

Efficacy of intralesional MMR vaccine in treatment of single or multiple refractory cutaneous warts

Skuteczność szczepionki MMR podawanej doogniskowo w terapii opornych na leczenie pojedynczych lub mnogich brodawek skórnych

Mohd Mohtashim, Syed Suhail Amin, Mohammad Adil, Tasleem Arif, Manu Singh, Roopal Bansal, Dinesh Raj

Department of Dermatology, J.N. Medical College, Aligarh Muslim University, Aligarh, India

Klinika Dermatologii, J.N. Medical College, Aligarh Muslim University, Aligarh, Indie

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2018, 105, 498–508

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.78071>

ABSTRACT

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
Mohd Mohtashim MD
Department of Dermatology
J.N. Medical College
Aligarh Muslim University
Aligarh, India
phone: +91 7417622627
e-mail: drmohtashimmbbs@gmail.com

Introduction. The management of refractory warts continues to be a challenging task for the dermatologist. There are recent trends towards the use of intralesional immunotherapy by different antigens as they boost the cell-mediated immunity against human papilloma virus.

Objective. To evaluate the efficacy of intralesional MMR (measles, mumps, rubella) vaccine in the treatment of single or multiple refractory cutaneous warts.

Material and methods. The study included 200 patients with single or multiple refractory cutaneous warts. They were injected with the MMR vaccine 0.5 ml intralesionally in a single wart or in the largest wart in the case of multiple cutaneous warts, every 2 weeks for a maximum of 5 treatments or the complete resolution of warts, whichever was earlier. The follow-up was done at the end of 5 MMR injections, at 3 months and at 6 months.

Results. Out of 200 patients, 191 completed the study. At the end of the study, 120 (62.8%) patients had complete resolution of all lesions, 8 (4.2%) had a partial response while no response was found in 63 (33%) of the patients.

Conclusions. Intralesional immunotherapy with the MMR vaccine is an effective and safe modality for the treatment of single or multiple refractory cutaneous warts.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Leczenie opornych brodawek nadal stanowi duże wyzwanie dla lekarzy dermatologów. W leczeniu stosuje się doogniskową immunoterapię z wykorzystaniem różnych antygenów wspomagających odpowiedź komórkową układu immunologicznego przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego.

Cel pracy. Ocena skuteczności szczepionki MMR (przeciwko odrze, śwince i różyczce) podawanej doogniskowo w terapii opornych na leczenie pojedynczych lub mnogich brodawek skórnych.

Materiał i metodyka. W badaniu wzięło udział 200 pacjentów z pojedynczymi lub mnogimi, opornymi brodawkami skórными. W leczeniu zastosowano szczepionkę MMR w dawce 0,5 ml w postaci iniekcji doogniskowych podawanych co 2 tygodnie do pojedynczej brodawki

lub największej brodawki w przypadku brodawek mnogich. Terapię zaplanowano na maksymalnie 5 zabiegów lub do całkowitego ustąpienia brodawek w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Badania kontrolne przeprowadzono po podaniu 5 iniekcji MMR, a następnie po 3 i 6 miesiącach.

Wyniki. Badanie ukończyło 191 spośród 200 zakwalifikowanych do niego osób. Po zakończeniu badania u 120 (62,8%) pacjentów stwierdzono całkowite ustąpienie zmian, u 8 (4,2%) – częściową odpowiedź na leczenie, a u 63 (33%) pacjentów – brak reakcji na terapię.

Wnioski. Doogniskowa immunoterapia szczepionką MMR jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia pojedynczych lub mnogich brodawek skórnych opornych na terapię.

Key words: immunotherapy, cutaneous warts, verruca.

Słowa kluczowe: immunoterapia, brodawki skórne, brodawki wirusowe.

INTRODUCTION

Warts or verrucae are benign proliferations of the epithelium present on skin and mucous membrane caused by the human papilloma virus (HPV) [1]. Management of cutaneous warts continues to be a challenge for the dermatologist. There are different treatment modalities for cutaneous warts but none of the treatments has shown 100% efficacy [2].

The various treatment modalities include destructive methods such as topicals [3–7] (salicylic acid, bleomycin, podophyllin, trichloroacetic acid, and 5-fluorouracil), or surgical treatments [6, 7] (electrocautery, cryosurgery, laser therapy), immunotherapeutic modalities (contact sensitizers, intralesional interferons, imiquimod) and systemic drugs [8–12] (cimetidine, levamisole and zinc sulphate). These different modalities are only therapeutic but not preventive and they also have a high recurrence rate.

Cell-mediated immunity plays an important role in the regression of warts [13]. Intralesional immunotherapy is a novel approach in the treatment of warts as it boosts the cell-mediated immunity of the person [14]. Several intralesional immunotherapies have been used in the past, including PPD antigen [15, 16], *Candida albicans* antigen [17, 18] and the *Mycobacterium w* vaccine (Mw) [19–21].

In this study the effect of immunotherapy with the MMR (measles, mumps, rubella) vaccine in cutaneous warts will be studied. Very few studies have been conducted on immunotherapy with intralesional MMR in the treatment of cutaneous warts. This inspired us to study the efficacy of the MMR vaccine in the management of single or multiple refractory cutaneous warts.

WPROWADZENIE

Brodawki są łagodnymi, rozrostowymi zmianami nabłonka występującymi na skórze i błonach śluzowych. Wywołuje je zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) [1]. Leczenie opornych brodawek skórnych nadal stanowi duże wyzwanie dla lekarzy dermatologów. Znanych jest wiele różnych metod leczenia tego schorzenia, jednak żadna z nich nie charakteryzuje się stuprocentową skutecznością [2].

