

Nietypowy przebieg kliniczny *epidermodysplasia verruciformis* z dyskretnymi zmianami skórными i z agresywnym przebiegiem choroby nowotworowej narządów płciowych

An unusual case of epidermodysplasia verruciformis with mild cutaneous involvement and extensive genital cancers

Joanna M. Sałkowska-Wanat¹, Leszek Trzeciak², Katarzyna Smolarczyk¹, Tomasz Pniewski¹, Rafał Płoski², Sławomir Majewski¹

¹Klinika Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zakład Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2016, 103, 218–221

DOI: 10.5114/dr.2016.60626

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

HPV, EVER, *epidermodysplasia verruciformis*.

KEY WORDS:

HPV, EVER, *epidermodysplasia verruciformis*.

Wprowadzenie. Wirusy brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomaviruses* – HPV) obejmują ponad 120 podtypów wirusów, wśród których wyróżnia się typy skórne, śluzówkowe oraz te, które współtworzą obraz kliniczny chorób o podłożu dziedziczenia autosomalnego recesywnego, czego przykładem jest *epidermodysplasia verruciformis* (EV).

Cel pracy. Analiza przebiegu klinicznego EV ze stwierdzoną mutacją w genie *EVER2* u kobiety, u której wystąpiły nietypowo liczne raki narządów płciowych.

Opis przypadku. Analizie poddano przypadek młodej kobiety z EV od 6. roku życia, u której w wieku 20 lat rozwinął się rak narządów płciowych z gwałtownym przebiegiem klinicznym, zakończonym amputacją macicy, szyjki macicy, szczytu pochwy oraz warg sromowych większych i mniejszych. U pacjentki stwierdzono wystąpienie mutacji w genie *EVER2* oraz obecność EV-HPV 5, 9, 17, 20 w nietypowych dla nich lokalizacjach.

Wnioski. Wydaje się możliwe, że w przedstawionym przypadku mutacja w genie *EVER2* przyczyniła się do rozwoju i tempa przebiegu raków narządów płciowych, m.in. poprzez okresowe występowanie onkogennych typów EV-HPV.

ABSTRACT

Introduction. Human papillomaviruses (HPV) consist of more than 120 subtypes of viruses, which can be divided into three main groups: skin subtypes, mucosal subtypes and types responsible for the occurrence of the skin lesions in autosomal recessive disorders such as epidermodysplasia verruciformis.

Objective. The aim of the study was to evaluate the correlation between the occurrence of epidermodysplasia verruciformis and the development of genital cancers.

Case report. We analyzed the case of a young woman suffering from epidermodysplasia verruciformis from 6 years of age, who at the age of 20 developed genital cancers with a severe clinical course resulting in amputation of the uterus, cervix, the top of the vagina and labia major

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Joanna M. Sałkowska-Wanat
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82A
02-008 Warszawa
tel.: +48 22 502 13 13
e-mail: jsalkowska@wp.pl

and minor. In the patient we found a mutation in the EVER2 gene and we revealed the presence of EV-HPV type 5, 9, 17, and 20 in unusual genital locations associated with genital cancers.

Conclusions. It is possible that in the presented case the rapid and severe course of genital cancers was related to mutation in the EVER2 gene.

