

Malign degeneration i laryngeal papillomatose

Ann-Luise Klinkby Grøn, Joyce Horsmans Schultz & Jørn Abildgaard

KASUISTIK

Øre-næse-hals-afdelingen, Vejle Sygehus

Laryngeal papillomatose er en kronisk sygdom, der er karakteriseret ved tilbagevendende papillomer. Prædilektionsstedet er glottis, men spredning til trachea og lunger forekommer. Sygdommen forårsages af humant papillomvirus (HPV) og er en benign, oftest selvlimiterende sygdom. Malign degeneration er dog velbeskrevet i litteraturen.

SYGEHISTORIE

En 29-årig tidligere rask mand, der var ryger (ti pakkeår), blev henvist til Øre-næse-hals-afdelingen på grund af hæshed gennem to måneder. Man fandt normalt bevægelige stemmebånd og foretog mikrolaryngoskopi med excision af papillomer på begge stemmebånd (**Figur 1**).

De følgende 21 måneder blev patienten opereret og laserbehandlet for recidiverende stemmebåndspapillomer 15 gange. I alt 16 måneder efter den primære diagnose blev stillet, viste histologien dysplasi og efter 23 måneder højt differentieret planocellulært karcinom. Efterfølgende blev der udført en immunohistokemisk undersøgelse af den første biopsi, som havde vist papillomatose, samt af den første der havde vist dysplasi, og af den første der havde vist planocellulært karcinom. Alle prøverne var positive for HPV 16 og negative for HPV 6, 11 og 18.

Patienten blev under diagnosen cancer laryngis stadium T1bN0M0 henvist til Onkologisk Afdeling med henblik på strålebehandling.

Forud for behandlingsstart fandt man på kombineret positronemissions- og computertomografi (PET-CT) forstørrede lymfeknuder i halsens *level* II og III bilateralt. Finnålsaspiration fra den største lymfe-

knude på henholdsvis højre og venstre side af halsen påviste ikke malignitet. På trods heraf blev patienten strålebehandlet med 66 Gy/33 fraktioner, seks fraktioner ugentligt mod larynx samt halsens *level* II og III bilateralt. Der blev givet nimorazol.

Tre måneder efter endt strålebehandling viste PET-CT ingen opladning i larynx, men uændret opladning i lymfeknuder i halsens *level* II og III bilateralt. Man foretog modificeret halsglandeldissektion og biopterede fra et tidligere tumorsite på højre stemmebånd. Der blev ikke påvist malignitet.

Patienten følger vanligt kontrolprogram og er to år efter afsluttet strålebehandling recidivfri.

DISKUSSION

Laryngeal papillomatose er en benign, kronisk sygdom, der medfører symptomer som hæshed, hoste, synkeproblemer, vejtrækningsbesvær og luftvejsobstruktion. Tidligere indgik strålebehandling i behandlingsstrategien, men på grund af forhøjet risiko for malign degeneration hos bestrålede patienter anvender man nu kirurgisk *debulking* kombineret med laserbehandling.

Der findes kun få større studier, som omhandler malign degeneration hos papillomatosepatienter. *Moore et al* [1] beskriver fire tilfælde af malign degeneration ud af 51 papillomatosepatienter (7,8%). Hos *Pou et al* [2] angives det, at to ud af 29 patienter (6,9%) udviklede karcinom. Endvidere udviklede en tredje patient i dette studie malignitet. Denne patient var dog tidligere blevet strålebehandlet. *Mahnke et al* [3] fandt ud af 95 patienter fire, som udviklede malignitet (4,2%) og *Hartley et al* [4] to ud af 59 patienter (3,5%). Incidensen af malign transformation er formentlig lavere end i ovennævnte publikationer, eftersom der skal tages højde for publikationsbias.

Papillomer med svær atypi samt høj recidivfrekvens skal øge vores opmærksomhed på mulig malign degeneration [5]. Hos den her beskrevne patient kan rygning, hyppige recidiver samt histologi med tiltagende atypi indikere en forhøjet malignitetsrisiko.

HPV 6 og 11 isoleres hyppigst fra laryngeale papillomer og er associerede til lav risiko for malign degeneration. HPV 16 og 18 forbindes med en høj risiko for malign degeneration. HPV 6, 11, 16 og 18 er ligeledes fundet i adskillige andre planocellulære karcinomer i hoved-hals-området.

 FIGUR 1

Larynx med papillomer på begge stemmebånd.



Den enkelte patient kan være inficeret med flere HPV-typer [1], og patientens HPV-status kan ændres over tid [4], hvorfor en enkelt HPV-undersøgelse ikke kan forudsige patientens prognose. Ifølge Moore *et al* [1] kan højrisikotyperne optræde som en selvstændig risikofaktor, der er uafhængig af traditionelle risikofaktorer som rygning og stort alkoholforbrug. Virkningsmekanismen er ikke fuldt belyst, men man antager, at HPV agerer synergistisk med øvrige risikofaktorer, eller at det faciliterer progressionen til planocellulært karcinom.

