

L. Kowalzik¹
R. Blum¹
D. Iliev¹
C. Seidel²

HPV 16-positives subunguales „Warty Squamous Cell Carcinoma“ (warziges Karzinom) der Hand

HPV-16 Positive „Warty Squamous Cell Carcinoma“ of the Hand

Zusammenfassung

Wir berichten über den Fall eines 36-jährigen Patienten mit einem klinisch ungewöhnlichen, therapierefraktären, subungual lokalisierten, stark verhornten, exophytisch wachsenden, großen verrukösen Tumor des Mittelfingers. Die histologische Untersuchung zeigte einen sehr dicken, papillomatös wachsenden, stark hyperkeratotischen epithelialen Tumor mit Koilozyten sowie zahlreichen Atypien und Mitosen. In der PCR-Analyse ließ sich im Tumor HPV 16 DNA nachweisen. Histologischer und virologischer Befund sprechen für die Diagnose eines „warty squamous cell carcinoma“ unter dem klinischen Bild eines verrukösen Karzinoms vom Typ des Epithelioma cuniculatum. Beim vorliegenden Fall ist unseres Wissens erstmals ein „warty squamous cell carcinoma“ der Hand beschrieben und erstmals HPV 16 DNA in einem „warty squamous cell carcinoma“ bzw. verrukösen Karzinom der Hand nachgewiesen worden.

Abstract

We report on a 36-year old male patient with a clinically unusual treatment refractory subungual horny verrucous big size exophytic tumor of his third finger. Histology revealed a very thick papillomatous hyperkeratotic epithelial tumor with koilocytes and many atypic cells and mitoses. PCR analysis disclosed presence of HPV type 16 DNA in the tumor. Histological and virologic findings lead to the diagnosis of a warty squamous cell carcinoma. Clinically the lesions resembled a verrucous carcinoma of the epithelioma cuniculatum type. To our knowledge the presented case is the first reported warty carcinoma located at the hand and the first to demonstrate HPV 16 DNA in a warty squamous cell carcinoma or a verrucous carcinoma located at the hand.

Einleitung

Onkogene HPV-Typen wie 16, 18 und 31 werden regelmäßig in genitalen Karzinomen und deren Vorläuferläsionen nachgewiesen. Extragenital kommen diese HPV-Typen vorwiegend an den Händen vor. Insbesondere HPV 16 (gelegentlich auch HPV 31, 54, 58, 61, 62 und 73) wird regelmäßig in Morbus Bowen-Läsionen der Finger und Hände nachgewiesen [8,16].

Wir berichten über einen Patienten mit einem klinisch ungewöhnlichen, therapierefraktären, subungual lokalisierten, stark verhornten, exophytisch wachsenden, großen verrukösen HPV 16-positiven Tumor des Mittelfingers, der klinisch und histologisch nicht einem Morbus Bowen sondern klinisch einem verrukösen Karzinom vom Typ des Epithelioma cuniculatum und histologisch einem „warty squamous cell carcinoma“ entsprach.

Institutsangaben

¹ Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Vogtland-Klinikum Plauen GmbH
(Chefarzt: Prof. Dr. med. habil. L. Kowalzik)

² Institut für Pathologie und Tumordiagnostik am Vogtland-Klinikum Plauen GmbH
(Chefarzt: Dr. med. Ch. Seidel)

Widmung

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Theodor Nasemann, zum 80. Geburtstag gewidmet.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil. L. Kowalzik · Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie · Vogtland-Klinikum Plauen GmbH · Postfach 100153 · 08505 Plauen · E-mail: lutz.kowalzik@web.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 473–476 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

Anamnese

Ein 36-jähriger Mann erkrankte 1 Jahr vor stationärer Einweisung in unsere Klinik an einer „Warze“ unterhalb des Nagels des rechten Mittelfingers. Ambulant wurden seinerzeit eine Nagelextraktion und eine Exzision des Tumors ohne histologische Diagnostik durchgeführt. Anschließend erfolgte eine keratolytische Lokalthherapie mit Salicylvaseline, da der Tumor rasch rezidierte. Trotz dieser Behandlung kam es zu einem weiteren Wachstum des Tumors, so dass der Patient zur OP eingewiesen wurde. Eine sonstige frühere Erkrankung an Warzen, Genitalwarzen oder (Genital-)Karzinomen wurde negiert. Auch die Partnerin sei frei von Genitalwarzen oder Genitalkarzinomen. Eine HIV-Infektion sei kürzlich serologisch ausgeschlossen worden, eine Immunsuppression nicht bekannt.