WPROWADZENIE

Wirusy brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomaviruses* – HPV) tworzą bardzo liczną grupę małych, bezotoczkowych wirusów DNA, należących do rodziny papillomawirusów (ang. *papillomaviruses*) [1, 2]. Do dziś sklasyfikowano ponad 120 typów HPV, które ze względu na swoją specyfikę zostały podzielone na trzy główne grupy: skórne, śluzówkowe oraz te, które odpowiadają za występowanie zmian skórnych w przebiegu chorób autosomalnych recesywnych, czego przykładem jest *epidermodysplasia verruciformis* [1, 3]. Typy skórne należą do wirusów β HPV, natomiast typy α HPV obejmują większość wirusów pojawiających się na śluzówkach i pojedyncze typy skórne [4]. Trzecia grupa wirusów HPV zakaża komórki nabłonka zlokalizowane w drogach rodnych oraz na zewnętrznych narządach płciowych i dzieli się na dwie kategorie: wysokiego oraz niskiego ryzyka onkogennego [3]. Typy wysokiego ryzyka onkogennego są ściśle związane z rakami okolicy anogenitalnej (HPV 16, 18, 31, 33, 45; rzadziej występujące: HPV 35, 39, 51, 52, 58, 59, 68), podczas gdy typy niskiego ryzyka onkogennego odpowiadają za niezłośliwe brodawki genitalne zwane kłykciami kończystymi (ang. *genital warts*) (HPV 6, 11) [5, 6]. Interesujący wydaje się fakt, że onkogenne typy HPV wiążą się również z rakami okolicy głowy i szyi, a dokładnie krtani i gardła. W przeprowadzonych badaniach w materiale pobranym z okolicy głowy i szyi stwierdzano częstą obecność wirusowego DNA należącego do HPV [7]. Zakażenie okolicy dróg rodnych przez HPV może skutkować rozwojem zmian przednowotworowych niskiego, średniego i wysokiego stopnia, zwanych dysplazją bądź neoplazją wewnątrz nabłonkową stopnia I, II lub III. Powszechnie wiadomo, że część komórek zakażonych HPV wykazuje nieznaczne cechy różnicowania, a większość z nich jest systematycznie usuwana przez układ odpornościowy w czasie krótszym niż rok [6].

Epidermodysplasia verruciformis Lewandowskiego i Lutza (EV, dysplazja brodawkowata naskórka) jest rzadką genodermatozą, związaną z występowaniem mutacji w dwóch genach *EVER* – *EVER1* (TMC6) oraz *EVER2* (TMC8). Mutacja zlokalizowana jest na krótkim ramieniu chromosomu 17 (17q25) [8, 9].

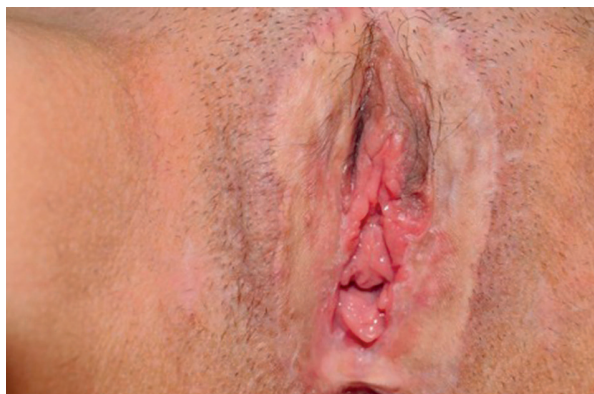
W EV występują zmiany o charakterze brodawek płaskich (HPV 3 oraz 10), zmiany typu łupieżu pstrego (HPV 5, 8; rzadziej HPV 9, 12, 14, 15, 17, 19–25, 36–39, 47, 49) oraz raki kolczystokomórkowe (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) na odsłoniętych częściach ciała, poddawanych działaniu promieniowania słonecznego (HPV 5, 8; rzadziej 14, 17, 20, 47) [3, 10]. Zmiany brodawkowe, które pojawiają się na obszarach narażonych na działanie promieni słonecznych, obciążone są dużo wyższym ryzykiem rozwoju procesów nowotworowych niż zmiany występujące na częściach ciała osłoniętych przed działaniem promieni UV. Niewątpliwie ma to związek z potencjałem onkogennym wirusów HPV 5 oraz 8. U większości pacjentów, u których doszło do rozwoju raka skóry, stwierdzono przeciwciała przeciwko onkoproteinom E6 oraz E7, ale do tej pory nie jest dobrze poznany mechanizm molekularny, na bazie którego dochodzi do rozwoju zmian nowotworowych przy udziale tych onkoprotein. Wiadomo jedynie, że docierają one do białka supresorowego i wyzwalają mechanizm proliferacji komórkowej, antyapoptozy, a tym samym destabilizują genom komórki, unikając odpowiedzi ze strony układu immunologicznego [11, 12].

CEL PRACY

Celem pracy była analiza przebiegu klinicznego EV ze stwierdzoną mutacją w genie *EVER2* u kobiety, u której nietypowo wystąpiły liczne raki narządów płciowych.