Siden juni 2008 har HPV-vaccinen været inkluderet i børnevaccinationsprogrammet. Vaccinen (Gardasil) tilbydes udelukkende til piger, og den yder beskyttelse mod HPV 6, 11, 16 og 18.

Dette tiltag kan få stor betydning for antallet af cervixcancere og må desuden formodes at nedbringe antallet af tilfælde af såvel laryngal papillomatose

som planocellulære karcinomer i hoved-hals-området. Derfor er det oplagt, at HPV-vaccinen også skal tilbydes drenge.

KORRESPONDANCE: Joyce Horsmans Schultz, Øre-næse-hals-afdelingen, Vejle Sygehus, 7100 Vejle. E-mail: joyce@smaf.dk

ANTAGET: 21. april 2010

FØRST PÅ NETTET: 21. juni 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSE: Tak til Niels Rasmussen, Øre-næse-hals-kirurgisk Afdeling, Rigshospitalet, for gode råd og for lån af billede til Figur 1.

LITTERATUR

1. Moore CE, Wiatrak BJ, McClatchey KD *et al*. High-risk human papillomavirus types and squamous cell carcinoma in patients with respiratory papillomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:698-705.
2. Pou AM, Rimell FL, Jordan JA *et al*. Adult respiratory papillomatosis: human papillomavirus type and viral coinfections as predictors of prognosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:758-62.
3. Mahnke CG, Werner JA, Fröhlich O *et al*. Klinische und molekularbiologische Untersuchungen zur laryngealen Papillomatose. *Laryngo-Rhino-Otol* 1998;77:27-33.
4. Hartley C, Hamilton J, Birzgalis AR *et al*. Recurrent respiratory papillomatosis: The Manchester experience, 1974-1992. *J Laryngol Otol* 1994;108:226-9.
5. Gaylis B, Hayden RE. Recurrent respiratory papillomatosis: Progression to invasion and malignancy. *Am J Otolaryngol* 1991;12:104-12.

Mutationer i filaggringenet som årsag til ichthyosis vulgaris

Sumangali Chandra Prasad¹, Kirsten Rasmussen² & Anette Bygum¹

Ichthyosis vulgaris (IV) er en arvelig dyskeratiniserende hudlidelse, som er hyppigt forekommende, og hvis prævalens er vurderet til 1:250 [1]. Klinisk præsenterer sygdommen sig inden for de første leveår. I 2006 beskrev man for første gang semidominant arvegang med to mutationer i filaggrin (FLG)-genet som årsag til IV. Filaggrin (*filament aggregating proteine*) spiller en vigtig rolle i den terminale differentiering af keratinocytter og dermed i hudbarrieren. I det følgende præsenteres en patient med klassisk svær IV, atopisk dermatitis og to *loss-of-function*-mutationer i FLG-genet.

SYGEHISTORIE

En nu 12-årig pige blev som syvårig henvist til Dermatologisk Afdeling med behandlingskrævende hudtørhed siden tremånedersalderen. I vinterperioder forværredes hudsymptomerne, og hun udviklede kløende eksematøse forandringer og cheilitis. Patienten var familiært disponeret for atopisk dermatitis (mormor), astma (mor og farfar) og psoriasis (morbror). Hun havde fire hudraske søskende. Ved objektiv undersøgelse fandtes universel tør hud med fin skælset-

ning i hårbunden, på truncus og ekstremiteternes strækkesider (Figur 1A). På overarme og lår sås keratosis pilaris, og der var markant hyperlinearitet i håndfladerne (Figur 1B). I vinterperioder fandtes desuden ansigtseksem, eczema craquelé på truncus og ekstremiteter, og der var stedvist nummulate eksempletter samt dermatitis plantaris sicca med fissurer og tilsvarende forandringer i håndfladerne.

Hudforandringerne var klinisk forenelige med IV med komplicerende atopisk dermatitis. Patienten opfyldte Hanifin- og Rajkakriterierne for atopisk dermatitis. Den histologiske undersøgelse af hudstansbiopsi viste sparsomme forandringer med let follikulær hyperkeratose og bevaret men afsmalnet stratum granulosum. Efterfølgende mutationsundersøgelse i FLG-genet viste, at patienten var homozygot for deletion i exon 3 (2282del4). Patienten er nu 12 år og behandles dagligt med fedtcreme og periodisk med olie og klidbade samt lokalsteroid.

DISKUSSION

Den aktuelle patient blev primært mistænkt for IV, hvilket dog ikke kunne bekræftes histologisk. Senere

KASUISTIK

- 1) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital, og
- 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus