

Recidivující papilomatóza laryngu a změna průběhu onemocnění při vakcinaci proti humánnímu papillomaviru

MUDr. Karel Goldemund, CSc.¹, MUDr. Michaela Máchalová², prof. MUDr. Ivo Šlapák, CSc.²,
prof. MUDr. Jaroslav Štěřba, Ph.D.¹

¹Klinika dětské onkologie, FN Brno

²Klinika dětské ORL, FN Brno

Kazuistické sdělení o průběhu laryngeální papilomatózy u 5leté dívky, u které bylo onemocnění diagnostikováno ve věku 2 let. V průběhu onemocnění bylo nutné provádět opakovaně extirpaci papilomů a intervaly mezi zákroky se v poslední době začaly výrazně zkracovat. Naši snahou bylo ovlivnit průběh onemocnění zásahem do imunitních mechanismů proti vyvolavateli onemocnění humánnímu papillomaviru (HPV). Po zjištění negativních protilátek anti-HPV a průkazu HPV 11 v biotickém materiálu jsme se rozhodli pro vakcinaci očkovací látkou Gardasil. Dosavadní sledování ukazuje příznivý obrát v průběhu onemocnění, proto chceme upozornit na zatím neobvyklou a na větších souborech neověřenou léčbu, která příznivě zasáhla do průběhu tak obtěžujícího a často recidivujícího onemocnění.

Klíčová slova: papilomatóza hrtanu, humánní papillomavirus, vakcinace.

Recurrent laryngeal papillomatosis and change of disease course with vaccination against human papillomavirus

A case report of the course of laryngeal papillomatosis in a five-year-old girl who was diagnosed with the disease at the age of two. During the course of the disease, it was necessary to repeatedly perform extirpation of papillomas and, recently, the intervals between the procedures have become increasingly shorter. We attempted to affect the course of the disease by interfering with the immune mechanisms against the disease-causing agent, the human papillomavirus (HPV). Following the detection of anti-HPV negative antibodies and the demonstration of HPV 11 in the biotick material, we decided to vaccinate with the Gardasil vaccine. So far, the follow-up has shown a favourable change in the disease course; therefore, we would like to highlight an unusual treatment that has not been tested on a larger scale but has favourably affected the course of such a troublesome and often recurrent disease.

Key words: laryngeal papillomatosis, human papillomavirus, vaccination.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(2): 115–117

Vlastní případ

Dívka se narodila z fyziologicky probíhající gravidity, matka v průběhu gravidity byla zdravá, žádné klinické projevy infekce HPV u ní přítomny nebyly. Porod a následné novorozenecké období proběhlo u dívky bez komplikací a také další její vývoj byl fyziologický. Dívka nebyla vážněji nemocná, občasné virové infekty horních dýchacích cest vždy po krátkém průběhu odezněly. Změna hlasu, který se pomalu měnil až v chrapotivý, začala u dívky ve věku kolem 2 let. Po vyšetření otolaryngologem a provedené laryngoskopii byla stanovena diagnóza papilomatózy laryngu. U dívky byla provedena extirpace papilomů a histologické vyšetření prokázalo papilárně utvářené částice kryté akantotickým vrstevnatým dlaždicovým epitelem s transepiteliálně prostupujícími granulocyty a ojedinělými koilocyty. Ve stromatu byla smíšená zánětlivá celulizace. Výsledek vyšetření potvrdil dlaždicobuněčný papilom s charakterem lehké dysplazie. Od stanovení diagnózy je dívka

pravidelně kontrolována otolaryngologem a v průběhu 2 let byla u ní 6krát provedena extirpace papilomů, z toho v posledních měsících 3krát, intervaly mezi recidivami jsou stále kratší. Při odstraňování papilomů byl v těchto případech použit laser. Při poslední kontrole byl nárůst exofytů v hrtanu zjištěn již po 3 týdnech a jejich extirpace byla provedena štípacími kleštěmi pod optickou kontrolou. Vzorek extirpované tkáně byl vyšetřen v Národní referenční laboratoři pro papillomaviry, kde při vyšetření metodou PCR a metodou reverzní membránové hybridizace byla prokázána pozitivita HPV DNA a typováním byl určen nízkorizikový typ HPV 11. Imunologickým vyšetřením deficit humorální či buněčné imunity u dívky zjištěn nebyl. Protilátky vyšetřované metodou ELISA anti-HPV 16, 18, 31, 33, 6, 11 byly negativní. Průběh onemocnění a uvedené nálezy vedly k úvahám o terapii, která by potencovala imunitní systém v jeho antivirovém působení. V úvahu přicházely především interferon nebo vakcíny (vakcína komerční nebo ad

