



Dominik Radzki¹, Karolina Baiduk¹, Martyna Burzyńska¹, Anhelina Lisai¹, Katarzyna Machut¹, Aleksandra Pańszczyk¹, Mariusz Bochniak², Aida Kusiak²

Rola brodawczaka ludzkiego w patologii jamy ustnej — przegląd piśmiennictwa

Human papillomavirus in oral pathology — a literature review

¹ Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej
Gdański Uniwersytet Medyczny

² Katedra i Zakład Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2018.9>

STRESZCZENIE

Rola wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus*, HPV) w patologii jamy ustnej i ustnej części gardła jest niepodważalna. Staje się on dominującym czynnikiem etiologicznym raków tych okolic, związanym m.in. ze zmianą zachowań seksualnych człowieka. HPV jest jedną z najczęstszych infekcji przenoszonych drogą płciową i jest przyczyną około 5% wszystkich nowotworów na świecie. Do czynników ryzyka nabycia infekcji należą: młody wiek; płęć męska, AIDS lub immunosupresja, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, używanie marihuany, dieta uboga w warzywa i antyoksydanty, wieloletnie stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, niski status socjalno-ekonomiczny, wczesny wiek inicjacji, poligamia oraz rodzaj kontaktów seksualnych. Wirusy brodawczaka ludzkiego wywołują najczęściej łagodne zmiany kliniczne, wśród których wyróżnia się: brodawczaka płaskonabłonkowego, brodawkę pospolitą, ogniskową hiperplazję nabłonka (chorobę Hecka) i kłykciny kończyste. Istnieje również wiele publikacji dotyczących związków infekcji HPV i zmian przedrakowych, do których należą liszaj płaski jamy ustnej, leukoplakia (w tym leukoplakia brodawkowata), choroba Bowena, erytroplakia, jak również związków z nowotworami złośliwymi — rakiem płaskonabłonkowym i jego szczególną postacią, czyli rakiem brodawkowym. Wirus brodawczaka ludzkiego to najmniej doceniany społecznie wirus weneryczny, zwłaszcza w odniesieniu do patologii jamy ustnej. Staje się on ważnym problemem zdrowia publicznego, wymagającym edukacji społecznej oraz wdrożenia szeroko pojętej profilaktyki. Ważną rolę w tym procesie mogą odegrać lekarze stomatolodzy, którzy często są lekarzami pierwszego, a nawet jedyne go kontaktu przez długi okres życia.

Słowa kluczowe: wirus brodawczaka ludzkiego, choroby jamy ustnej HPV-zależne.

ABSTRACT

The role of human papillomavirus (HPV) in oral and oropharyngeal pathology is incontestable. It becomes the predominant factor of cancers in these areas, related inter alia to changes in sexual behaviour. HPV is one of the most frequent sexually-transmitted infections and it causes approximately 5% of all cancers worldwide. HPV-infection risk factors include: young age, male sex, immunodeficiency in the course of AIDS and immunosuppression, tobacco smoking, drinking alcohol, marijuana use, a low-vegetable and antioxidant diet, long-term use of oral contraceptives, low socioeconomic status, early age of sexual debut, polygamy and the character of sexual intercourses (oro-genital, oro-anal). Human papillomaviruses sometimes cause mild clinical lesions, such as: squamous cell papilloma, oral verruca vulgaris, focal epithelial hyperplasia (Heck's disease) and verruca genitalis. There are also a number of publications about the relation between HPV infection and precancerous lesions, including oral lichen planus, leukoplakia (and proliferative verrucous leukoplakia), Bowen's disease, erythroplakia, as well as malignant tumours — squamous cell carcinoma and its subtype verrucous carcinoma. The human papillomavirus is the most socially underestimated venereal virus, especially in reference to oral pathology. It becomes a serious public health issue, which requires sexual education and broadly defined prevention. Dentists may play an important role in this process since they are often physicians first contacted — or even the only ones contacted — by patients throughout a long period of time.