OPIS PRZYPADKU

W naszych badaniach analizowaliśmy przypadek 32-letniej kobiety z EV, u której stwierdzono liczne nowotwory narządów płciowych (ryc. 1). Pierwsze zmiany skórne pojawiły się w 6. roku życia w postaci pojedynczych plam barwy różowej na grzbietowych powierzchniach rąk. Z biegiem lat plam przybywało, szczególnie w okolicach rąk, na kolanach, dekolcie oraz plecach (ryc. 2). Zmiany były łagodne i nie wymagały interwencji chirurgicznej. Rozpoznanie EV ustalono w styczniu 2013 roku, kiedy to pacjent-



Rycina 1. Stan po usunięciu warg sromowych z powodu inwazyjnego raka sromu, z przeszczepem skóry z okolicy łonowej

Figure 1. State after removal of the labia due to invasive carcinoma of the vulva, the skin graft from the pubic region



Rycina 2. Zmiany o charakterze brodawek płaskich na lewym ręku

Figure 2. Flat wart-like lesions on the left hand

ka zgłosiła się po raz pierwszy do Kliniki Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM). Wykonano wówczas, przy współpracy z Zakładem Genetyki Medycznej WUM, badania genetyczne, które potwierdziły podejrzenie występowania u chorej EV z mutacją w genie *EVER2* IVS4 - IG>T (T150fsX3). Przebieg kliniczny został przedstawiony w tabeli 1.

OMÓWIENIE

W pracy analizowano zależność pomiędzy infekcją HPV a obrazem klinicznym u pacjentki z EV, u której stwierdzono mutację genu *EVER2* [IVS4 - IG>T (T150fsX3)], odpowiedzialną za większość przypadków *epidermodysplasia verruciformis* w populacji polskiej. Podczas badań przeanalizowano ponad 15 wy-

Tabela 1. Przebieg kliniczny (wyniki histopatologiczne i wirusologiczne)

Table 1. Clinical course (histopathological and virological results)

Data pobrania	Lokalizacja zmiany	Wynik histopatologiczny	Wirusy αHPV 16, 51, 57 (wiremia)	Wirusy βHPV 5, 9, 17, 20, 36 (wiremia)
11.10.2016	szyjka macicy	dysplazja śród nabłonkowa małego oraz dużego stopnia (CIN3); <i>condyloma planum</i>	51	–
27.11.2007	szyjka macicy	<i>condyloma planum</i> ; dysplazja średniego stopnia (CIN2)	51	–
6.02.2008	macica, część szyjki macicy	dysplazja średniego stopnia (CIN2)	51	–
14.10.2008	szczyt pochwy	dysplazja małego (CIN1) i średniego (CIN2) stopnia	51	–
12.05.2010	szczyt pochwy	neoplazja śród nabłonkowa średniego stopnia z infekcją HPV	51	–
27.07.2012	szczyt pochwy	nabłonek paraepidermoidalny	–	5
27.07.2012	srom	rak z nabłonka paraepidermoidalnego	16	5, 20
22.08.2012	srom	dysplazja małego, średniego oraz dużego stopnia (CIN I, II, III)	16 51	5, 9, 17, 20
2.10.2012	srom	rak sromu <i>in situ</i> VIN1, VIN2, VIN3	51	5, 9, 20
18.01.2013	srom	zwyrodnienie wirusowe skóry o dużym stopniu nasilenia	–	5, 9, 17, 20
18.01.2013	ręka prawa	zwyrodnienie wirusowe skóry o dużym stopniu nasilenia	–	9, 20
18.01.2013	kolano	zwyrodnienie wirusowe skóry o dużym stopniu nasilenia	–	20
14.05.2013	udo, plecy	<i>epidermodysplasia verruciformis</i>	–	9, 17, 20
4.12.2013	ręka	dysplazja małego stopnia	–	9, 20

cińków skóry i błony śluzowej pobranych w latach 2006–2014. Zebrany materiał przeanalizowano pod kątem wirusologicznym oraz histopatologicznym. Zmiany typowe dla EV zostały potwierdzone w wycinkach skóry pobranych z górnej partii pleców, ręki i kolana. W badanym materiale pochodzącym ze skóry nie stwierdzono obecności inwazyjnych zmian złośliwych, natomiast atypię Bowena potwierdzono w niektórych zmianach. Niezwykle interesujące jest stwierdzenie u pacjentki bardzo nasilonego, szybkiego, agresywnego procesu nowotworowego okolicy genitalnej związanego ze średnio onkogennym typem HPV 51.