Brodawki można usuwać preparatami miejscowymi [3–7] (kwasem salicylowym, bleomycyną, podofiliną, kwasem trichlorooctowym, 5-fluorouracylem), metodami chirurgicznymi [6, 7] (elektrokauteryzacją, kriochirurgią, terapią laserową), lekami immunoterapeutycznymi (substancjami uczulającymi kontaktowo, interferonami podawanymi doogniskowo, imikwimodem); stosuje się również leczenie ogólne [8–12] (cymetydyną, lewamisolem i siarczanem cynku). Powyższe metody nie działają profilaktycznie i odznaczają się wysokim wskaźnikiem nawrotów.

W ustępowaniu brodawek istotną rolę odgrywa odpowiedź komórkowa układu immunologicznego [13]. Nowym podejściem do leczenia brodawek jest immunoterapia doogniskowa, która wzmacnia odpornośćową odpowiedź komórkową pacjenta [14]. Do tej pory w immunoterapii doogniskowej wykorzystywano między innymi preparaty zawierające antygen PPD [15, 16], antygen *Candida albicans* [17, 18] oraz *Mycobacterium w* (Mw) [19–21].

W niniejszym badaniu oceniono skuteczność immunoterapii przy użyciu szczepionki MMR (przeciw odrze, śwince i różyczce) w leczeniu brodawek skórnych. Dotychczas przeprowadzono nieliczne badania dotyczące immunoterapii z wykorzysta-

OBJECTIVE

The aim of the study was to evaluate the efficacy of the intralesional MMR vaccine in the treatment of single or multiple refractory cutaneous warts.

MATERIAL AND METHODS

It was a prospective interventional study carried out in the Postgraduate Department of Dermatology of Jawaharlal Nehru Medical College and Hospital, Aligarh for 2 years between November 2014 and November 2016. Ethical clearance for the study was obtained from the Institutional Ethical Committee.

Inclusion criteria were: a) patients more than 12 years of age, b) single or multiple refractory cutaneous warts of more than 6 months duration. Refractory cutaneous warts were defined as those warts that did not clear with usual first line treatment, i.e. wart paints containing salicylic acid and lactic acid or those warts that recurred after electrocautery/cryotherapy with liquid nitrogen. Exclusion criteria were: a) pregnant women/lactating women, b) children younger than 12 years, c) patients with history of hypersensitivity to vaccine, d) patients with fever, ulcerated and inflamed warts, e) immunosuppression, e.g. HIV, chronic glucocorticosteroid intake, other immunosuppressive drugs, malignancies, f) past history of asthma, allergic skin disorders, meningitis or convulsions.

Written informed consent was provided by the patients. A freeze-dried preparation of MMR vaccine (Tresivac, by the Serum Institute of India, Pune) was used in the study. It was prepared from a live attenuated strain of Edmonston-Zagreb measles virus propagated on human diploid cell culture, L-Zagreb mumps virus propagated on chick embryo fibroblast cells and Wistar RA 27/3 rubella virus propagated on human diploid cell culture. The reconstituted vaccine contains, in a single dose of 0.5 ml, not less than 1000 CCID₅₀ (50% cell culture infectious dose) of measles virus, 5000 CCID₅₀ of mumps virus, and 1000 CCID₅₀ of rubella virus. The vaccine was freshly reconstituted in 0.5 ml of normal saline and the solution was injected with an insulin syringe intralesionally in a single wart or in the largest wart in the case of multiple cutaneous warts after cleaning the area with spirit after an intradermal pre-sensitisation test. This was done every 2 weeks for a maximum of 5 treatments or complete resolution of warts, whichever was earlier.

The follow-up was done at the end of 5 MMR injections, at 3 months and at 6 months. The action of MMR vaccine was assessed by the reduction in number of lesions and the duration of resolution of

niem szczepionki MMR podawanej doogniskowo w leczeniu brodawek skórnych. Skłoniło nas to do podjęcia oceny skuteczności szczepionki MMR w terapii pojedynczych lub mnogich brodawek opornych na leczenie.

CEL PRACY

Celem badania była ocena skuteczności szczepionki MMR podawanej doogniskowo w terapii opornych na leczenie pojedynczych lub mnogich brodawek skórnych.

MATERIAŁ I METODYKA

Prospektywne, interwencyjne badanie przeprowadzono w klinice dermatologicznej Uniwersytetu Medycznego Jawaharlal Nehru Medical College w Aligarh. Badanie obejmowało okres 2 lat – od listopada 2014 r. do listopada 2016 r. Zgodę na przeprowadzenie badania uzyskano od właściwej komisji bioetycznej.

Kryteria włączenia obejmowały: a) wiek pacjentów powyżej 12. roku życia, b) obecność pojedynczej brodawki lub mnogich brodawek opornych na leczenie, utrzymujących się na skórze od ponad 6 miesięcy. Brodawki oporne na leczenie zdefiniowano jako zmiany, które nie ustąpiły po zastosowaniu tradycyjnego leczenia pierwszego wyboru, tj. środków zawierających kwas salicylowy i mlekowy, lub brodawki, które wystąpiły ponownie po zastosowaniu elektrokauterizacji lub krioterapii ciekłym azotem. Kryteria wyłączenia obejmowały: a) okres ciąży lub karmienia piersią u kobiet, b) wiek poniżej 12. roku życia, c) nadwrażliwość na szczepionkę w wywiadzie, d) gorączkę, owrzodzenie i stan zapalny brodawek, e) stan immunosupresji, m.in. HIV, przewlekłe przyjmowanie glikokortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych, nowotwory złośliwe, f) dodatni wywiad chorobowy w kierunku astmy, alergicznych chorób skóry, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub drgawek.

