s hyperchrómnym jadrom a perinukleárnym vyjasnením, tzv. „haló“ [6]. V excíziách odobratých zo zaslaného materiálu bol nájdený verukózne rastúci dobre diferencovaný rohovatejúci

spinoceleulárny karcinóm s fokálnou mikroinváziou. Lymfovaskulárna propagácia nebola zachytená. Resekčná línia vrátane kosti bola bez nádorovej infiltrácie (Obr. 5 – 11).

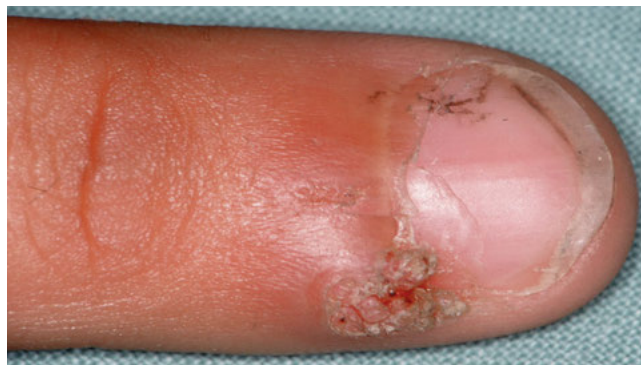
Na genotypizáciu HPV bolo odobraté tkanivo uložené do skúmavky s transportným médiom, ktoré predstavoval fosfátový pufovací roztok. Do okamihu transportu do laboratória bola takto uschovaná vzorka tkaniva uložená v chladničke. Najviac používanou amplifikačnou metódou na dôkaz DNA vírusu je metóda PCR. Pomocou PCR hybridizácie s využitím špeciálnych prôb bol stanovený presný genotyp HPV. Na detekciu DNA vírusu sa v našom prípade používali odobraté vzorky tkaniva s veľkosťou 0,5 cm³. PCR umožňuje amplifikáciu špecifického úseku DNA v in vitro podmienkach za pomoci polymerázy. Denaturácia, hybridizácia a polymerizácia sú tri základné kroky PCR, ktoré sa cyklicky opakujú. Výsledkom je produkt, ktorý zodpovedá špecifickej nukleovej kyseline HPV [7, 8]. V prípade prezentovaného pacienta vo vzorke bunkovej suspenzie zo spinoceleulárneho karcinómu nechtového lôžka bol dokázaný HPV DNA identický s HR HPV 16.

Biochemicky boli v rámci referenčných hodnôt hodnoty koagulácie (protrombínový čas, APTT, APTT – ratio, trombínový čas), hodnoty krvného obrazu diferenciál až na hranične zvýšené leukocyty 10,59 (norma do 10,0 – 10 9/l), mierne elevované boli hodnoty glukózy 10,0 mmol/l (norma do 6,1 mmol/l), močoviny 8,4 mmol/l (norma 7,2 mmol/l), cholesterolu 6,33 mmol/l (norma menej ako 6,20 mmol/l), triacylglycerolu 2,24 mmol/l (norma do 1,82 mmol/l), všetky hodnoty hepatálnych enzýmov, CRP, amylázy, kreatinínu, ASLO aj mineralogramu boli v rámci referenčných hodnôt, sedimentácia erytrocytov bola 20 za prvú hodinu. V rámci referenčných hodnôt bol aj onkomarker cifra - CEA 2,83 ng/ml negatívny (norma do 3,4 ng/ml).

Liečebne nasledovala radikálna amputácia prsta ľavej ruky a po nej nedošlo ani po 10 rokoch k recidíve nádoru ani vzniku metastáz.

Diskusia

HPV infekcia je striktne limitovaná na bunky epitelu dermis a povrchových slizníc. Vírus infikuje bazálne keratinocyty najčastejšie v mieste mikrotraumatizácie kože, kde následne dochádza k amplifikácii genómu, syntéze proteínov a tvorbe vírusových partikul, ktoré sú viazané na proces diferenciácie keratinocytov. HPV vírusy majú schopnosť inhibovať odpoveď typu 1 interferónu (IFN), protivírusový ochranný mechanizmus prítomný v každej bunke, a vyhnúť sa tak imunitnej odpovedi organizmu. Replikácia genómu HPV sa realizuje v S fáze reprodukčného bunkového cyklu na základe syntézy DNA. Aktivácia bunkového cyklu v diferencovaných keratinocytoch je spustená vírusovými proteínmi E6 a E7 (onkoproteínmi), ktoré inhibujú proteín p53, ktorý je produktom tumorsupresorického génu a členov rodiny retinoblastom vnímajúcich bielkovín pRb (retinoblastoma-susceptibility proteins).