Befund

Wir sahen subungual am rechten Mittelfinger einen exophytischen, ca. 10 mm durchmessenden und 6 mm erhabenen blumenkohlartigen Tumor mit aufliegender massiver, zerklüfteter Hyperkeratose. Der darüberliegende Fingernagel war dystroph und abgehoben. Im Bereich der Mittelglieder des rechten Mittel- und Ringfingers fanden sich weitere, jeweils 3 bis 4 mm durchmessende Hautveränderungen, die Verrucae vulgares ähnelten (Abb. 1).

Histologie und PCR-Diagnostik

Im HE-Präparat zeigte sich ein im Gesunden entfernter exophytischer asymmetrischer und vom Wachstumsmuster an eine Verruca vulgaris erinnernder epithelialer Tumor: Neben betont fibrovaskulär durchsetzten, z.T. undulierenden Papillen und verlängerten, abgerundeten Reteleisten wies die massiv hyperparakeratotische verhornende Epidermishyperplasie (Abb. 2) ausgeprägte Zellatypien, zahlreiche, z.T. atypische Mitosen und Koilozyten auf (Abb. 3 u. 4). Ein invasives Wachstum war nicht nach-



Abb. 1 Subungual lokalisierter exophytisch wachsender hyperkeratotischer Tumor mit dem Fingernagel verdrängendem Wachstum am rechten Mittelfinger eines 36-jährigen Mannes.

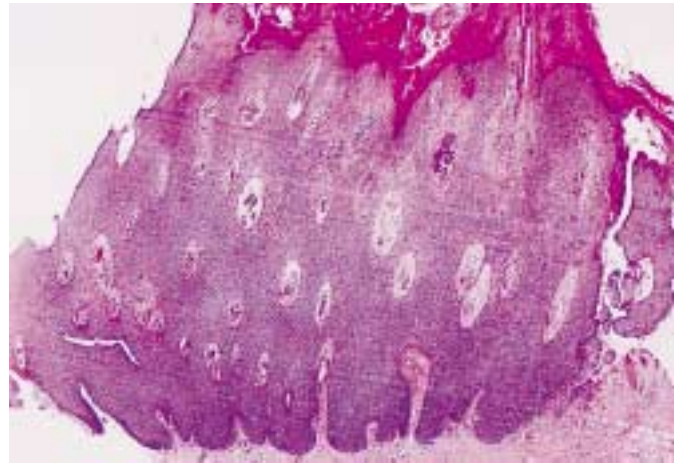


Abb. 2 Histologisches Präparat (HE-Färbung) des subungualen Tumors von Abb. 1: An Verruca vulgaris erinnernde Gesamtarchitektur mit undulierenden Papillen und abgerundeten Reteleisten.

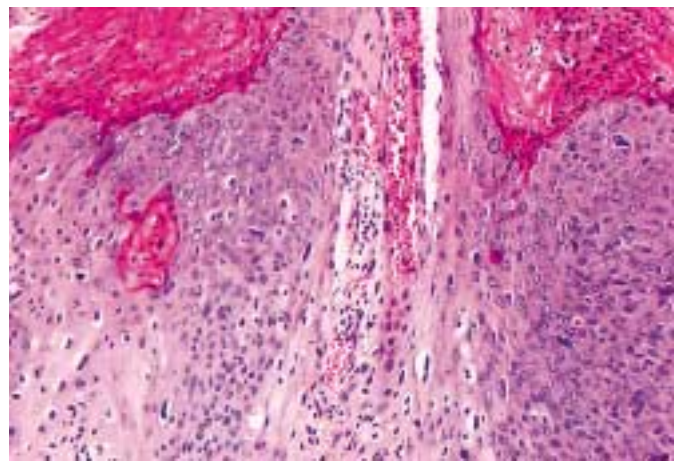


Abb. 3 Koilozyten in den oberen Anteilen sowie Durchsetzung des gesamten Tumors mit Zellatypien und Mitosen.