Keywords: Human papillomavirus, oral disease HPV-related.

Wstęp

Rola wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus*, HPV) w patologii jamy ustnej i ustnej czę-

ści gardła jest niepodważalna. Staje się on dominującym czynnikiem etiologicznym raków tych okolic, związanym m.in. ze zmianą zachowań seksualnych

człowieka. HPV jest jedną z najczęstszych infekcji przenoszonych drogą płciową i jest przyczyną około 5% wszystkich nowotworów na całym świecie. Najwyższy procent zakażenia wirusem HPV występuje u kobiet w wieku poniżej 25 lat. Typy HPV 6 i 11 częściej zauważalne są u dziewcząt i młodych kobiet od 14 do 19 roku życia, podczas gdy w grupie wiekowej 20–24 lata częściej występuje HPV 16 i 18 [1]. Wśród mężczyzn około 50% jest zakażonych wirusem, zaś wśród homoseksualistów procent zakażenia jest wyższy i sięga nawet 90% u mężczyzn zakażonych dodatkowo wirusem HIV [2].

Większość infekcji HPV zostaje nabyta w ciągu pierwszych kilku lat po inicjacji seksualnej [1]. Tendencja do uprawiania seksu oralnego wśród nastolatków powoduje większą transmisję HPV w tej grupie wiekowej.

Do czynników ryzyka nabycia infekcji należą: młody wiek, płeć męska, AIDS lub immunosupresja, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, używanie marihuany, dieta uboga w warzywa i antyoksydanty, wieloletnie stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, niski status socjalno-ekonomiczny, poligamia, rodzaj kontaktów seksualnych [1, 3–9].

Wirusy brodawczaka ludzkiego wywołują najczęściej łagodne zmiany kliniczne, wyróżnia się wśród nich: brodawczaka płaskonabłonkowego, brodkę pospolitą, ogniskową hiperplazję nabłonka (chorobę Hecker) i kłykciny kończyste. Istnieje wiele publikacji dotyczących związków infekcji HPV i zmian przedrakowych, do których należą liszaj płaski jamy ustnej, leukoplakia (w tym leukoplakia brodawkowata), choroba Bowena, erytroplakia [6], jak również związków z nowotworami złośliwymi — rakiem płaskonabłonkowym i jego szczególną postacią, rakiem brodawkowym [6].

Biologia wirusa

Wirus brodawczaka ludzkiego jest DNA wirusem atakującym selektywnie skórę i błony śluzowe. Szacuje się, że co roku diagnozowanych jest 6 milionów infekcji wśród ludzi, a zakażeni wirusem HPV stanowią nawet 9–13% światowej populacji [10]. Według badań epidemiologicznych infekcje HPV stanowią obecnie największy odsetek wśród chorób przenoszonych drogą płciową. Powodem, dla którego warto zwrócić uwagę na zakażenia wirusem brodawczaka, jest coraz częstsza transmisja choroby w wyniku seksualnych kontaktów oralno-genitalnych i oralno-analnych [6, 10, 11–14]. Manifestacje HPV w obrębie błony śluzowej jamy ustnej i implikacje związane z transformacją nowotworową stanowią ważny obszar diagnostyki współczesnej stomatologii.

Charakterystyczny, dwuniciowy genom wirusa zorganizowany jest w trzy regiony: E Early, L Late i niekodujący regulatorowy region URR. Poszczególne obszary genomu kodują białkowe determinanty cyklu życiowego i potencjału onkogenego wirusa. Sekwencje L1 i L2 odpowiadają za budowę białkowego kapsydu i są podobne we wszystkich, ponad stu opisanych podtypach HPV [15]. Fragmenty regionu E1 i E2 umożliwiają namnażanie poprzez regulację transkrypcji i replikacji. Produkty genów E6 i E7 indukują onkogenność keratynocytów poprzez inaktywację białka p53 i pRb, doprowadzając do niekontrolowanych podziałów komórkowych i zaburzenia różnicowania keratynocytów [16, 17]. Białko E5 ma słabsze działanie onkogenne, sprzyjające niekontrolowanej proliferacji komórek.