Obr. 1 • Periunguálne (subunguálne) veruky ukazováka ľavej ruky



Obr. 2 • Lokalizované viacpočetné veruky prstov periunguálne (subunguálne)

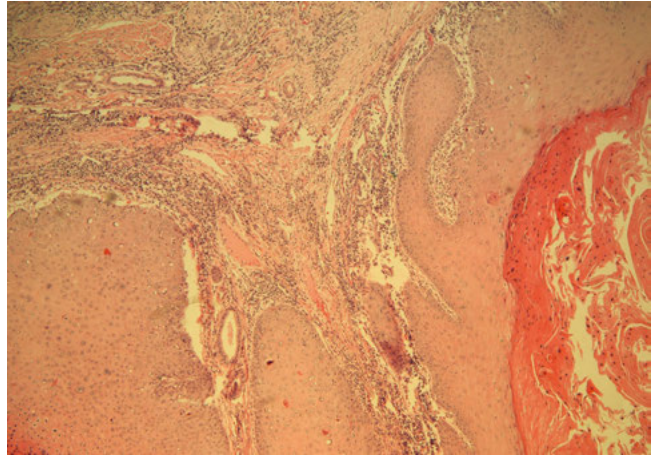


Obr. 3 • S odstupom roka na ukazováku ľavej ruky onychomykóza vyvolaná *Trichophyton rubrum*

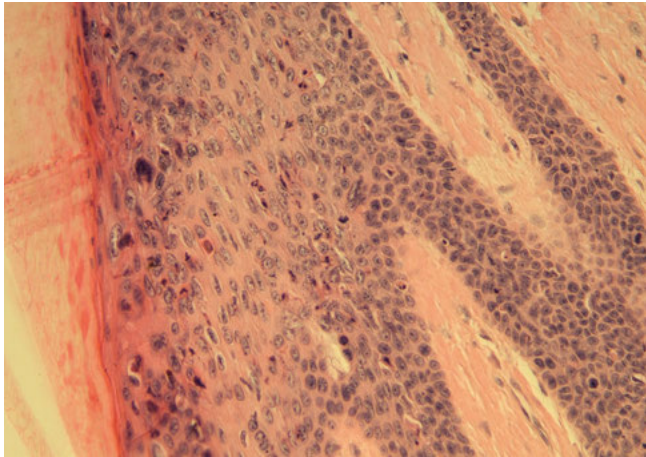


Obr. 4 • Ten istý prst (ukazovák ľavej ruky) – po ďalšom roku už spinocelulárny karcinóm

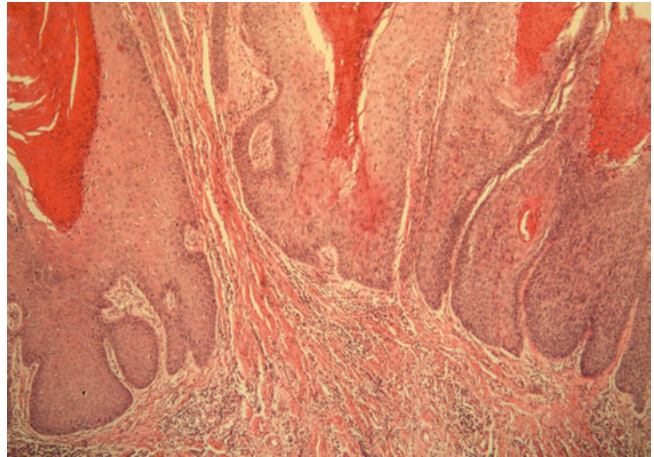
Inhibícia pRb prostredníctvom E7 proteínu aktivuje transkripciu faktoru E2F, indukujúceho expresiu génov pre replikáciu DNA. Pri neregulovanej syntéze DNA v diferencovaných bunkách je zvyčajne aktivovaný gén p53, ktorý indukuje zastavenie bunkového cyklu alebo apoptózu. Inhibícia génu p53 prostredníctvom proteínu E6 tak zabraňuje apoptóze a podporuje kontinuálnu replikáciu DNA a delenie buniek. Tieto mechanizmy sú potenciálne onkogénne, avšak len u HR HPV sa E6 a E7 proteíny viažu a indukujú degradáciu p53 a pRb, na rozdiel od LR HPV, kde dochádza len k väzbe, nie k degradácii p53 a pRb. Nízkorizikové HPV tak účinkujú pravdepodobne iba na úrovni dysregulácie bunkového cyklu a prežití infikovaných buniek. Navyše, LR HPV môžu inhibovať apoptózu aj nezávisle od p53 prostredníctvom E6 mediovanej degradácie proapoptotického proteínu Bak. Všetky spomenuté mechanizmy sa spolupodieľajú na perzistencii HPV v bunkách epitelu, ako aj na možnom vzniku neoplastického procesu [5, 9].