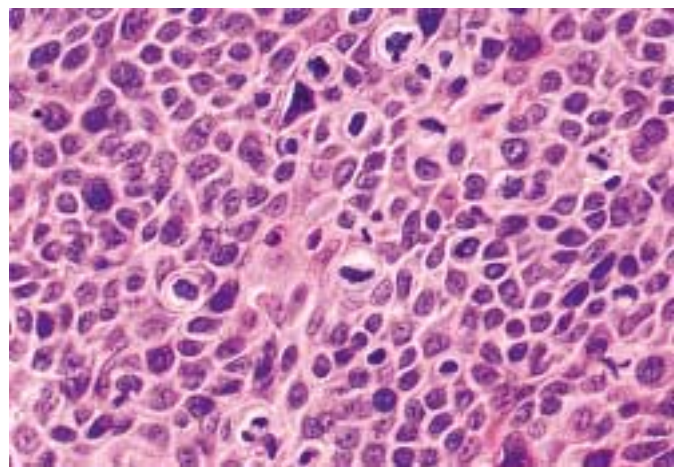


Abb. 4 Zahlreiche, zum Teil atypische Mitosen pro Gesichtsfeld bei hoher Vergrößerung.

weisbar. Der histologische Befund entsprach dem eines „warty squamous cell carcinoma“.

Mittels PCR-Analyse wurde das Biopsat auf Präsenz von HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68 (high-risk) sowie HPV 6, 11, 40, 42–44 (low risk) untersucht. Die Qualität der Probe wurde durch β -Globulin spezifischer PCR überprüft. Es ließ sich HPV 16-DNA in dem Biopsat nachweisen (Prof. Dr. med. F. Kommos, Referenzzentrum für Gynäkopathologie, Mannheim).

Therapie und Verlauf

In Oberst'scher Leitungsanästhesie erfolgte eine Exzision des rechten Mittelfingernagels, die Exzision des darunterliegenden subungualen Tumors und die CO₂-Laserung des unterliegenden Nagelbetts. Die kleinen verrukösen Läsionen an den Fingermittegliedern wurden gleichfalls mit dem CO₂-Laser abgetragen. Eine lokale Nachbehandlung wurde mit natürlichem β -Interferon (Fiblaferon®-Gel) 5 × tgl. bis zum Wundschluss nach ca. 3 Wochen durchgeführt.

Diskussion

Moy et al. untersuchten 10 invasive bzw. In-situ-Stachelzell-Karzinome der Fingernagelregion auf Vorhandensein von HPV-DNA [17]. Die meisten der Patienten berichteten über lange Zeit vorbestehende therapierefraktäre Warzen in dieser Lokalisation. In 8 der untersuchten Karzinome ließ sich HPV-DNA nachweisen, in 6 Fällen hiervon vom Typ 16. Ostrow et al. berichten über einen ähnlichen Fall mit 20-jähriger „Warzen“-Anamnese [21]. Bei 7 Patientinnen, die an HPV 16-positiven Zervixkarzinomen und später an Stachelzell-Karzinomen des Fingers erkrankten, ließ sich in 5 Fällen HPV 16 in den Tumoren der Finger nachweisen [7]. Genaue Angaben über den klinischen und histologischen Typ der einzelnen untersuchten invasiven bzw. In-situ-Stachelzell-Karzinome fehlen in diesen Untersuchungen zum Teil.

Unter einem verrukösen Karzinom werden klinisch so unterschiedliche Tumoren wie anogenitale Buschke-Löwenstein-Tumoren, die orale floride Papillomatose (Ackerman-Tumor), die Papillomatosis cutis carcinoides Gottron und das Epithelioma cuniculatum der Fußsohle subsumiert [9,24]. Wie beim Keratokanthom hat bei den Formen des verrukösen Karzinoms in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel stattgefunden: Wurden sie früher als Pseudokarzinome betrachtet [2], so werden sie jetzt als hochdifferenzierte echte Stachelzell-Karzinome angesehen, die selten metastasieren und klinisch im Einzelfall abortiv verlaufen können [9,24,26,27].