Wrotami zakażenia są mikrourazy powstałe na powierzchni nabłonka, które stanowią miejsca wnikania wirusa. Replikacja rozpoczyna się, gdy HPV dotrze do warstwy komórek podstawnych. Dojrzałe postacie wirusa uwalniane są na drodze złuszczenia nabłonka, który wykazuje cechy akantozy, parakeratozy i hiperkeratozy. Cykl wirusa odbywa się w całości wewnątrzkomórkowo, a replikacja nie prowadzi do lizy keratynocytów (cykl lizogeniczny), dlatego okres wylegania choroby jest stosunkowo długi. Fakt ten sprzyja mniejszemu kontaktowi antygenów HPV z komórkami układu odpornościowego. Rozwinięcie się konkretnych objawów może trwać od miesiąca do 2 lat (średnio 3–4 miesiące) [15]. Jednak w większości przypadków, zanim pojawią się manifestacje kliniczne, wirus zostaje wyeliminowany z ustroju dzięki układowi odpornościowemu. Upośledzenie odporności sprzyja powstaniu przewlekłego zakażenia wirusem. Kolejną cechą charakteryzującą ten typ zakażeń jest duża skłonność do nawrotów. Pomimo przeprowadzonej terapii prawidłowe pod względem histologicznym komórki nabłonka mogą zawierać przetrwały genom HPV. Błona śluzowa bez objawów klinicznych może stanowić rezerwuuar wirusa, będący źródłem kolejnych zakażeń [18].

Do transmisji dochodzi na drodze pośredniej, przez kontakt z zainfekowanym sprzętem medycznym oraz w wyniku bezpośredniej styczności z zakażoną tkanką: kontakt seksualny, kontakt matka-dziecko oraz samozakażenie [18]. Dotychczas nie udowodniono transmisji przez ślinę [18].

Potencjał onkogeny

Dotychczas zostało zidentyfikowanych przeszło 200 typów wirusa brodawczaka (*papilloma virus*, PV) [1]. Opisano ponad 120 typów wirusa gatunku

Homo sapiens (human papilloma virus, HPV) oraz 64 typy wirusa innych ssaków, a także innych gromad (3 typy ptaków i 2 gadów), przy czym istnieją dowody na transmisję międzygatunkową [19]. Szereg chorób HPV-zależnych wśród ludzi wiąże się z nowotworami złośliwymi [6, 20].

Wirusy infekują tkankę nabłonkową, mając tropizm do określonego jej rodzaju [1]. W większości przypadków bytują w niej subklinicznie, znikając w okresie od 6 miesięcy do 2 lat od zakażenia [21]. Niekiedy odpowiadają jednak za powstanie patologicznych zmian nabłonkowych, zarówno łagodnych, jak i złośliwych. Określone typy wirusa HPV predysponują do występowania konkretnych jednostek chorobowych, a także różnią się między sobą potencjałem onkogennym. Ryzyko transformacji nowotworowej wiąże się także z przedłużającym się w czasie bytowaniem wirusa w komórkach. Ze względu na potencjał onkogenny wyróżnia się dwie grupy wirusów, dzieląc je na wirusy o niskim i wirusy o wysokim ryzyku transformacji nowotworowej (**Tabela 1**).

nej części gardła może przerosnąć liczbę przypadków raka szyjki macicy [26].

Diagnostyka

Obecnie istnieje wiele metod wykrywania HPV w patologicznych zmianach błony śluzowej. Wyróżnia się metody proste, takie jak makroskopia, mikroskopia świetlna, elektronowa czy badania immunohistochemiczne. Nie są one jednak wystarczająco czułe, aby za ich pomocą wykryć zakażenia letalne, nie mówiąc o rozróżnieniu, który typ wirusa jest czynnikiem etiologicznym w konkretnym przypadku [27]. W związku z powyższym najbardziej praktyczne i pewne w rozpoznawaniu wirusa są metody molekularne.

