

Hidradenitis suppurativa (Hurley II) u pacienta s tumorom Buschke Lowenstein (HPV 6, 16 pozitívny) s prechodom do verukózneho spinocelulárneho karcinómu a psoriázou (kazuistika)

Hidradenitis suppurativa (Hurley II) in a patient with tumour Buschke Lowenstein (HPV6, 16 positive) transforming into the squamous cell carcinoma and with psoriasis vulgaris (case report)

Péčová, K, jr.¹, Plank, L.²

¹Dermatovenerologická klinika, 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: klaudiapecova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad 43-ročného pacienta, abstínujúceho etylika, silného fajčiara, s prejavmi hidradenitis suppurativa (ďalej HS) v axilách obojstranne, ako aj v genitoanálnej oblasti, klasifikované ako štádium Hurley II. V prostredí s HS infekciou vírusom ľudského papilómu (HPV 6, 16) sa v genitoanálnej oblasti vytvorili gigantické condylomata acuminata (tumor Buschke Lowenstein) s postupným prechodom do dobre diferencovaného spinocelulárneho karcinómu invadujúceho do hlbokého podkožia gluteálnej oblasti, steny rekta, s deštrukciou os sacrum a s metastazovaním do regionálnych inguinálnych lymfatických uzlín.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa – Hurley II, (HPV 6, 16), tumor Buschke Lowenstein, carcinoma spinocellulare

Abstract

The authors present a case of a 43-year old patient, an abstainer from ethyl addiction, a smoker with lesions of hidradenitis suppurativa (HS) Hurley II stage in both axillar and genitoanal regions. After infection with human papilloma virus (HPV 6, 16), nearly within two years in perianal region developed giant condylomata acuminata (tumour Buschke Lowenstein), slowly transforming into the well-differentiated squamous cell carcinoma invading deep subcutaneous tissues, the wall of the rectum, destroying os sacrum and metastasing into the regional inguinal lymph nodes.

Key words: hidradenitis suppurativa – Hurley II, (HPV 6, 16), tumour Buschke Lowenstein, squamous cell carcinoma

Úvod

Spinocelulárny karcinóm kože (ďalej SCC), ako vážna komplikácia HS, spravidla vzniká v miestach HS trvajúcich viac ako 20 rokov, najčastejšie v kombinácii s infekciou vírusom ľudského papilómu (HPV) s dvojročným prežívaním postihnutého jedinca [1, 2]. Takýto, veľmi zriedkavý prípad HS a SCC v análnej oblasti prezentujeme.

Kazuistika

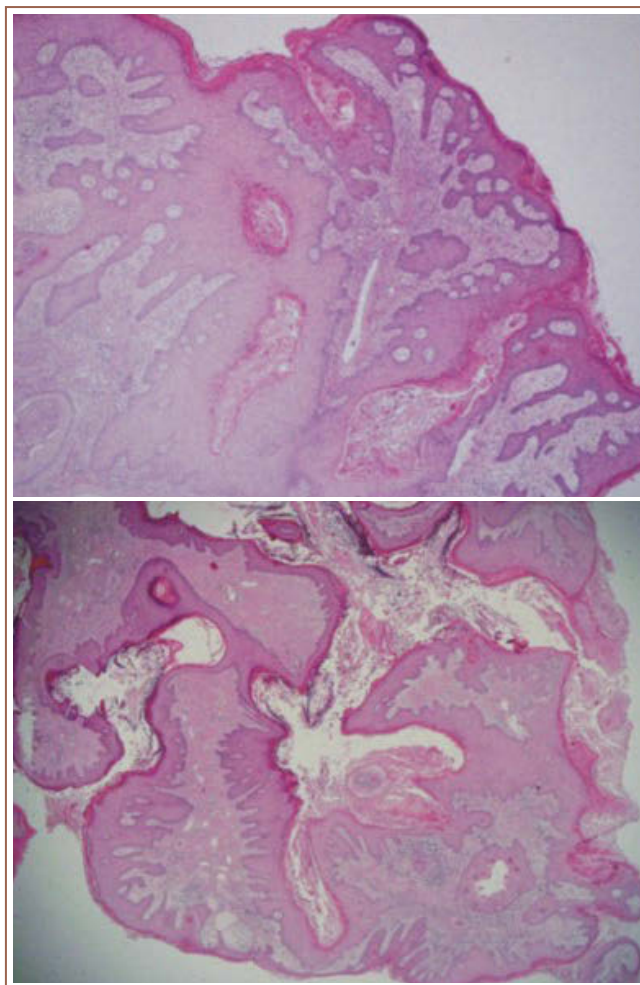
Pacient vo veku 43 rokov (180 cm výška, 76 kg hmotnosť), rozvedený, nezamestnaný, otec dvoch detí, silný fajčiar (viac ako 20 rokov fajčí 20 až 30 cigariet denne), posledné 3 roky abstínujúci etylik, s rodinnou anamnézou psoriázy (má ju dcéra, brat a 2 bratrance z otcovej strany), dostavil sa s gigantickými condylomata acuminata (tumor Buschke Lowenstein).