Kürzlich wurde die pathologische Diagnose eines „warty squamous cell carcinoma“ in Abgrenzung zum verrukösen Karzinom als eigene Entität eines Stachelzell-Karzinoms etabliert [1,3,5]. Es handelt sich hierbei um ein typischerweise HPV 16-positives „warzig/kondylomatös“ wachsendes Pattenepithelkarzinom des äußeren Genitals. Vom verrukösen Karzinom unterscheidet es sich durch lange kondylomatös undulierende Papillen mit fibrovaskulärer Begrenzung. Außerdem stehen auffallend diffuse Atypien und Koilozyten im Vordergrund, was im irreführend blanden zytomorphologischen Erscheinungsbild des verrukösen Karzinoms typischerweise fehlt [1,3,5,20]. Im Gegensatz zu den

vorbeschriebenen genitalen „warty squamous cell carcinoma“ wies der Tumor in unserem Fall lokalisationsbedingt klinisch wie histologisch einen eher verrukösen denn kondylomatösen Charakter – analog den lokalisationstypischen Unterschieden zwischen Verrucae vulgares und Condylomata acuminata – auf. Die Unterscheidung zwischen verrukösem und warzigem Karzinom (engl. verrucous carcinoma und warty carcinoma) ist dabei sprachlich leider verwirrend. Klinisch dagegen gleichen „warty squamous cell carcinoma“ verrukösen Karzinomen [1,3,5,20,22].

Einem Morbus Bowen oder einem Bowen-Karzinom, gleichfalls häufig am Finger auftretend und häufig HPV 16-positiv, ähnelte der Tumor im vorliegenden Fall klinisch und histologisch nicht. Er entsprach dagegen klinisch mit exophytischem Wachstum und prominenter, vielfach zerklüfteter Hyperkeratose einem verrukösen Karzinom vom Typ des Epithelioma (Carcinoma) cuniculatum, wenn er auch an der Hand und nicht am Fuß lokalisiert und bei einem jungen und nicht einem älteren Mann aufgetreten war. In wenigen Einzelfällen ist bereits ein Epithelioma cuniculatum an der Hand [4,11–15,18,25] bzw. im Nagelbereich [6,25,26] beschrieben worden. Beim Epithelioma cuniculatum der Fußsohle wurde des Öfteren HPV 16 [23], gelegentlich auch HPV 2 und 11 [10,19] nachgewiesen.

Histologisch muss der vorliegende Fall dagegen als „warty squamous cell carcinoma“ diagnostiziert werden, da sowohl Elemente einer Viruswarze mit Koilozyten und reifer Verhornung als auch Zellatypien und zahlreiche Mitosen vorliegen. Es handelt sich unseres Wissens um den ersten beschriebenen an der Hand lokalisierten Fall eines „warty carcinoma“ und erstmaligen Nachweis von HPV 16-DNA in einem „warty squamous cell carcinoma“ bzw. verrukösen Karzinom vom Typ des Epithelioma cuniculatum der Hand.

Das langfristige, insbesondere therapierefraktäre Bestehen klinisch atypischer „warziger“ Hautveränderungen an den Fußsohlen, der Genital- und Mundschleimhaut, aber auch an anderen mukokutanen Lokalisationen, wie beispielsweise an den Fingern, sollte den klinischen Verdacht auf ein „warty squamous cell carcinoma“ bzw. verruköses Karzinom erwecken und Anlass für eine sorgfältige histologische Untersuchung möglichst mit Screening auf onkogene HPV-Typen geben.

Literatur

- 1 Aroni K, Lazaris AC, Iokaim-Liossi A, Paraskeavakou H, Davaris PS. Histological diagnosis of cutaneous “warty” carcinoma on a pre-existing HPV lesion. *Acta Dermatovenereol* 2000; 80: 294–296
- 2 Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie*. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1996: 1317–1323
- 3 Cho NH, Joo HJ, Ahn HJ, Jung WH, Lee KG. Detection of human papillomavirus in warty carcinoma of the uterine cervix: comparison of immunohistochemistry, in situ hybridization and in situ polymerase chain reaction methods. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 713–720
- 4 Collison DW, Mikhail GR. Carcinoma cuniculatum of the hand. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1335–1336
- 5 Cubilla AL, Velazques EF, Reuter VE, Oliva E, Mihm MC Jr, Young RH. Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis. *Am J Pathol* 2000; 24: 505–512