Makroskopia, czyli badanie kliniczne (wizualne) jest pomocne jedynie w przypadku infekcji klinicznej, charakteryzującej się występowaniem widocznych gołym okiem egzofitycznych tworów brodawkowatych na błonie śluzowej (lub skórze).

Ocena materiału pochodzącego z cytologii złuszczeniowej lub biopsji wycinkowej z wykorzy-

Tabela 1. Potencjał onkogenny poszczególnych typów HPV

Table 1. Oncogenic potential of various HPV types

Niski potencjał nowotworzenia	1, 2, 6, 11, 42, 43, 44
Wysoki potencjał nowotworzenia	16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 43, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 66, 69

Warto podkreślić, że wirusy o wysokim potencjale złośliwości mogą być odpowiedzialne także za powstanie zmian łagodnych [20]. Typy HPV 6, 11 i 16 są najczęstszymi przyczynami zmian w obrębie jamy ustnej. Typy HPV 6 i 11 są odpowiedzialne za większość zmian łagodnych, typy HPV 16 i 18 są kolejno pierwszym i drugim najczęściej występującymi w zmianach złośliwych. Należy także pamiętać, że nie ma deterministycznej relacji pomiędzy określonym typem wirusa a typem brodawczaka, jedynie choroba Hecker wiąże się prawie zawsze z zakażeniem HPV 13 lub 32 [22].

Niegdyś raki związane były głównie z podszłym wiekiem, spożywaniem alkoholu, nikotynizmem; aktualnie występują one u młodych dorosłych bez używek w wywiadzie, wraz ze zmianą zachowań seksualnych [1, 6, 23] oraz z utrzymującą się tendencją wzrostową dla raków HPV-pozytywnych [24]. Zakażeniom HPV sprzyja palenie tytoniu oraz zakażenie wirusem HIV, co wiąże się ze wzrostem ryzyka transformacji nowotworowej [24, 25]. Według niektórych badań szacunkowych przewiduje się, że w Stanach Zjednoczonych w najbliższym czasie liczba przypadków raka ust-

staniem mikroskopu świetlnego uważana jest za najprostsze narzędzie w diagnostyce wczesnych zmian wywołanych przez HPV. O pozytywnym wyniku świadczy zgrubienie nabłonka, hiperkeratoza, obecność tzw. koilocytów czyli komórek o acentrycznym, hiperchromatycznym, przesuniętym przez dużą przyjądrową wakuolę, umiarkowanie powiększonym jądrze [28, 29].

Mikroskopią elektronową (EM) można zidentyfikować tylko cząstki HPV, ale nie typ HPV. EM może wykryć obecność wirionu w jądrach koilocytów i komórkach dyskeratocytynych, ale jest to ograniczona metoda badania zakażenia [30].

Główną wadą metod mikroskopowych jest fakt, że przy ich wykorzystaniu można jedynie potwierdzić obecność infekcji HPV o manifestacji klinicznej oraz stwierdzić infekcję subkliniczną.

Inną drogą w diagnostyce zakażenia HPV są badania immunohistochemiczne, oparte na detekcji nadekspresji genu supresorowego p16 w komórkach nowotworowych zainfekowanych HPV. Wykazano, że IHC p16 jest odpowiednim testem dla przewidywania rokowania pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [31–33].

Techniki hybrydyzacji kwasów nukleinowych polegają na wzajemnym oddziaływaniu pomiędzy badanym fragmentem kwasu nukleinowego a sondą molekularną, które prowadzi do wytworzenia hybrydy o dwuniciowej strukturze. W badaniach ilościowych nadmiar sondy ulega rozkładowi za pomocą nukleazy, a ilość sondy, która nie uległa rozkładowi, stanowi miarę stężenia badanej sekwencji [34]. Najpopularniejszymi metodami hybrydyzacji są: FISH, Southern blot, Northern blot oraz dot blot.

Hybrydyzacja *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) to praktyczna i ekonomiczna technika badania przesiewowego pod kątem HPV w obrazie patologii klinicznej podejrzewanej o związek z tym wirusem. Hybrydyzacja *in situ* pozwala również na bezpośrednie porównanie lokalizacji wirusowego DNA z morfologią histologiczną ponieważ badanie wykonywane jest na szkiełku i oceniane pod mikroskopem [35].

W diagnostyce chorób jednogenowych i chorób zakaźnych stosowana jest metoda Southern blot (DNA–DNA), oparta na elektroforetycznym rozdziale fragmentów DNA. Głównym celem jest klasyfikacja i identyfikacja nowych typów wirusa. Minusem tej metody jest pracochłonna technika oraz wymagana całkowita długość cząsteczki DNA [34, 36]. Dot blot jest uproszczoną metodą Southern blot, wymagającą mniej skomplikowanego oprzyrządowania. Ze względu na niską czułość jest rzadko używana [37].

Metoda Northern blot (RNA–DNA, rzadko RNA–RNA), jest analogiczną metodą do wyżej wymienionych badań, jednak w przeciwieństwie do nich analizie poddawane jest RNA [34].

W przypadku próby wykorzystania techniki hybrydyzacji w diagnostyce chorób zakaźnych należy dysponować w próbce oligonukleotydami o dokładnie znanej sekwencji znajdującej się w materiale genetycznym patogenu, którego obecność ma być potwierdzona lub wykluczona [38].

Obecnie standardową metodą wykrywania w typowaniu HPV jest oznaczanie genomu wirusowego PCR (*polymerase chain reaction*). Test ten charakteryzuje się wysoką czułością do wykrywania DNA HPV w dowolnej próbce. Jest bardzo skuteczny zarówno w przypadku wykrywania zmian przednowotworowych, jak i zmian o złośliwym charakterze. Metoda ta jest uznana za złoty standard wykrywania HPV w próbkach SCC (antygen raka płaskonabłonkowego) [39]. Niezaprzeczalną zaletą jest wysoka swoistość testu, jak i możliwość badania świeżych próbek oraz tkanek utrwalonych w formalinie (FFPE) [40].

Współcześnie strategia PCR ukierunkowana jest na stosowaniu jako primerów PCR onkogennych sekwencji E6 i / lub E7, które są zatrzymywane przez zainfekowane komórki po integracji z genomem wirusa, dzięki czemu badanie to staje się bardziej czułe [41].

W piśmiennictwie spotyka się również opisy zastosowania testów serologicznych w diagnostyce zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego [33, 40, 41]. Najczęściej stosowanymi testami serologicznymi HPV są oznaczenia immunologiczne na bazie cząstek wirusopodobnych (VLP). Jednak odczynniki laboratoryjne użyte do tych testów nie są wystandaryzowane i nie ma norm mówiących o ustaleniu progu dla wyniku dodatniego [33, 42].

Wykrywanie przeciwciał IgG HPV-swoistych w surowicy jest przydatnym markerem w celu określenia statusu wcześniej przebytej, jak i obecnej infekcji HPV [43]. W badaniach Cameron et al. ukazano, że przeciwciała IgG HPV-swoiste jest obecne w surowicy i ślinie u osób zakażonych HIV z podwyższonym ryzykiem w przypadku zakażeń HPV [44]. Markery serologiczne nie są specyficzne dla konkretnego miejsca i mogą powstać z powodu infekcji HPV w innych lokalizacjach niż jama ustna, a zatem mają znaczący wpływ na ograniczoną specyfikę testu ze stomatologicznego punktu widzenia.