Pacjenci wyrazili pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu. W badaniu wykorzystano liofilizowaną szczepionkę MMR (Tresivac, Serum Institute of India, Pune). Szczepionka zawierała żywy, atenuowany szczep wirusa odry Edmonston-Zagreb namnażany w hodowli ludzkich komórek diploidalnych, szczep wirusa świnki L-Zagreb namnażany na fibroblastach zarodków jaj kurzych oraz wirus różyczki Wistar RA 27/3 namnażany w hodowli ludzkich komórek diploidalnych. Pojedyncza dawka 0,5 ml rekonstruowanej szczepionki zawiera co najmniej 1000 CCID₅₀ wirusa odry, 5000 CCID₅₀ wirusa świnki i 1000 CCID₅₀ wirusa różyczki. Szczepionkę rekonstruowano na świeżo w 0,5 ml roztworu soli fizjologicznej. Roztwór podawano w postaci iniekcji

lesions. The patients were said to achieve complete resolution if all the warts were completely cured, while no resolution was said to occur when there was no reduction in the number of lesions. Patients who achieved a reduction in the number of warts but did not have complete clearance of lesions within the follow-up duration were termed as those with partial resolution. Any side effects of the MMR vaccine were noted along with photographic documentation at the end of the study.

RESULTS

Out of 200 patients in our study, 191 patients completed the study. Nine patients did not appear for follow-up.

50% of the patients were in the age group of 21–30 years followed by the 11–20 years age group (23.5%) (table 1). The mean age of the patients was 26.26 ± 8.78 years.

Most of the patients (142; 71.0%) had duration of the disease of more than 6 months at the time of presentation, while 57 (28.5%) patients had a duration of

strzykawką insulinową doogniskowo do pojedynczej brodawki lub największej brodawki (u pacjentów z mnogimi brodawkami skórnymi). Miejsce podania wcześniej oczyszczono spirytusem po przeprowadzeniu śródskórnego testu sensytyzacji. Zabiegi wykonywano co 2 tygodnie. Leczenie zaplanowano na maksymalnie 5 zabiegów lub do całkowitego ustąpienia brodawek w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Badania kontrolne przeprowadzono po podaniu 5 iniekcji MMR, a następnie po 3 i 6 miesiącach. Skuteczność szczepionki MMR oceniano pod względem zmniejszenia liczby zmian skórnych oraz czasu ustąpienia objawów. Całkowite ustąpienie brodawek stwierdzano, gdy wszystkie brodawki zostały wyleczone. Jeżeli natomiast nie zmniejszyła się liczba zmian, stwierdzano brak odpowiedzi na leczenie. U pacjentów, u których liczba zmian skórnych zmniejszyła się, lecz nie wszystkie zmiany ustąpiły w okresie objętym obserwacją, odnotowywano częściowe ustąpienie brodawek. Monitorowano działania niepożądane po podaniu szczepionki MMR oraz opracowano dokumentację fotograficzną na koniec badania.

Table 1. Age-wise distribution of patients

Tabela 1. Podział pacjentów według wieku

| Age group/Grupa wiekowa [years/lata] | No. of patients/Liczba pacjentów | Percent/Odsetek |
|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| 11–20 | 47 | 23.5 |
| 21–30 | 100 | 50.0 |
| 31–40 | 33 | 16.5 |
| 41–50 | 16 | 8.0 |
| 51–60 | 4 | 2.0 |
| Total/Łącznie | 200 | 100.0 |

Table 2. Therapeutic response of MMR vaccine in cutaneous wart at the end of 5 MMR injections in 191/200 patients

Tabela 2. Odpowiedź terapeutyczna na szczepionkę MMR u 191 spośród 200 pacjentów z brodawkami skóry po zakończeniu cyklu 5 iniekcji MMR

| Percentage response/Odsetek odpowiedzi na leczenie | No. of patients/Liczba pacjentów | Percent/Odsetek |
|--|----------------------------------|-----------------|
| 0 | 103 | 53.9 |
| ≤ 25 | 9 | 4.7 |
| 26–50 | 21 | 11.0 |
| 51–75 | 8 | 4.2 |
| 76–99 | 2 | 1.0 |
| 100 | 48 | 25.1 |
| Total/Łącznie | 191 | 100.0 |
| Drop out/Przerwanie badania | 9 | |
| Total/Łącznie | 200 | |

3–6 months. Only 1 (0.5%) patient in the study had warts for more than 1 year.

The head and neck region was found to be the most common site of lesions in our study (73; 36.5%) followed by the periungual region in 53 (26.5%) patients. The upper limb was involved in 16 (8%) patients, the lower limb in 12 (6%) patients and the abdomen in 1 (0.5%) patient. Forty-five (22.5%) patients had warts on more than one of the above sites.

Our study showed that after receiving 5 MMR injections, 48 (25.1%) of the patients achieved complete resolution, 40 (20.9%) achieved partial resolution and 103 (53.9%) showed no improvement (table 2).

At 3 months of follow-up, 79 (41.4%) patients had complete clearance of warts (fig. 1), 42 (21.9%) had partial resolution while 70 (36.6%) showed no improvement (table 3).

At the end of 6 months of follow-up, 120 (62.8%) patients had complete resolution of all lesions (fig. 2),

WYNIKI

Badanie ukończyło 191 spośród 200 włączonych do niego pacjentów. Dziewięciu pacjentów nie zgłosiło się na wizytę kontrolną.

Do grupy wiekowej 21–30 lat należało 50% pacjentów. Następny według kolejności był przedział wiekowy 11–20 lat (23,5%) (tab. 1). Średni wiek pacjentów wynosił $26,26 \pm 8,78$ roku.

Większość pacjentów (142; 71,0%) zgłosiła się do lekarza po ponad 6 miesiącach od pojawienia się brodawek, a u 57 (28,5%) pacjentów schorzenie utrzymywało się przez 3–6 miesięcy. Tylko u jednego (0,5%) pacjenta z badanej grupy brodawki występowały dłużej niż rok.

Zmiany skórne u uczestników badania były najczęściej zlokalizowane w obrębie głowy i szyi (73 pacjentów; 36,5%) oraz w okolicy okołopaznokciowej (53 pacjentów; 26,5%). U 16 (8%) pacjentów brodawki

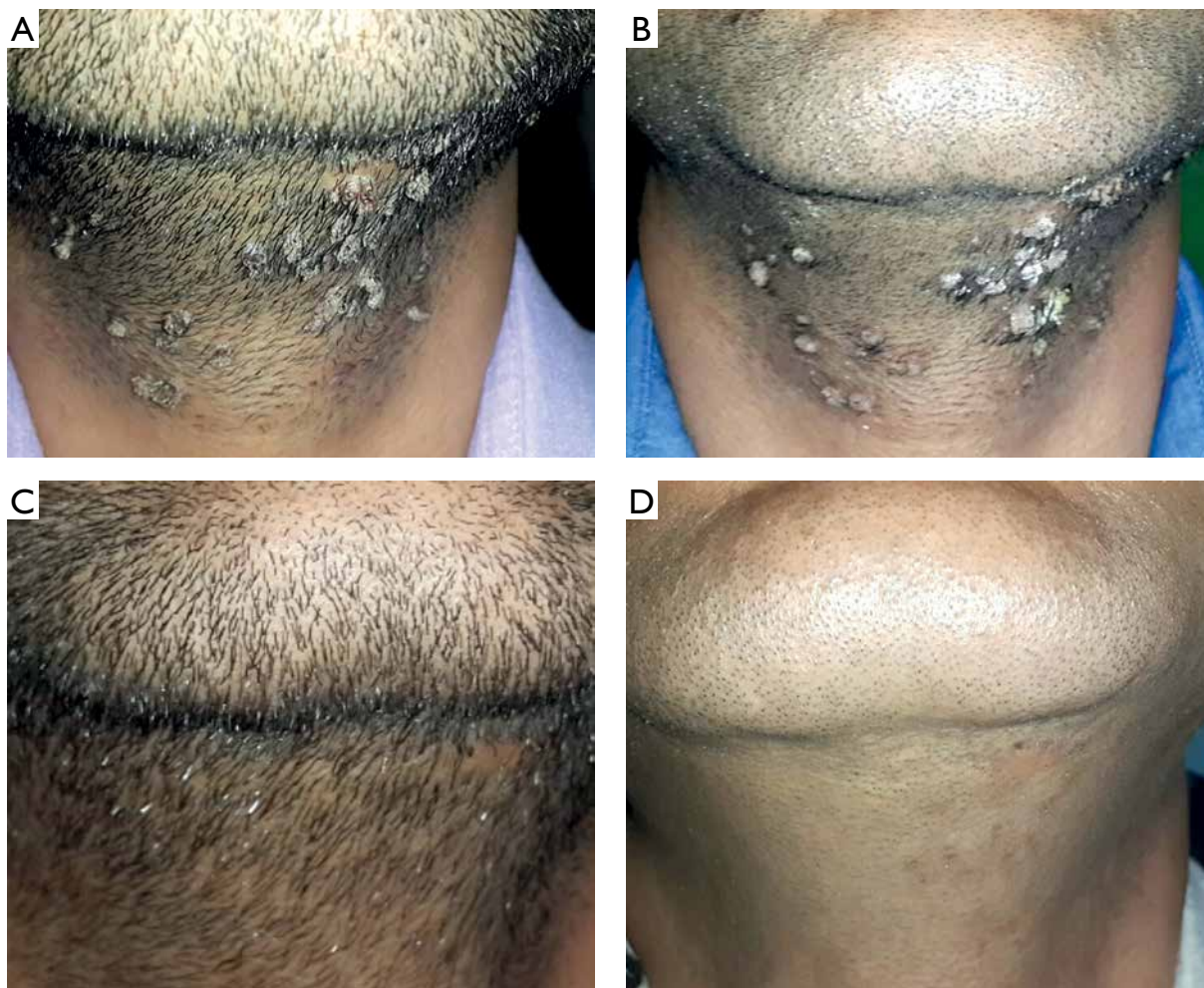


Figure 1. Therapeutic efficacy of MMR vaccine in a 25-year-old man with multiple cutaneous warts over the beard area at 1st injection (A), 5th injection (B), 3-month and 6-month follow-up (C and D) with complete clearance of warts

Rycina 1. Skuteczność terapeutyczna szczepionki MMR u 25-letniego mężczyzny z mnogimi brodawkami skórnymi umiejscowionymi w obrębie zarostu na brodzie po 1. iniekcji (A), po 5. iniekcji (B), po 3 i 6 miesiącach obserwacji (C i D); widoczne całkowite ustąpienie brodawek

Table 3. Therapeutic response of MMR vaccine in cutaneous warts at 3-month follow-up in 191/200 patients**Tabela 3.** Odpowiedź terapeutyczna na szczepionkę MMR u 191 spośród 200 pacjentów z brodawkami skóry po 3 miesiącach obserwacji

| Percentage response/Odsetek odpowiedzi na leczenie | No. of patients/Liczba pacjentów | Percent/ Odsetek |
|--|----------------------------------|------------------|
| 0 | 70 | 36.6 |
| ≤ 25 | 5 | 2.6 |
| 26–50 | 13 | 6.8 |
| 51–75 | 22 | 11.5 |
| 76–99 | 2 | 1.0 |
| 100 | 79 | 41.4 |
| Total/Łącznie | 191 | 100.0 |
| Drop out/Przerwanie badania | 9 | |
| Total/Łącznie | 200 | |

**Figure 2.** Immunotherapy with intralesional MMR vaccine in a 32-year-old woman with a single cutaneous wart over the right big toe at 1st injection (A), 5th injection (B) near complete resolution at 3-month follow-up (C) and 6-month follow-up with complete clearance of wart (D)**Rycina 2.** Efekt immunoterapii szczepionką MMR podawaną doogniskowo u 32-letniej kobiety z pojedynczą brodawką skórną umiejscowioną na paluchu prawej stopy po 1. iniekcji (A), po 5. iniekcji (B), prawie całkowite ustąpienie zmiany po 3 miesiącach obserwacji (C) i całkowite ustąpienie zmiany po 6 miesiącach obserwacji (D)

Table 4. Therapeutic efficacy of MMR vaccine in cutaneous warts at the end of 6-month follow-up in 191/200 patients**Tabela 4.** Skuteczność terapeutyczna szczepionki MMR u 191 spośród 200 pacjentów z brodawkami skóry po 6 miesiącach obserwacji

| Response/Odpowiedź na leczenie | No. of patients/Liczba pacjentów | Percent/Odsetek |
|---|----------------------------------|-----------------|
| No response/Brak odpowiedzi | 63 | 33.0 |
| Partially response/Częściowa odpowiedź | 8 | 4.2 |
| Completely response/Calkowita odpowiedź | 120 | 62.8 |
| Total/Łącznie | 191 | 100.0 |
| Drop out/Przerwanie badania | 9 | |
| Total/Łącznie | 200 | |

8 (4.2%) had a partial response while no response was found in 63 (33%) of the patients (table 4).

DISCUSSION

Warts are common skin problems caused by human papilloma virus (HPV) [22]. Human papilloma virus is a non-enveloped single circular double stranded DNA virus whose replication is mainly dependent on the terminally differentiating cells of the skin and mucosal epithelium.

Resistant multiple cutaneous warts are a therapeutic challenge. Currently available destructive modalities are ineffective for acral lesions and they are also painful, costly and associated with scarring and a high recurrence rate. Cell-mediated immunity plays an important role in the spontaneous resolution of warts. If this immunity can be enhanced, it can resolve warts not only at the treated site but also at distant sites [21]. Intralesional immunotherapy is a novel approach which can be used in the resolution of warts as it boosts the cell-mediated immunity against HPV. The vaccine possibly acts by inducing a nonspecific inflammatory response against HPV [23]. However, the exact mechanism of clearance of warts is still not clear. Due to the response to intralesional MMR, there occurs proliferation of peripheral mononuclear cells which promotes release of cytokines such as interferon γ (IFN- γ), tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin (IL) 2, 4 and 5. These cause activation of cytotoxic T cells and natural killer cells that eradicate HPV-infected cells [21]. The MMR vaccine has several advantages over other treatment modalities. The MMR vaccine not only causes the resolution of wart at the site of injection but it also clears the distant non-injected warts. The patients are able to do their routine activity shortly after injection. The procedure is not painful and scarring does not occur with this vaccine.

The mean age of the patients in our study was found to be 26.26 \pm 8.78 years and most of the patients

ki były umiejscowione w obrębie kończyny górnej, u 12 (6%) – w obrębie kończyny dolnej, a u 1 (0,5%) pacjenta – na skórze brzucha. U 45 (22,5%) pacjentów brodawki występowały w więcej niż jednej lokalizacji wymienionej powyżej.

U 48 (25,1%) pacjentów uzyskano całkowite ustąpienie brodawek, u 40 (20,9%) pacjentów brodawki ustąpiły częściowo, a u 103 (53,9%) pacjentów nie stwierdzono poprawy po podaniu 5 iniekcji MMR (tab. 2).

Podczas kontrolnej wizyty po 3 miesiącach u 79 (41,4%) pacjentów stwierdzono całkowite ustąpienie brodawek (ryc. 1), u 42 (21,9%) – częściowe ustąpienie zmian, a u 70 (36,6%) – brak poprawy (tab. 3).

Sześć miesięcy po zakończeniu badania u 120 (62,8%) pacjentów stwierdzono całkowite ustąpienie zmian, u 8 (4,2%) – częściową odpowiedź na leczenie, a u 63 (33%) pacjentów – brak reakcji na terapię (tab. 4).

OMÓWIENIE

Brodawki są powszechnie występującym schorzeniem skóry wywoływanym przez wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) [22]. HPV jest nieołączonym wirusem składającym się z dwuniciowego DNA zamkniętego w formie kulistej. Replikacja wirusa zachodzi głównie w terminalnie różnicujących się komórkach skóry i nabłonka błony śluzowej.

Mnogie, odporne na leczenie brodawki skórne stanowią duże wyzwanie terapeutyczne. Aktualnie dostępne metody fizycznego usuwania brodawek nie są skuteczne w przypadku zmian akralnych. Metody te są również bolesne i kosztowne; powodują powstawanie blizn i mają wysoki wskaźnik nawrotów. W samoistnym ustępowaniu brodawek istotną rolę odgrywa odpowiedź komórkowa układu immunologicznego. Wzmocnienie tej odporności może korzystnie wpływać na eliminację brodawek nie tylko w miejscu bezpośrednio poddawanych leczeniu, lecz także w odległych lokalizacjach [21]. Immunoterapia doogniskowa jest nową metodą leczenia brodawek poprzez wzmacnianie odpowiedzi komórkowej

(66.5%) were in the age group of 21–40 years. Meena *et al.* [19] reported the mean age of 25.22 ± 7.18 years, which is consistent with our study. A similar mean age of 30.3 ± 10.8 years was found by Singh *et al.* [21].

We found in our study that most of the patients (71%) had duration of the disease between 6 and 12 months. Nofal and Nofal [13] in a study on 135 patients with single or multiple recalcitrant or non-recalcitrant common warts found the mean duration of disease to be 8.3 ± 5.1 months, which is consistent with our findings.

The head and neck region was found to be the most common site of lesions in our study (36.5%). The face was found to be the most common site of lesions in a study done by Singh *et al.* [21], which supports our findings.