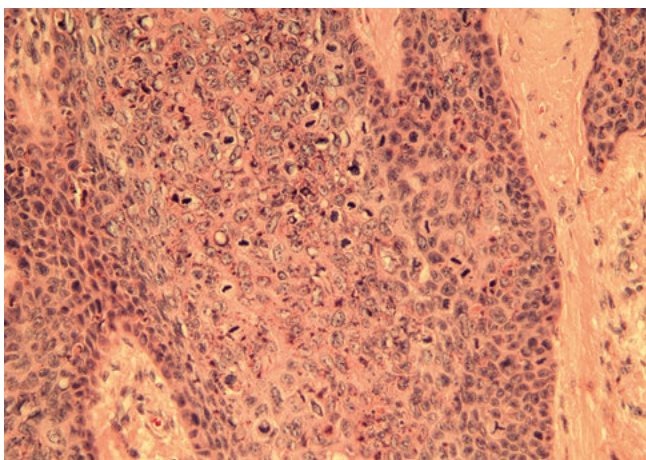
Obr. 7 • Oblá proliferácia epidermy do podoby incipientného verukózneho karcinómu. Výraznejšia stromálna reakcia v derme (HE; obj 5x)



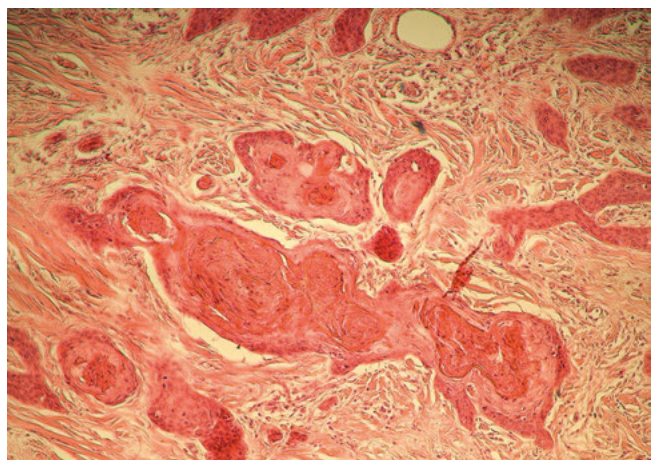
Obr. 5 • Zmeny epidermy v zmysle carcinoma in situ (HE; obj. 20x)



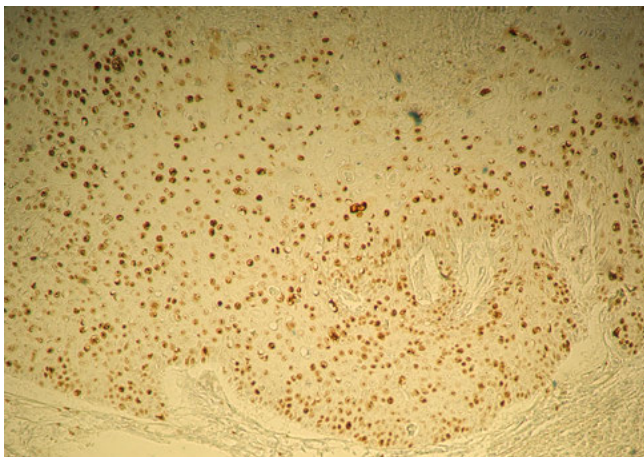
Obr. 8 • Verukóznny karcinóm (HE; obj. 5x)