hoc připravená na bázi dendritických buněk). Rozhodnutí o léčbě v této fázi onemocnění připadlo na specifickou imunizaci čtyřvalentní vakcínou Gardasil s aplikací 3 dávek ve schématu 0, 2. a 6. měsíc. Již 1 měsíc po aplikaci 2. dávky byly vyšetřované protilátky (ELISA anti-HPV 16, 18, 6, 11) pozitivní. Výsledek imunizace se v dosavadním průběhu jeví jako příznivý, od zahájení vakcinace je dívka bez recidivy onemocnění. Proti předchozímu stále se zhoršujícímu stavu s recidivami již po několika týdnech je nyní dívka bez známek recidivy již déle než 8 měsíců, což je nejdelší interval od začátku onemocnění.

Diskuze

Papilomy laryngu jsou nejčastější benigní nádory hrtanu u dětí. Vyskytují se nejčastěji v difuzní formě jako papillomatosis laryngis. Makroskopicky se jeví jako jemně zrnité růžové trsy podobné bradavicím, které jsou lokalizované především na hlasivkách a v supraglotické nebo subglotické části hrtanu. Papilomatóza

hrtanu postihuje přibližně ve stejné míře chlapce i dívky, maximum případů se manifestuje do 3 let věku a v období puberty mohou hrtanové papilomy spontánně regredovat.

Předpokládá se, že infekce je přenesena na dítě v peripartálním období a nejčastějšími symptomy upozorňujícími na afekci je změna hlasu a chrapot, dalšími projevy mohou být epizody dušení, pocit cizího tělesa v hrdle, kašel, dyspnoe a stridorózní dýchání. Vzhledem k tomu, že onemocnění není tak časté a diagnostika vyžaduje přímou laryngoskopii, nemusí být symptomy po dlouhou dobu správně interpretovány.

Infekce vyvolané papillomaviry jsou u lidí časté, jejich klinické manifestace zahrnují především projevy na kůži a sliznicích, kde se tvoří různé formy kožních bradavic, papilomy, epitelální hyperplazie a v některých případech i epitelální karcinomy. V oblasti laryngu tvorba papilomů nebývá častá. Dnes je známo více než 118 genotypů HPV, které mohou infikovat kůži nebo sliznice, a jejich počet se bude zřejmě dále zvyšovat (1). Dle místa jejich projevů lze papillomaviry rozdělit do 2 základních skupin – viry, jejichž klinické projevy jsou převážně na kůži, a viry s projevy převážně na sliznicích. Působení virů v uvedených anatomických oblastech se může někdy překrývat, ale většinou je anatomická predilekce dodržována. Četné virové genotypy mohou integrovat do hostitelské DNK, transformovat buňku a vytvořit tím vhodné podmínky pro buněčnou transformaci směrem k malignímu bujení. Přesný mechanismus buněčné transformace není přesně znám, předpokládá se, že podstatou je integrace virové DNK do genomu hostitelské buňky.

Papillomavirové infekce jsou dnes považovány za nejčastější sexuálně přenosné onemocnění, jehož prevalence je stále na vzestupu. U karcinomů děložního čípku byl HPV genom zjištěn u 95 % tumorů a etiologická role viru se také předpokládá u některých karcinomů dutiny ústní, orofaryngu, na kůži, glans penis nebo rekta (2, 3).