We found that out of 191 patients who completed the study, 120 (62.8%) patients had complete resolution of all lesions, 8 (4.2%) patients had a partial response while no response was found in 63 (33%) patients. Similar results were obtained in a study done by Signore [18], who observed complete resolution of warts in 51% of patients in the group which received a *Candida albicans* injection, while in the conventional group (liquid nitrogen cryosurgery, topical salicylic acid 17% in flexible collodion, electrodesiccation and curettage) 48% of patients showed complete clearance. Na *et al.* [24] found that 51.5% of patients experienced more than 50% reduction in the size and number of warts and 46.7% of patients with distant warts showed a good response. Clifton *et al.* [25] observed that after intralesional injections of mumps or *Candida* skin test antigen, 43% of patients experienced complete resolution of treated warts while an additional 34% of children had a greater than 25% improvement of treated warts, 68% of patients with more than 1 wart also noted greater than 25% resolution of untreated warts while 34% experienced complete resolution of untreated warts. The study done by Johnson *et al.* [26] demonstrated that 74% of their patients had complete clearance of warts after receiving intralesional injection of mumps or *Candida* antigen into warts of immune individuals. A study done by Gupta *et al.* [20] found that genital warts cleared completely in 89% of patients after receiving the *Mycobacterium w* vaccine for anogenital warts. Nofal *et al.* [27] in 2015 reported that 63% of patients showed a complete response and a partial response was observed in 23% of patients with MMR immunotherapy. The response of warts to MMR immunotherapy was found to be significantly greater than in the control group in a study by Shaheen *et al.* [28].

Our study showed that after receiving 5 MMR injections, 25.1% of the patients achieved complete

skierowanej przeciwko HPV. Przypuszcza się, że szczepionka działa poprzez indukowanie nieswoistej reakcji zapalnej skierowanej przeciwko HPV [23]. Dokładny mechanizm ustępowania brodawek nie jest jednak znany. W reakcji na podanie MMR doogniskowo następuje proliferacja obwodowych komórek jednojądrzastych, co pobudza wydzielanie cytokin, takich jak interferon γ (IFN- γ), czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) i interleukiny (IL) 2, 4 i 5. Powodują one aktywację cytotoksycznych limfocytów T i komórek NK, które wywołują eradykację komórek zakażonych HPV [21]. Pod kilkoma względami szczepionka MMR jest korzystniejsza niż inne metody leczenia. Przede wszystkim eliminuje brodawki nie tylko w miejscu iniekcji, lecz także powoduje ustąpienie brodawek odległych, które nie zostały poddane iniekcji. Krótco po zabiegu pacjenci mogą powrócić do normalnych czynności. Zabieg nie jest bolesny, a zastosowanie szczepionki nie powoduje powstawania blizny.

Średni wiek uczestnika badania wynosił $26,26 \pm 8,78$ roku. Wiek większości pacjentów (66,5%) mieścił się w przedziale 21–40 lat. W badaniu Meena i wsp. [19] średni wiek pacjentów wynosił $25,22 \pm 7,18$ roku, czyli był zgodny z naszym badaniem. Zbliżony średni wiek chorych, wynoszący $30,3 \pm 10,8$ roku, podano w pracy Singha i wsp. [21].

U większości pacjentów (71%) uczestniczących w badaniu brodawki utrzymywały się przez 6–12 miesięcy. W pracy Nofala i Nofala [13] opisano grupę 135 pacjentów z pojedynczymi lub mnogimi, uporczywymi lub nieuporczywymi brodawkami zwykłymi. Średni czas trwania choroby wynosił $8,3 \pm 5,1$ miesiąca, czyli był spójny z danymi uzyskanymi w naszym badaniu.

W przeprowadzonym badaniu brodawki były umiejscowione głównie w obrębie głowy i szyi (36,5%). W pracy Singha i wsp. [21] najczęstszą lokalizacją zmian była twarz. Obserwacja ta jest zgodna z naszymi wynikami.

Spośród 191 pacjentów, którzy ukończyli badanie, u 120 (62,8%) stwierdzono całkowite ustąpienie zmian, u 8 (4,2%) – częściową odpowiedź na leczenie, a u 63 (33%) pacjentów – brak odpowiedzi na terapię. Zbliżone wyniki uzyskał Signore [18]: całkowite ustąpienie brodawek obserwował u 51% pacjentów z grupy leczonej iniekcjami *Candida albicans*. Z kolei w grupie leczonej metodami tradycyjnymi (krioterapia ciekłym azotem, miejscowo stosowany kwas salicylowy 17% w kolodiu sprężystym, elektrokoagulacja i łyżeczowanie) pełne ustąpienie zmian odnotowano u 48% pacjentów. W badaniu Na i wsp. [24] zmniejszenie o ponad połowę wielkości oraz liczby brodawek uzyskano u 51,5% pacjentów, natomiast u 46,7% pacjentów z brodawkami odległymi stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie. Clifton i wsp. [25] wy-

resolution. The study showed that after 3 months of follow-up, 41.4% of patients had complete clearance of warts. After 6 months of follow-up, 62.8% showed complete clearance of warts. These results show the increasing trend in the percentage of patients achieving complete resolution of warts by increasing the duration of follow-up after administration of the vaccine. Thus we conclude from our results that we could achieve better results if we increased the duration of follow-up after injecting the intralesional MMR vaccine. We could not find any study in the literature showing these facts about the importance of follow-up in the complete resolution of warts. We found that the effect of MMR immunotherapy is sustained and lasts even after the treatment is stopped. In fact, only 25.1% of patients were clear of warts after 5 MMR injections, while 37.7% showed resolution in the follow-up period. This might be due to the time taken for the body's immune response to be mounted. We are of the view that the resolution can be attributed to immunotherapy rather than self-resolution, as the warts were refractory in nature.