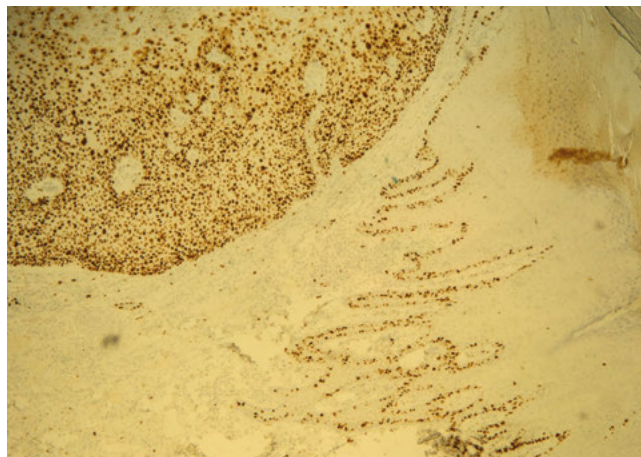
Obr. 6 • Výrazné atypie buniek a zvýšený počet mitóz v celej hrúbke epidermy – carcinoma in situ (HE; obj. 20x)



Obr. 9 • V inom mieste, dobre diferencovaný rohovatejúci skvamocelulárny karcinóm (HE; obj.10x)



Obr. 10 • Zvýšený nukleárny proliferatívny faktor MIB-1 v okrskoch carcinoma in situ (Ki-67p; obj. 10x)



Obr. 11 • Zvýšený nukleárny proliferatívny faktor MIB-1 v ložisku karcinómu. Hranica medzi nádorom a nenádorovou časťou epidermy (Ki-67m; obj. 5x)

Epitelová hyperplázia zapríčinená HPV infekciou býva predilakčne lokalizovaná na akrálnych častiach tela (prsty horných a dolných končatín, plosky, päty), kde je nižšia cirkulácia krvi. Makroskopicky sú verrucae vulgares viditeľné ako tvrdšie hyperkeratotické šedožlté papuly. Ich tvar závisí od ich lokalizácie. Periunguálne bradavice najčastejšie vznikajú u imunokomprimovaných pacientov, najčastejšie po transplantácii obličiek [10]. U prezentovaného pacienta pravdepodobne vznikli v prostredí infekcie a diabetu. Liečba periunguálnych

verúk býva náročná v dôsledku veľkého počtu nervových zakončení v tejto oblasti a subjektívne vyššej bolestivosti.

Záver

Periunguálna (subunguálna) lokalizácia HPV s prechodom do spinocelulárneho karcinómu je zriedkavá, avšak možná. Potrebné je na túto komplikáciu HPV myslieť predovšetkým u imunokomprimovaných pacientov, napríklad po transplantácii obličiek [11]. Lézie takejto lokalizácie HPV sú veľmi bolestivé a ťažko liečiteľné.

Literatúra

1. Tschandl P, Rosendahl C, Kittler H. Cutaneous human papillomavirus infection: manifestations and diagnosis. 92-97p. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. Human papillomavirus, bench to bedside. Vol. 45. 2014; Karger, Basel; 271p.
2. Carucci JA, Leffell DJ, Pettersen JS. Basal cell carcinoma. 1294-1303p. In Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolf K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Eighth ed. Mc Graw Hill Medical, New York, 2012; 3061p.
3. Lang PG, Maize Sr JC. Basal cell carcinoma. 101-132p. In Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystrin JC, Marks R. Cancer of the skin. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005; 685p.
4. Minariková E. Vybrané benígne a maligné kožné nádory. 2017; Univerzita Komenského Bratislava, 84s. Vysokoškolské skriptá.
5. Grossman D, Leffell DJ. Squamous cell carcinoma. 1283-1294p. In Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8-th Ed; 2012; McGraw Hill: New York, 3076p.
6. Kocjan G, Gray W. Diagnostic cytopathology. 3rd. Ed. Elsevier, 2010; ISBN 978-0-7020-3154-0, 954p.
7. Abreu ALP, Souza RP. A review of methods for detect human papillomavirus infection. Virol J 2012; 9:262.
8. Ikenberg H. Laboratory diagnosis of human papillomavirus infection. 166-174p. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. Human papillomavirus, bench to bedside. Vol. 45. 2014; Karger, Basel; 271p.
9. Brendle SA, Bywaters SM, Christensen ND. Pathogenesis of infection by human papillomavirus. 47-58p. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. Human papillomavirus, bench to bedside. Vol. 45. 2014; Karger, Basel; 271p.
10. Wieland U, Kreuter A, Pfister H. Human papillomavirus and immunosuppression. 154-166p. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. Human papillomavirus, bench to bedside. Vol. 45. 2014; Karger, Basel; 271p.
11. Varada S, Posnick M, Alessa D, Ramírez-Fort MK. Management of cutaneous human papillomavirus infection in immunocompromised patients. 197-216p. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. Human papillomavirus, bench to bedside. Vol. 45. 2014; Karger, Basel; 271p.