Obecnie na rynku amerykańskim dostępny jest jeden test laboratoryjny oparty na badaniu śliny (OralDNA Labs, Eden Prairie, MN, USA), którego zadaniem jest określenie ryzyka rozwoju infekcji wywołanej przez HPV. Podstawą badania jest wykrycie wysokoonkogennych typów wirusa HPV (typ 8, 11, 16, 18) przy użyciu PCR z materiału pochodzącego z płukania jamy ustnej 0,9% roztworem soli fizjologicznej przez 30 sekund. Wyżej wymienione metody pobierania próbek poprzez płukanie jamy ustnej są jednak nadal obiektem badań oraz wymagają dalszych ulepszeń [45].

Na polskim rynku dostępne są wykrywające zakażenie wirusem HPV testy firmy Nucleagena przeznaczone tylko i wyłącznie do diagnostyki zmian błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Oparte są one na metodzie PCR. Do wyboru są dwa testy: HPV 14 i HPV 37. Badanie HPV 14 to test jakościowy z genotypowaniem wirusów niskiego i wysokiego ryzyka — identyfikacja 14 różnych typów wirusa brodawczaka ludzkiego (typy: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). Badanie HPV 37 również jest testem jakościowym z genotypowaniem wirusów niskiego i wysokiego ryzyka. Wykrywa infekcję następującymi typami wirusa: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62,

64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 (MM9), 81, 82 (MM4), 83 (MM7), 84 (MM8), IS39 oraz CP6108 [46, 47].

Obraz kliniczny

Najpowszechniejszym obrazem zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego jest brak klinicznych zmian w obrębie błony śluzowej. Częstość bezobjawowych zakażeń HPV u ludzi, według niektórych badań, sięga od 0 do 81%, średnio dając wynik 11% [6]. W subklinicznej infekcji HPV histologicznie nie stwierdza się żadnych zmian, a jedynie metody inżynierii molekularnej są w stanie wykryć DNA wirusa. Kliniczny obraz infekcji wirusem brodawczaka może przybierać różne formy.

Brodawczak płaskonabłonkowy (*squamous cell papilloma*) to najczęstszy nowotwór łagodny występujący w jamie ustnej. Wirus HPV typu 6 i 11 został wykryty w ponad 50% badanych brodawczaków i jest uważany za jego przyczynę. Objawia się jako mała, różowo-biała, egzofityczna i niebolesna grudka o średnicy poniżej 1 cm. Powierzchnia jest zazwyczaj gładka i może mieć małe palczaste wypustki. Podstawa zmiany jest uszypułowana i dobrze ograniczona. Najczęstszym miejscem występowania jest podniebienie, języczek, dziąsła właściwe. Obecność licznych brodawczaków rozrastających się na dużej powierzchni błony śluzowej określa się jako brodawczakowość (*papillomatosis*).

Brodawka zwykła (*oral verruca vulgaris*) to często występujące zmiany zakaźne na błonie śluzowej jamy ustnej. Zmiany wywołane podziałem komórkowym wirusa mają charakterystyczny obraz kliniczny. Powierzchnia zmian jest szorstka, uniesiona, z białymi palczastymi wypustkami. Białe zabarwienie zmian różni się od stopnia rogowacenia powierzchni. U podstawy zmiana może być zabarwiona na różowo. Zmiana osadzona jest na szerokiej podstawie i zwykle nie przekracza wielkości 1 cm. Klinicznie przypomina brodawczaka, ale osadzona jest na szerszej podstawie i ma płytsze bruzdy. Brodawki występują we wszystkich okolicach jamy ustnej — na błonie śluzowej warg, policzków, dziąsła właściwego, języka. Niekiedy zmiany ustępują samoistnie, ale możliwe są nawroty. U osób z brodawkami skórnymi jest ryzyko wystąpienia zmian w jamie ustnej w wyniku samozakażenia [48].