No side effects related to the MMR vaccine were noted in our study except mild pain during injection experienced by most of the patients. Most of the studies on immunotherapy by MMR have revealed that the procedure is quite safe and the only complaint was mild pain during injection experienced by patients [13, 23].

Our study shows that intralesional immunotherapy with the MMR vaccine is safe and offers a sustained immunity boost that may possibly prevent recurrence of warts that are common with conventional therapies. The procedure does not involve the use of anaesthetics as it is not very painful. Another advantage of immunotherapy is the absence of post-inflammatory pigmentary changes and scarring that are commonly seen in physically destructive procedures. However, the lack of a control group is a limiting factor. Also, these patients could have been followed up for a longer duration to check for recurrences.

CONCLUSIONS

The various conventional treatment options employed for warts are far from satisfactory. They have failed to clear warts completely in all patients, can cause various side effects and do not prevent recurrences. Intralesional immunotherapy with the MMR vaccine is a promising modality for the treatment of cutaneous warts, particularly multiple and refractory warts. It seems to be inexpensive, effective with good cure rates and a safe option that has the potential advantages of widespread and sustained effects against

kazali, że po doogniskowych iniekcjach preparatu do testów skórnych zawierającego antygen wirusa świnki lub *Candida* u 43% pacjentów nastąpiło całkowite ustąpienie poddanych leczeniu brodawek, natomiast u kolejnych 34% dzieci stwierdzono ustąpienie ponad 25% leczonych brodawek; u 68% pacjentów z więcej niż 1 brodawką zaobserwowano ustąpienie ponad 25% brodawek niepoddanych leczeniu, a u 34% całkowite ustąpienie nieleczonych brodawek. W badaniu Johnsona i wsp. [26] stwierdzono całkowite ustąpienie brodawek u 74% pacjentów po doogniskowej iniekcji antygeny wirusa świnki lub *Candida* u odpornych chorych. Gupta i wsp. [20] zaobserwowali całkowite ustąpienie kłykcin kończystych u 89% pacjentów po podaniu szczepionki *Mycobacterium w*. W pracy Nofala i wsp. [27] opisano pełną odpowiedź na leczenie u 63% i częściową odpowiedź na leczenie u 23% pacjentów, u których zastosowano immunoterapię szczepionką MMR. Także w badaniu Shaheena i wsp. [28] odpowiedź na immunoterapię szczepionką MMR u pacjentów z brodawkami była istotnie większa niż w grupie kontrolnej.

W przedstawionym badaniu po podaniu 5 iniekcji szczepionki MMR osiągnięto całkowite ustąpienie brodawek u 25,1% pacjentów. Po 3 miesiącach obserwacji całkowite ustąpienie brodawek stwierdzono u 41,4% pacjentów. Po 6 miesiącach całkowitą eliminację brodawek wykazano u 62,8% pacjentów. Wyniki te pokazują trend wzrostowy pod względem odsetka pacjentów, u których całkowicie ustąpiły brodawki wraz z wydłużeniem się czasu od podania szczepionki. Daje to podstawę do wniosku, że jeszcze lepsze wyniki można uzyskać, wydłużając okres obserwacji od doogniskowej iniekcji szczepionki MMR. W piśmiennictwie nie znaleziono pracy zawierającej podobne dane dotyczące wpływu okresu obserwacji na całkowite ustąpienie brodawek. Nasze badanie wykazało, że efekt immunoterapii szczepionką MMR jest trwały i utrzymuje się nawet po zaprzestaniu leczenia. Po 5 iniekcjach MMR brodawki ustąpiły całkowicie u zaledwie 25,1% pacjentów, natomiast w okresie obserwacji ustąpienie zmian stwierdzono u 37,7% chorych. Być może jest to czas niezbędny do wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej organizmu. Według autorów tej pracy brodawki ustąpiły wskutek wdrożonej immunoterapii, a nie samoistnie, ponieważ wykazywały oporność na leczenie.

W badaniu nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z podawaniem szczepionki MMR poza nieznacznym bólem podczas iniekcji, który zgłosiła większość pacjentów. Większość badań dotyczących immunoterapii przy zastosowaniu szczepionki MMR wykazała, że zabieg ten jest bezpieczny, a jedyną dolegliwością zgłaszaną przez pacjentów jest nieznaczny ból w czasie wykonywania iniekcji [13, 23].

HPV. More studies need to be carried out to further validate these results.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

W badaniu wykazano, że immunoterapia doogniskowa szczepionką MMR jest bezpieczną opcją leczenia brodawek. Zapewnia trwały wzrost odporności, który może zapobiegać nawrotom typowym dla konwencjonalnych metod. Zabieg nie jest bardzo bolesny, a w związku z tym nie wymaga znieczulenia. Kolejną zaletą immunoterapii jest brak pozapalnych przebarwień i bliznowacenia, które często obserwuje się wskutek zabiegów usuwania brodawek. Pewnym ograniczeniem przeprowadzonego badania jest brak grupy kontrolnej. Korzystny wpływ na wartość wniosków miałyby także dłuższy okres obserwacji pacjentów pod względem nawrotów.