Asi pred 6-timi rokmi pozoroval tvorbu podkožných bolestivých inflamovaných vriedkov, ktoré sa tvorili v inguinálnej oblasti, aj perianálne, v miernejšej podobe v podpazuší obojstranne. Perianálne a na gluteách postupne progredovali do veľkosti 2 cm, šírili sa aj do hĺbky a vytekal z nich hnilobne zapáchajúci hemoragicko-hnisový obsah. Lézie klasifikované ako abscesy a furunkuly boli opakovane chirurgicky incidované a drenované za antibiotického krytia. Počas pobytu na psychiatrickej klinike (protialkoholická liečba a liečba reaktívneho depresívneho syndrómu) sa v okolí konečníka začali tvoriť bradavičnaté až karfiolovité, pomerne rýchlo sa zväčšujúce ložiská, ktorým pacient spočiatku pre osobné a rodinné problémy nevenoval pozornosť. Pri vyšetrení mal pacient rozsiahle tumorózne ložisko v priemere asi 25 cm na povrchu s mnohopočetnými kondylomatóznymi verukóznymi útvarmi až do 3 cm prominujúcimi nad niveau okolitej kože, postihujúce od análneho otvoru cez rima

pudiventii asi 2/3 obidvoch gluteí. Povrch tumoru, ako aj okolitá koža boli livídne zapálené, infiltrované, na periférii s viacpočetnými abscesmi zasahujúcimi do hlbokého podkožia a prominujúcimi nad niveau okolitej kože, s mohutnou secernáciou sangvinolentného, hnisového hnilobne zápachajúceho sekrétu s opakovanými hemorágiami (Obr. 1). Vyšetrenie počítačovou tomografiou (CT) zobrazilo v análnej aj perianálnej oblasti rozsiahly povrchový nepravidelný členitý útvar, prechádzajúci na intergluteálnu a gluteálnu oblasť obojstranne s deštrukciou kostrče, infiltrujúci podkožie, gluteálne svaly, musculus levator aj vonkajšiu vrstvu steny rekta, ako aj lymfatické uzliny pod gluteálnymi svalmi, v ingvínach a v presakrálnej oblasti. Vzdialené metastázy ani iný patologický nález CT vyšetrením pľúc a mediastína, ako aj ultrasonografiou orgánov abdomenu neboli potvrdené. Kultivačne bola z vytekajúceho obsahu opakovane izolovaná bohatá bakteriálna flóra – *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Alcaligenes odorans*, *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides fragilis*, *Brevibacterium species*, *Peptostreptococcus species*. Biopsia z tkaniva tumoru histologicky potvrdila dobre diferencovaný spinocelulárny karcinóm vzniknutý v prostredí tumoru Buschke Lowenstein (Obr. 2, 3). Metodikou molekulárnej biológie RealTime PCR DNA bola potvrdená prítomnosť z hľadiska onkogenity nízko rizikového HPV 6 typu a vysoko rizikového typu HPV 16. Liečebne laparoskopicky bolo pacientovi vykonané vyvedenie axiálnej sigmoidostómie.



Obr.1 • Tumor Buschke Lowenstein s prechodom do spinocelulárneho karcinómu, na periférii ložiska tvorba viacpočetných abscesov a fistúl



Obr. 2, 3 • Verukózný exo- aj endofyticky rastúci epitelový tumor s expanzívnym ohraničeným rastom. Epitel je dobre diferencovaný s minimálnymi atypiami buniek, v bazálnej vrstve epidermis je zvýšená mitotická aktivita vrátane výskytu sporadických atypických mitotických figúr. Intraepitelovo sú prítomné fokálne infiltráty neutrofilnými leukocyty s formovaním intraepidermálnych abscesov. V dermis je denzný chronický zápalový infiltrát s okrskami čerstvého aj staršieho krvácania (H&E).

V podpazuší obojstranne boli prítomné dvojité otvorené komedá, ako aj rezídua jazvenia po prebehnutom procese (Obr. 4,5). V kontexte s nálezom genitoanálnej oblasti popísaným ešte pred vznikom tumoru Buschke Lowenstein bol klinický obraz klasifikovaný ako HS štádium Hurley II. V minulosti bol liečený na ľahkú formu psoriázy s prejavmi na laktách, kolenách a v kapilácii s PASI do 1.

V biochemickom profile pacienta boli v rámci referenčných hodnôt parametre mineralogramu (Na, K, Cl, P, Ca, Mg), ferritín, vitamín B12, urea, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, homocysteín, elektroforéza bielkovín – ELFO beta1, imunoglobulíny IgA, IgM, C3 a C4 zložka komplementu, lipidogram (celkový cholesterol, HDL cholesterol, triacylglycerol), hepatálne enzýmy (celkový bilirubín, GMT, AST, ALT, laktikodehydrogenáza, amyláza), kreatínfosfokináza, antistreptolysin O (ASLO),

reumatoidný faktor, eozinofily, monocyty, bazofily, z koagulácie APTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, ako aj APTT – racio, stolica na okultné krvácanie, pANCA (myeloperoxidáza), cANCA (PRO3), antinukleárne protilátky ANA, anti-ds DNA, anti-sm, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Scl-70, hormóny štítnej žľazy (FT3, FT4, TSH, anti-TG, anti-TPO), negatívny Quantiferonový test, testy na HIV p24Ag, HBsAg, HCV, TPFA, ale aj cytomegalovírus, vírus Ebstein Barrovej, boreliózu a onkomarkery PSA, CA199, CA125, CA153, CA724, negatívne bolo aj kvalitatívne vyšetrenie moču na Bence Jonesovu bielkovinu. Patologické biochemické parametre udáva Tabuľka č. 1. V sére bola opakovane prítomná frakcia paraproteínu (18,8 g). V ioptických vzorkách zo sliznice rekta, kože z lézii HS nebol histologicky dokázaný amyloid.



Obr. 4 • Mnohopočetné otvorené dvojité komedá s lokalizáciou v podpazuší, typické prejavy HS

Z vyšetrení bola pacientovi ešte diagnostikovaná monoklonálna gamapatia IgG až s 18,8% koncentráciou paraproteínu v sére (Tabuľka č. 1), sideropenická anémia pri základnom ochorení, sekundárna trombocytóza pri zápalovom procese, arteriálna hypertenzia 2. štádium a obštrukčná ventilačná porucha stredného stupňa, bez reštrikčnej ventilačnej poruchy, bez hyperinflácie pľúc.

Pacient bol liečený intravenózne antibiotikami – cefuroxim 1,5 g 3-krát denne, ciprofloxacín 200 mg 2-krát denne a cefoperazon - sulbaktam 2,0 g 2-krát denne, opakovanými transfúziami krvi a intravenózne podávaným železom (Ferinject, Venofer), fraxiparin. Po príprave, s cieľom minimalizovania zápalu, krvných strát a stabilizácii pacienta bola onkológmi zahájená intenzívna aktinoterapia ERT na lineárnom urýchľovači, cielená na tumorózne masy genitoanálnej oblasti pacienta.



Obr. 5 • Mnohopočetné otvorené dvojité komedá s lokalizáciou v podpazuší, typické prejavy HS (detail)

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
CRP	28,5 – 97,5	0,0 – 5,0	mg/l
IgG	21,6 – 23,5	7,0 – 16,0	g/l
Albumín	16,0 – 29,0	35,6 – 50,0	g/l
ELFO albumín	0,260 – 0,146	0,520 – 0,670	
ELFO beta	0,161 – 0,187	0,090 – 0,150	
ELFO gama	0,424 – 0,578	0,120 – 0,220	
Kappa	65,34 – 59,61	3,30 – 19,40	mg/l
Lambda	49,66 – 49,96	5,71 – 26,30	mg/l
Kappa/lambda	1,32 – 1,19	0,26 – 1,65	
Sérové Fe	2,1 – 6,0	7,2 – 21,5	umol/l
Transferín-TRF	1,84	2,00 – 3,60	g/l

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre (pokračovanie)

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
Sýtenie železa STR	4,55	20,00 – 50,00	%
Leukocyty - WBC	16,0	3,90 – 10,00	10 ⁹ /l
Erytrocyty - RBC	4,34	4,50 – 6,00	10 ¹² /l
Hemoglobín - HGB	84	140 – 179	g/l
HCT	0,29	0,39 – 0,54	l
MCV	66,7 – 71,0	82,0 – 98,0	fl
MCH	19,4 – 21,5	26,0 – 34,0	Pg
RDW	20,6 – 24,83	11,6 – 14,5	%
Trombocyty - PLT	700 – 948	140 – 400	10 ⁹ /l
Neutrofily	73,9 – 77,4	45,0 – 72,0	%
Lymfocyty	14,4 – 14,8	25,0 – 46,0	%
SSCA	7,6	0,0 – 1,5	ng/ml
CEA	4,81	0,0 – 3,4	ng/ml
CYFRA21-1	2,31	0,0 – 2,08	ng/ml
Beta-2-mikroglob	1,94 – 2,54	0,8 – 1,8	mg/l
Paraprotein	18,8	0,0	G

Vysvetlivky : MCV – stredný objem erytrocytov, MCH – stredný objem hemoglobínu, RDW – priemer trombocytov, CEA – karcinoembryonálny antigén, SSCA – antigén spinocelulárneho karcinómu

Diskusia

Medzi ochorenia asociované s HS, a teda možné komorbidity podľa Fimmelovej a Zouboulisa [3] môžeme považovať:

- ochorenia spojené s folikulárnou oklúziou - acne conglobata, dissekujúca celulitída kapilícia a pilonidálne cysty;
- zápalové ochorenia čriev (IBD) ako collitis ulcerosa a Crohnova choroba;
- synovitis, acne (conglobata, fulminans) SAPHO syndróm, pyoderma gangrenosum, ABD;
- spondyloartropatia;
- genetické ochorenia tvorby keratínu s folikulárnou oklúziou;
- iné genetické ochorenia;
- spinocelulárny karcinóm a adenokarcinóm.

Prvé dva prípady malígnej transformácie lézii HS, kvalitne popísané a aj verifikované Andersonom a Dockertym boli uverejnené ešte v roku 1958 [4]. Do roku 2008 bolo vo svetovom písomníctve uverejnených 43 a do roku 2011 už

64 takýchto prípadov [5], v poslednom období pribúdajú ďalšie prípady SCC u pacientov s HS [6, 7, 8, 9]. Najväčšiu štúdiu výskytu SCC u pacientov s HS, spolu 13 prípadov prezentovali v roku 2010 Lavogiez a spol. [10]. Až v 76% prípadov vzniklo ochorenie u mužov v priemernom veku 52 rokov, takmer vždy v genitoanálnej a gluteálnej oblasti zasahujúcej aj na vonkajšie genitálie a vnútorné strany stehien. V priemere ku malígnej transformácii došlo po 24 rokoch od vzniku prvých prejavov HS [4]. Diagnostika SCC v léziách HS je niekedy problematická, a preto sa prejavy imponujúce ako nádor odporúča opakovane biopsizovať, v prípade potreby až 7, niekedy aj viackrát, najlepšie v priebehu radikálnej chirurgickej hlbkej excízie postihnutého tkaniva [4]. Hoci vznik SCC u pacientov s HS je veľmi zriedkavý, možno túto komplikáciu považovať za najzávažnejšiu zo všetkých komplikácií HS [5]. Relapsy SCC po radikálnej chirurgickej liečbe ako monoterapii sú žiaľ časté (44 – 48% prípadov nezávisle na histologickej klasifikácii diferenciacie nádoru), s relatívne vysokou agresivitou nádoru (5-ročné prežívanie v 61%). Postoperačná rádioliečba znižuje recidívy ochorenia o 30% [4].