Brodawczak płaskonabłonkowy i brodawka zwykła są klinicznie nierozróżnialne. Różnice histologiczne między nimi są subtelne, niemniej stanowią podstawę rozpoznania. Brodawczak związany jest z HPV typu 6 i 11, a brodawka zwykła z HPV typu 2, 4, 6, 7, 10, 40; nie ma konieczności

identyfikacji typu wirusa celem rozpoznania [49]. Zmiany są egzofityczne, o nadmiernym rozroście nabłonka wielowarstwowego z cechą parakeratozy lub ortokeratozy, a także bez keratynizacji [20], ale generalnie bez cech atypii komórkowej. Obecność sople nabłonkowych, hyperkeratoza, warstwa komórek ziarnistych z obecnością ziaren keratohialiny oraz koilocyty stanowią podstawę do różniczenia brodawczaka od brodawki [6, 50]. Czasem są zauważane eozynofilowe wtręty wirusa w warstwie ziarnistej brodawki zwykłej, co nie występuje w brodawczaku [6]. W brodawce zwykłej poprzez drażnienie zmiany mogą powstać lokalne ogniska zapalne, a także może dojść do zezłuszczenia guzka [51].

Brodawki płciowe, kłykciny kończyste (*verruca genitalis condyloma acuminatum*) to zakaźny rozrost brodawczakowaty, występujący w ciepłych i wilgotnych miejscach — narządach płciowych, w okolicy odbytu, na błonie śluzowej jamy ustnej. Związane są z HPV 6, 11, 16, 18. Wirus przenoszony jest do jamy ustnej przez stosunki orogenitalne lub w wyniku samozakażenia. Kłykciny kończyste to zazwyczaj rozrosty małe, pojedyncze lub mnogie, barwy bladuróżowej lub szarawej. Powierzchnia jest kalafiorowata lub płaska. Zmiana osadzona jest na szerokiej podstawie, a brzegi są uniesione i zaokrąglone. Brodawki weneryczne mogą tworzyć skupiska. W jamie ustnej występują na bocznej powierzchni języka, dnie jamy ustnej, podniebieniu miękkim, błonie śluzowej warg i policzków, wędzidełku języka. Zmiany są niebolesne, ale duże skupiska mogą wywołać dyskomfort, trudności w połykaniu. Wzrost zmiany odbywa się przez rozrastające sople nabłonkowe. Obecna jest parakeratoza i zmiany jądrowe (koilocytoza) [52, 53].

Choroba Hecka (*focal epithelial hyperplasia*) występuje endemicznie u Eskimosów i Indian, pierwszy raz została opisana w 1965 roku przez Archarda. Choroba dotyczy obu płci i występuje we wszystkich grupach wiekowych, ale częściej jest notowana u dzieci. Klinicznie charakteryzuje się wieloma ograniczonymi, miękkimi grudkami zlokalizowanymi na błonie śluzowej jamy ustnej. Grudki i tarczki są zwykle koloru normalnej błony śluzowej, ale mogą być blade lub rzadziej białe. Przerostowe zmiany są niewielkie — od kilku milimetrów do 1 cm. Zmiany mogą być umiejscowione w okolicy błon śluzowych warg, policzków oraz języka. Przebieg choroby jest łagodny, istnieje możliwość spontanicznej remisji. Zmiany nie wykazują ryzyka transformacji nowotworowej. Jednostka wywoływana przez HPV 13 i 32, w rzadkich przypadkach można wyizolować wirusa HPV 1 i HPV18. Cechy histologiczne

ne są bardziej charakterystyczne niż w dwóch poprzednich jednostkach. Są to zmiany egzofityczne, z obecnością akantozy i parakeratozy, przypominające kłykciny kończyste, ale o mniej zarysowanym brodawkowatym charakterze. Zwykle są obserwowane koilocyty, pyknotyczne jądro i ciałka przypominające figury mitotyczne (*mitosoid bodies*), które są charakterystyczne, lecz niespecyficzne dla choroby Hecka. Podstawa zmiany jest płaska i nie występuje rozrost soplí nabłonkowych [20].

W obrazie mikroskopowym należy różnicować tę infekcję z niektórymi podobnymi jednostkami, takimi jak przerosty włóknisto-nabłonkowe (*fibroepithelial hyperplasia*), polipy włóknistonabłonkowe (*fibroepithelial polyps*), nadziąślak włóknisty (*fibrous epulis*), brodawczaki związane z kandydozą lub stomatopatiami protetycznymi (*papillary hyperplasia associated with candidal infection or dentures*) [20].