WNIOSKI

Wyniki leczenia brodawek dostępnymi metodami konwencjonalnymi są niezadowalające. Metody te nie powodują ustąpienia brodawek u wszystkich pacjentów, nie zapobiegają nawrotom, a przy tym mogą wywoływać wiele działań ubocznych. Immunoterapia doogniskowa przy wykorzystaniu szczepionki MMR jest obiecującym sposobem leczenia brodawek skórnych, zwłaszcza w przypadku zmian mnogich i opornych na terapię. Metoda cechuje się wysokim wskaźnikiem wyleczeń, jest skuteczna, niedroga i bezpieczna. Ma potencjał kompleksowego i trwałego działania przeciwko HPV. Niezbędne są jednak kolejne badania w celu weryfikacji uzyskanych wyników.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

1. **Androphy E.J., Kirnbauer R.:** Human papilloma virus infections. In: Fitzpatrick Dermatology in General Medicine. 8th ed. L.A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrist, S.A. Paller, D.J. Leffell, K. Wolff (eds.). Mc Graw Hill USA 2012, 2421-2433.
2. **Lipke M.M., Tyring S.K.:** Therapy of cutaneous human papillomavirus infections. *Dermatol Ther* 2004, 17, 441-448.
3. **Baceliet R., Johnson S.M.:** Cutaneous warts: an evidence based approach to therapy. *Am Fam Physician* 2005, 72, 647-652.
4. **Amer M., Diab N., Ramadan A., Galal A., Salem A.:** Therapeutic evaluation for intralesional injection of bleomycin sulphate in 143 resistant warts. *J Am Acad Dermatol* 1988, 18, 1313-1316.
5. **Marcus J., Camsia C.:** Podophyllin therapy for condylomata acuminata. *Int J Dermatol* 1990, 29, 693-698.
6. **Torrelo A.:** What's new in the treatment of viral warts in children? *Pediatr Dermatol* 2002, 19, 191-199.
7. **Hruza G.L.:** Laser treatment of epidermal and dermal lesions. *Dermatol Clin* 2002, 20, 147-164.
8. **Dasher D.A., Burkhart C.N., Morrel D.S.:** Immunotherapy for childhood warts. *Pediatr Ann* 2009, 38, 373-379.
9. **Sterling J.C., Handfield J.S., Hudson P.M.:** British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2001, 144, 4-11.
10. **Dall O., Amico V., Nasca R., Micali G.:** Treatment of cutaneous warts: an evidence based review. *Am J Clin Dermatol* 2012, 13, 73-96.
11. **Gibbs S., Harvey I., Sterling J., Stark R.:** Local treatments for cutaneous warts: systematic review. *Br Med J* 2002, 325, 461.
12. **Kwok C.S., Holland R., Gibbs S.:** Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011, 165, 233-246.
13. **Nofal A., Nofal E.:** Intralesional immunotherapy of common warts: successful treatment with mumps, measles and rubella vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010, 24, 1166-1170.
14. **Goncalves M.A., Donadi E.A.:** Immune cellular response to HPV: current concepts. *Braz J Infect Dis* 2004, 8, 1-9.

15. **Eassa B.I., Abou-Bakr A.A., El-Khalawany M.A.:** Intradermal injection of PPD as a novel approach of immunotherapy in anogenital warts in pregnant women. *Dermatol Ther* 2011, 24, 137-143.
16. **Shaheen M.A., Salem S.A., Fouad D.A., El-Fatah A.A.:** Intralesional tuberculin (PPD) versus measles, mumps, rubella (MMR) vaccine in treatment of multiple warts: a comparative clinical and immunological study. *Dermatol Ther* 2015, 28, 194-200.
17. **Maronn M., Salm C., Lyon V., Galbraith S.:** One-year experience with Candida antigen immunotherapy for warts and molluscum. *Pediatr Dermatol* 2008, 25, 189-192.
18. **Signore R.J.:** Candida albicans intralesional injection immunotherapy of warts. *Cutis* 2002, 70, 185-192.
19. **Meena J.K., Malhotra A.K., Mathur D.K., Mathur D.C.:** Intralesional immunotherapy with Mycobacterium w vaccine in patients with multiple cutaneous warts: uncontrolled open study. *JAMA Dermatol* 2013, 149, 237-239.
20. **Gupta S., Malhotra A.K., Verma K.K., Sharma V.K.:** Intralesional immunotherapy with killed Mycobacterium w vaccine for the treatment of anogenital warts: an open label pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008, 22, 1089-1093.
21. **Singh S., Chouhan K., Gupta S.:** Intralesional immunotherapy with killed Mycobacterium indicus pranii vaccine for the treatment of extensive cutaneous warts. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014, 80, 509-514.
22. **Sterling J.C.:** Virus infections. [in:] *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, C. Griffiths (eds.), Wiley Blackwell, UK 2016, 33.1-33.81.
23. **Mohamad N.S., Badran F., Yakout E.:** Evaluation of the efficacy of a combination of measles, mumps and rubella vaccine in the treatment of plantar warts. *Our Dermatol Online* 2013, 4, 463-467.
24. **Na C.H., Choi H., Song S.H., Kim M.H., Shin B.S.:** Two year experience of using the measles mumps and rubella vaccine as intralesional immunotherapy for warts. *Clin Exp Dermatol* 2014, 39, 583-589.
25. **Clifton M.M., Johnson S.M., Roberson P.K., Kincannon J., Horn T.D.:** Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or Candida antigen. *Pediatr Dermatol* 2003, 20, 268-271.
26. **Johnson S.M., Roberson P.K., Horn T.D.:** Intralesional injection of mumps or Candida skin test antigens: a novel immunotherapy for warts. *Arch Dermatol* 2001, 137, 451-455.
27. **Nofal A., Nofal E., Yosef A., Nofal H.:** Treatment of recalcitrant warts with intralesional measles, mumps and rubella vaccine: a promising approach. *Int J Dermatol* 2015, 54, 667-671.
28. **Shaheen M.A., Salem S.A., Fouad D.A., El-fatah A.A.:** Intralesional tuberculin (PPD) versus measles, mumps, rubella (MMR) vaccine in treatment of multiple warts: a comparative clinical and immunological study. *Dermatol Ther* 2015, 28, 194-200.

Received: 20.06.2017

Accepted: 28.01.2018

Otrzymano: 20.06.2017 r.

Zaakceptowano: 28.01.2018 r.

How to cite this article

Mohd Mohtashim M., Amin S.S., Adil M., Arif T., Singh M., Bansal R., Raj D.: Efficacy of intralesional MMR vaccine in treatment of single or multiple refractory cutaneous warts. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 498-508.

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.78071>.