Kožní a slizniční afekce v oblasti genitoanální vyvolává asi 30 typů HPV, zatímco recidivující laryngelní papilomatóza je většinou vyvolána 2 typy – HPV 6 a HPV 11, jen zřídka typem HPV 16 nebo 18. U matek dětí s laryngeální papilomatózou lze prokázat genitální infekci HPV 6 a 11 ve 30–60 %, u matek zdravých dětí asi jen v 5 %. Infekce typem HPV 11 je asociována se závažnějším průběhem onemocnění. Papilomatóza, kromě obvyklého místa výskytu v laryngu, může

být současně přítomna i na jiných místech dýchacího traktu. Papilomatózu lze nalézt v nose, ústech, hltanu, ale také v bronších a plicích. Výskyt na více místech než jen v laryngu je u více než 30 % dětí s laryngeální papilomatózou (4, 5). Při postižení dolních dýchacích cest může rtg hrudníku odhalit intratracheální denzity, segmentální nebo lobární atelektázy a pro postižení plicního parenchymu mohou také svědčit nodulární nebo cystické léze, CT vyšetřením můžeme prokázat papilomatózní změny v laryngu. Laryngoskopii diagnózu potvrdíme a histologické vyšetření odebraného vzorku pomůže potvrdit virovou etiologii a vyloučit její maligní transformaci (4, 5).

Zvýšené riziko infekce HPV je především u prvorozených, vaginální cestou rozených dětí mladistvých matek s nižší socioekonomickou úrovní nebo s poruchami imunity. Průběh HPV infekce u matek může být asymptomatický, infekce může probíhat latentně po dlouhou dobu (měsíce i roky) a často je teprve aktivována v průběhu těhotenství. Novorozenci hrozí nebezpečí, že bude infikován virem již při průchodu porodními cestami a takto akvirovaná infekce je většinou prezentována klinickými projevy z respiračního traktu. Incidence perinatálního přenosu HPV, nejčastěji typu 6 a 11, na sliznici orofaryngu novorozence je vysoká, uvádí se až u 50 % novorozenců (3, 5, 6).

Většina bradavičovitých útvarů a papilomů vzniklých při infekci papillomaviry působí pouze nepříjemnosti svojí lokalitou, někdy sekundární infekcí nebo recidivami. Jen v některých případech průběh infekce vyústí do maligního zvratu, je to především v oblasti děložního hrdla, kde se na vzniku karcinomu nejčastěji podílí sérotypy HPV 16 a 18. V ostatních lokalitách genito-anální oblasti jsou papilomy ve většině případů vyvolány HPV 6 nebo HPV 11, sérotypy, které pravděpodobně mají nejmenší neoplastický potenciál (6). U HPV pozitivních karcinomů v oblasti orofaryngu a tonzil se až v 95 % vyskytuje sérotyp 16. V dnešních názorech na přenos infekce na sliznici úst a hrtanu převládá, že slizniční léze v oblasti úst a hrtanu jsou převážně způsobeny genito-orálním kontaktem. Riskantní z neoplastické konverze jsou především HPV sérotypy 16, 18, střední riziko je u sérotypů 33, 35, 39, 40, 43, 45, 51–56, 58 (3, 6). Často dochází i k souběžné infekci více typy HPV, především je to časté u typů HPV 6 a 11 nebo HPV 16 a 18 (3, 7). Recidivující a závažnější průběh laryngeální papilomatózy, který u dětí někdy vyžaduje i provedení tracheostomie, je nej-

častěji vyvolán typem HPV 11. Projevy infekce vyvolané různými typy HPV a jejich kombinacemi se mohou svým průběhem výrazně lišit, mohou zůstat dlouho beze změny, někdy mohou progredovat, někdy i spontánně vymizet. Děti s laryngeálními papilomatózami většinou trpí častými recidivami, někdy musí podstoupit až 20 nebo i více chirurgických extirpací (4, 8). Častější výskyt a závažnější průběh HPV infekce je také u pacientů s imunologickým deficitem, u nichž je i větší nebezpečí maligního zvratu. U pacientů s recidivující laryngeální papilomatózou se předpokládá vývoj skvamózního epitelálního karcinomu u 3–5 % pacientů (6).