- ⁶ Dobson CM, Azurdia RM, King CM. Squamous cell carcinoma arising in a psoriatic nailbed: case report with discussion of diagnostic difficulty and therapeutic options. *Brit J Dermatol* 2002; 147: 144–149
- ⁷ Forslund O, Nordin P, Hansson BG. Mucosal human papillomavirus types in squamous cell carcinomas of the uterine cervix and subsequently on fingers. *Brit J Dermatol* 2000; 142: 1148–1153
- ⁸ Forslund O, Nordin P, Andersson K, Stenquist B, Hansson BG. DNA analysis indicates patient-specific human papillomavirus type 16 strains in Bowen's disease on fingers and in archival samples from genital dysplasia. *Brit J Dermatol* 1997; 136: 678–682
- ⁹ Grossman D, Leffel DJ. Squamous cell carcinoma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (Hrsg.). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6. Aufl. New York, Chicago, San Francisco: McGraw-Hill, 2003: 737–747
- ¹⁰ Knobler RM, Schneider S, Neumann RA, Bodemer W, Radlwimmer B, Aberer E, Söltz-Szöts J, Gebhart W. DNA-dot-blot hybridization implicates human papillomavirus type 11 in epithelioma cuniculatum. *J Med Virol* 1989; 29: 33–37
- ¹¹ Marques MS, Mor MC, Bivar JM, Costa A. Carcinoma cuniculatum da mão. *Med Cutanea Ibero Lat Am* 1986; 14: 5–8
- ¹² Martin F, Dalac S, Lambert D. La carcinoma verruqueux. Situation nosologique, à propos des quatre cas. *Ann Dermatol Venerole* 1995; 122: 399–403
- ¹³ McCormack D, Scannel T, Cunningham F. Giant squamous cell carcinoma of the hand: epithelioma cuniculatum – a case report. *Irish J Med Sci* 1994; 163: 379–380
- ¹⁴ McKee PH, Wilkinson JD, Black MM, Whimster IW. Carcinoma (Epithelioma) cuniculatum: a clinico-pathological study of nineteen cases and review of literature. *Histopathol* 1981; 5: 425–436
- ¹⁵ Meyer J, Wünsch U, Hünicke H. Verruköses Karzinom (Ackermann). *Z Arztl Fortb* 1988; 82: 463–464
- ¹⁶ Mitsuishi T, Sata T, Matsuoka T, Iwasaki T, Kawashima M. The presence of mucosal papillomavirus in Bowen's disease of the hands. *Cancer* 1997; 79: 1911–1917
- ¹⁷ Moy RL, Eliezri YD, Nuovo GJ, Zitteli JA, Bennet RG, Silverstein S. Human papillomavirus type 16 DNA in periungual squamous cell carcinomas. *J Am Med Assoc* 1989; 261: 2669–2673
- ¹⁸ Neilson D, Dundas S, Page R. Carcinoma cuniculatum of the hand. *J Hand Surg* 1988; 13: 218–220
- ¹⁹ Noel JC, Peny MO, Detremmerie O, Verhest A, Heenen M, Thiry L, DeDobbeleer G. Demonstration of human papillomavirus type 2 in a verrucous carcinoma of the foot. *Dermatology* 1993; 187: 58–61
- ²⁰ Noel JC, Sornin deLeysat C, Peny MO, van de Stadt J, Fayt I, DeDobbeleer G. Warty carcinoma of the anus: a variant of squamous cell carcinoma associated with anal intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection. *Int J Clin Invest Dermatol* 2001; 203: 262–264
- ²¹ Ostrow RS, Shaver MK, Turnquist S, Viksnins A, Bender M, Vance C, Kaye V, Faras AJ. Human papillomavirus-16 DNA in a cutaneous invasive cancer. *Arch Dermatol* 1989; 125: 666–669
- ²² Piatelli A, Rubini C, Fioroni MN, Iezzi T. Warty carcinoma of the oral mucosa in a HIV+ patient. *Oral Oncol* 2001; 37: 665–667
- ²³ Schell BJ, Rosen T, Rády P, Arany I, Tschen JA, Mack MF, Tying SK. Verrucous carcinoma of the foot associated with human papillomavirus type 16. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 49–55
- ²⁴ Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 1–21
- ²⁵ Tosti A, Morelli R, Fanti PA, Morselli PG, Catanari S, Landi G. Carcinoma cuniculatum of the nail apparatus: report of three cases. *Dermatology* 1993; 186: 217–221
- ²⁶ VanGeertruyden JP, Olemas C, Laporte M, Noel JC. Verrucous carcinoma of the nail bed. *Foot Ankle Internatl* 1998; 19: 327–328
- ²⁷ Wagner G, Hey K. Epithelioma cuniculatum – verruköses Karzinom der Fußsohle. *Akt Dermatol* 1997; 23: 42–44