Ukazuje sa, že okrem kofaktorov, ako sú dlhodobá tvorba abscesov, fistúl, sínusových traktov s prakticky permanentnou secernáciou hnisovo sangvinolentého obsahu hnľobne páchnuceho z veľkých následne jazvičiek plôch HS typických pre genitoanálnu oblasť a gluteá, sa na vzniku malignej transformácie HS na SCC podieľa aj prítomnosť vírusu ľudského papilómu – predovšetkým vysokorizikových HPV typov, ktoré významne zvyšujú onkogénnu transformáciu lézií HS. Lavogiez a spol. [10] vysoko senzitivnými metodikami PCR vo vzorkách z tkaniva 8 pacientov s SCC potvrdili vo všetkých prípadoch prítomnosť alfa HPV s nízkym rizikom onkogenity typ (HPV-6), alfa-HPV s vysokým rizikom onkogenity typy (HPV-16, HPV-68), pričom HPV-16 bol prítomný v 7 prípadoch z 8, ďalej boli potvrdené aj beta-HPV (typy 17, 22, 23, 38, 76, a 80). Proces nádorovej transformácie za podmienok HPV infekcie lézií HS môže ešte významne akcentovať liečbou resp. priamo navodiť liečba molekulami anti-TNF-alfa, ktoré sa v súčasnosti s úspechom využívajú v liečbe HS štádií Hurley II a III [10].

Prejavy HS u prezentovaného pacienta v genitoanálnej a gluteálnej oblasti, pôvodne diagnostikované ako recidivujúce abscesy a furunkuly, boli opakovane chirurgicky incidované, drenované, liečené lokálne aplikovanými dezinficienciami, sporadicky aj pod antibiotickou clonou. Prejavy HS v axilách pacient nikdy vyšetrujúcemu lekárovi neukázal, nakoľko podľa jeho údajov boli diskrétné. Ku infekcii HPV došlo počas permanentnej ebieťty pacienta, detaily infikovania si pacient nepamätá. Alkoholické nápoje požíval z dôvodu závažných osobných a rodinných problémov, alkohol mu tiež pomáhal riešiť opakujúce sa depresívne stavy. V priebehu opísaného obdobia života, podľa údajov pacienta sa v okolí konečníka postupne začali tvoriť drobné bradavičnaté výrastky, neskôr celé trsy pripomínajúce karfiol. Pacient sa za uvedený nález hanbil, a preto spočiatku svoje problémy neudal ošetrovateľskému lekárovi na psychiatrickej klinike. Vyšetrit' sa dal až v období rozsiahlych prejavov ochorenia, kedy stav bol už sprevádzaný teplotami.

Z odborného hľadiska ide o zriedkavý prípad rýchlo progredujúcich (2 roky) prejavov gigantických condylomata acuminata v mieste lézii HS Hurley II štádium s prechodom do dobre diferencovaného SCC. Progresii ochorenia ako kofaktor pomohol silný nikotinizmus (30 cigariet denne viac ako 20 rokov), ako aj ťažký alkoholizmus. Predpokladáme,

že pod vplyvom chronického zápalu spojeného s hnisáním a opakovanými hemorágiami z lézií vznikla aj monoklonálna gamapatia s pomerne vysokými hodnotami sérového paraproteínu sprevádzaná sideropenickou anémiou. Po absolvovaní aktinoterapie bude preto potrebné aj naďalej sledovať pacienta aj s vykonaním trepanobiopsického vyšetrenia kostnej drene za účelom bližšej špecifikácie nálezu v zmysle perspektívneho vzniku MGUS, spiaceho plazmocytómu, resp. vylúčenia mnohopočetného plazmocytómu.

Záver

Ide o zriedkavý, poučný prípad HS (Hurley II), kde v podmienkach ťažkého etylizmu a nikotinizmu došlo k infekcii HPV6, 16 perianálnej a gluteálnej oblasti v mieste lézii HS s rýchlym vytvorením prejavov tumoru Buschke Lowenstein a s prechodom do dobre diferencovaného SCC. Nakoľko ochorenie komplikuje monoklonálna gamapatia IgG s vysokou hodnotou paraproteínu v sére, je potrebné pacienta okrem liečby tumoru a HS v genitoanálnej oblasti sledovať pre možnosť prechodu do mnohopočetného plazmocytómu.

Schenfeld [9] poznatky o vzniku SCC u pacientov s HS sformuloval do 6-tich zásadných poznatkov, ktoré vystihujú celú problematiku:

- a) dlho trvajúce ochorenie postihujúce veľké anatomické plochy liečené mnohými minimálnymi chirurgickými intervenciami vykonávanými počas mnohých mesiacov a rokov;
- b) pomer muži/ženy je 5:1;
- c) SCC nevzniká v axilárnych léziách HS;
- d) trvanie HS pred vznikom a diagnózou SCC sa pohybuje v rozpätí 2 – 50 rokov, najčastejšie od 20 – 30 rokov;
- e) miesto označované ako neoplastický region varíruje od 2,5 do 25 cm v priemere a u veľa pacientov sa označuje ako veľké;
- f) SCC vzniká častejšie v léziách HS štádia Hurley II, ako Hurley III.

Vhodné je tiež pred zahájením liečby HS molekulami anti-TNF-alfa vyšetrit' lézie HS na HPV infekciu.

Literatúra

1. Cosman, B.C., O'Grady, T.C., Pekarske, S.: Verrucous carcinoma arising in hidradenitis suppurativa. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15: 342 – 346.
2. MacLean, G.M., Coleman, D.J.: Three fatal cases of squamous cell carcinoma arising in chronic perineal hidradenitis suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 709 – 712.
3. Fimmel, S., Zouboulis, Ch.C.: Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermo-Endocrinology* 2010; 2: 9 – 16.
4. Constantinou, C., Widom, K., Desantis, J., Obsmann, M.: Hidradenitis suppurativa complicated by squamous cell carcinoma. *American Surgeon* 2008; 74: 1177 – 1181.
5. Losanoff, J.E., Sochaki, P., Khoury, N., Levi, E., Salwen, W.A., Basson, M.D.: Squamous cell carcinoma complicating chronic hidradenitis suppurativa. *American Surgeon* 2011; 77: 1449 – 1453.
6. Herschel, S., Laske, J., Stein, A.: Squamous cell carcinoma arising in hidradenitis suppurativa. *JDDG* 2014; 417 – 419.

-
7. Chu, E.Y., Kovarik, C.L., Lee, R.A.: Lymphedematous verrucous changes simulating squamous cell carcinoma in long-standing hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* 2012; 52: 808 – 812.
 8. Pagliarello, C., Paradisi, A.: The penils of a defective medical communication: fatal neglected squamous cell carcinoma arising in perineal hidradenitis suppurativa. *Case Rep Dermatol*.
 9. Scheinfeld, N.: A case of a patient with stage III familial hidradenitis suppurativa treated with 3 courses of infliximab and died of metastatic squamous cell carcinoma. *Dermatology Online Journal* 2014; 20(3): 17.
 10. Lavogies, C., Delaporte, E., Darras-Vercambe, S., DeLassalle, E.M., Castillo, C., Mirabel, X., Laurent, F., Patenotre, P., Gheit, T., Talmant, J.C., Beylot-Barry, M., Martinot, V., Piette, F., Aubin, F., Mortier, L.: Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2010; 220: 147 – 153.