Terapie laryngeální papilomatózy je dosud nevyřešený problém. Dosud bylo prezentováno mnoho studií s rozpornými výsledky, které kombinují lokální chirurgickou léčbu s dalšími terapeutickými modalitami. Primární ošetření spočívá v chirurgickém odstranění papilomů, komplikace vyžadující tracheostomii má asi 10–15 % nemocných dětí, většinou ve věku do 2 let. Bez ohledu na použitou metodu výsledný efekt je stejný, recidivám se nezabrání. Některé medikamenty se jeví prospěšné, i když papilomatózu nevléčí, neboť alespoň zpomalují růst papilomů a prodlužují intervaly mezi chirurgickými zákroky. Z těchto medikamentů jsou především používány interferon alfa-2a, někdy acyklovir nebo isotretinoin. K místní aplikaci do místa resekce lze použít cidofovir. Léčebný efekt může mít i větší příjem zeleniny, jako je zelí, kapusta, květák, růžičková kapusta. Předpokládá se, že aktivní látkou v zelenině je indol-3 karbinol, který se v léčbě papilomatózy také používá. Léčebný efekt je někdy zaznamenán i při léčbě gastroezofageálního refluxu, studium léčebných účinků je také zaměřeno na cimetidin, zinek, očkování příušnicovou vakcínou do místa léze a na inhibitory cyklooxygenázy-2. V současné době používané vakcíny mají preventivní charakter, kombinovaná profylakticko-terapeutická vakcína je zatím ve stadiu výzkumu. Používané vakcíny stimulují v organizmu odpověď CD4+ a CD8+ T-lymfocytů. Výsledkem je zvýšená tvorba protilátek proti L1 proteinu virové kapsidy a neutralizace viru dříve, než může způsobit infekci. Protilátky neučinkují v boji s již probíhající infekcí, neboť buňky v dysplastickém stavu L1 protein neprodukují. Po aplikaci vakcíny jsou hladiny sérových protilátek zvýšené 10–104krát oproti hodnotám protilátek, které se tvoří v průběhu přirozené infekce (9).

Léčba probíhající infekce vyžaduje indukci zvýšené buněčné imunitní odpovědi mediova-

né T buňkami. Většina tvořených terapeutických vakcín se proto zaměřuje tímto směrem. Ve II./III. fázi klinických pokusů jsou vakcíny založené na dendritických buňkách, kdy autologní dendritické buňky indukují aktivní, antigen specifickou antitumorózní imunitní odpověď (10). Při léčbě naší pacientky vakcínou Gardasil jsme si byli vědomi, že zásah do oblasti celulární imunity a navození terapeutického efektu touto cestou nelze očekávat, negativita protilátek proti HPV 6 a 11 a průkaz typu 11 v extirpované tkáni nás však přivedl k myšlence alespoň ovlivnit humorální imunitu a doufat v efekt zvýšené tvorby protilátek.

Literatura

1. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17–27.
2. <http://emedicine.medscape.com/article/224516-overview>.
3. Nováková V, Laco J. Úloha lidského papillomaviru v karcinogenezi nádorů hlavy a krku. *Klin. onkol.* 2008; 21(4): 141–148.
4. <http://emedicine.medscape.com/article/302648-overview>.
5. Borkowsky W, Martin D, Lawrence HS. Juvenile Laryngeal Papillomatosis With Pulmonary Spread. Regression Following Transfer Factor Therapy. *Am. J. Dis. Child.* 1984; 138: 667–669.
6. <http://emedicine.medscape.com/article/763014-overview>.
7. Scully C. Oral squamous cell carcinoma; from an hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission. *Oral. Oncol.* 2002; 38(3): 227–234.
8. Jakubíková J. Papilomatóza hrtana u dětí: Prevencia vzniku ochorenia-HPV Vakcínou. *Pediatrics* 2007; 1: 16–18.
9. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006; 24: 5571–5583.
10. Zhang X, Moche JA, Farber D, et al. Vaccine-based approaches to squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Diseases* 2007; 13: 17–22.

MUDr. Karel Goldemund, CSc.

Klinika dětské onkologie,
Fakultní nemocnice – dětská nemocnice
Černopolská 9, 613 00 Brno
kgoldemund@seznam.cz