Do tej pory nie ukazała się żadna praca potwierdzająca wpływ mutacji genu *EVER2* na rozwój raka szyjki macicy i macicy. Niemniej istnieją prace sugerujące wpływ polimorfizmu tego genu na rozwój nowotworów okolicy genitalnej [9]. Typ HPV 51 należy do średnio onkogennych typów wirusa HPV i do tej pory ukazała się jedna praca wykazująca wysokie ryzyko rozwoju zmian nowotworowych szyjki macicy wywołanych typem HPV 51 u kobiet pochodzących z północnej Sardynii [13].

W przedstawionym przypadku w materiale pobranym z pochwy stwierdzono obecność onkogennego typu HPV 5, a w badaniu histopatologicznym – obraz inwazyjnego raka pochwy. Z tego powodu zbadano wszystkie wycinki pobrane z okolic genitalnych pod kątem obecności onkogennych typów EV-HPV i stwierdzono HPV 5, 9 oraz sporadycznie HPV 17 i 20. Z wycinków pobranych ze skóry ręki, kolana oraz uda wyizolowano EV-HPV typ 9, 17 i 20, które rzadziej niż HPV 5 i HPV 8 odpowiadają za występowanie *epidermodysplasia verruciformis*.

WNIOSKI

Praca ta jest pierwszą publikacją, w której opisano nietypowy przebieg EV połączony z nasilonym i błyskawicznym przebiegiem raków narządów płciowych. Ponadto stwierdzono obecność wirusów EV-HPV 5, 9, 17, 20 w nietypowych dla nich lokalizacjach, tj. w drogach rodnych.

Powstaje pytanie, czy mutacja w genie *EVER2* nie przyczyniła się do rozwoju i tempa przebiegu raków narządów płciowych u badanej chorej m.in. poprzez okresowe występowanie onkogennych typów EV-HPV.

Otrzymano: 26 IV 2016 r.

Zaakceptowano: 5 V 2016 r.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Horton J.S., Stokes A.J.: The transmembrane channel-like protein family and human papillomaviruses: insights into epidermodysplasia verruciformis and progression to squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology* 2014, 3, e28288.
2. Scheffner M., Romanczuk H., Münger K., Huijbregtse J., Mietz J., Howley P.: Functions of human papillomavirus proteins. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994, 186, 83-99.
3. Cubie H.: Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology* 2013, 445, 21-34.
4. Bernard H., Burk R., Chen Z., van Doorslaer K., zur Hausen H., de Villiers E.: Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010, 401, 70-79.
5. Peng G., Clifford G., Francesch S.: Human papillomavirus types in glandular lesions of the cervix: a meta-analysis of published studies. *Int J Cancer* 2013, 132, 248-250.
6. Longworth M.S., Laimins L.A.: Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004, 68, 362-372.
7. Herrero R., Castellsagué X., Pawlita M., Lissowska J., Kee F., Balaram P. i inni: Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95, 1772-1783.
8. Ramoz N., Rueda L., Bouadjar B., Montoya L., Orth G., Favre M.: Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet* 2002, 32, 579-581.
9. Arnold A., Burger B., Kump E., Ruffle A., Tyring S., Kempf W. i inni: Homozygosity for the c.917A→T (p.N306I) polymorphism in the *EVER2/TMC8* gene of two sisters with epidermodysplasia verruciformis Lewandowsky-Lutz originally described by Wilhelm Lutz. *Dermatology* 2011, 222, 81-86.
10. Orth G., Favre M., Majewski S., Jablonska S.: Epidermodysplasia verruciformis defines a subset of cutaneous human papillomaviruses. *J Virol* 2001, 75, 4952-4953.
11. Orth G.: Genetics of epidermodysplasia verruciformis: insights into host defense against papillomaviruses. *Semin Immunol* 2006, 18, 362-374.
12. Masahiko A., Zhi-Ming Z.: E6^ΔE7, a novel splice isoform protein of human papillomavirus 16, stabilizes viral E6 and E7 oncoproteins via HSP90 and GRP78. *mBio* 2015, 6, e02068-14.
13. Piana A., Sotgiu G., Cocuzza C., Musumeci R., Marras V., Pischedda S. i inni: High HPV-51 prevalence in invasive cervical cancers: results of a pre-immunization survey in North Sardinia, Italy. *PLoS One* 2013, 8, e63395.