Ekstensywne, licznie występujące brodawczaki (*extensive multiple papillomas*) powinny budzić podejrzenia: niedoboru odporności, rogowacenia ciemnego (*acanthosis nigricans*), *naevus unius lateralis*, syndromu Goltza, zespołu Cowdena lub raka brodawkującego [20].

Istnieje wiele publikacji dotyczących powiązania infekcji HPV i zmian przedrakowych (liszaj płaski jamy ustnej, leukoplakia, leukoplakia brodawkowata, choroba Bowena, erytroplakia) i złośliwych (rak płaskonabłonkowy i jego podtyp rak brodawkujący) [6].

Leczenie i profilaktyka

W chwili obecnej nie jest znana żadna metoda eradykacji wirusa. Z tego powodu należy skupić się na wykrywaniu zmian oraz dolegliwości związanych z jego obecnością w obrębie błony śluzowej. Znanych jest wiele metod leczenia zmian w okolicy narządów płciowych, niewiele jednak jest badań dotyczących obszaru głowy i szyi. Uważa się, że mniej więcej połowa populacji jest nosicielem wirusa HPV. Część osób nie jest świadoma obecności wirusa, gdyż zakażenie przebiega bezobjawowo. Ważne w tym przypadku są badania kontrolne jamy ustnej, ze szczególnym uwzględnieniem błony śluzowej, oraz edukacja prozdrowotna [54].

Istnieją doniesienia, że u osób zdrowych zmiany mogą ulec samoistnej regresji w ciągu 1–2 lat [1]. Wskazaniami do leczenia są zmiany nawracające, duże, bolesne i powodujące dyskomfort, względy estetyczne, a także przypadki, w których zmiany zagrażają życiu (np. brodawki krtani blokujące drogi oddechowe, zagrożenie asfiksją czy zmiany zezłośliwienne) [1].

Zabieg chirurgiczny pozostaje podstawą leczenia zmian łagodnych wywołanych HPV. Polega na usunięciu zmiany w znieczuleniu miejscowym, a pobraną tkankę przesyła się do badania histopatologicznego celem potwierdzenia diagnozy i określenia marginesu wycięcia zmiany. Jednak zmiany często nawracają, co najprawdopodobniej jest spowodowane obecnością sekwencji DNA HPV w prawidłowym klinicznie i histologicznie nabłonku przylegającym do obszaru zmiany i poza tym obszarem, i wiąże się z koniecznością wykonania kolejnych zabiegów. Niektórzy autorzy zalecają włączenie leczenia immunomodulacyjnego jako terapii uzupełniającej [1]. Bardzo istotne jest leczenie współistniejących stanów zapalnych, gdyż często doprowadza do ustąpienia zmian wywołanych przez HPV [55].

Strategia zapobiegania powinna wykorzystywać wszystkie dostępne zasoby, obejmujące pierwotną profilaktykę (immunizacja, prezerwatywy i koferdam, nazywany prezerwatywą naustną), wtórną profilaktykę (skrining), a także profilaktykę trzeciorzędową (leczenie). Zalecane są rutynowe szczepienia zarówno dziewcząt, jak i chłopców [2, 5]. Obecnie w Polsce dostępne są trzy rodzaje szczepionki przeciw HPV: dwuwalentna skierowana przeciw typom 16 i 18, czterowalentna skierowana przeciw typom 16, 18, 6 i 11 i dziewięciowalentna skierowana przeciw typom 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Przykładem zaawansowanych działań profilaktycznych w zapobieganiu nowotworom zależnym od HPV jest Australia, która wprowadziła obowiązkowe szczepienia dziewcząt w wieku 12–13 lat, przyczyniając się do 50% ograniczenia częstości raka szyjki macicy, a także ograniczenia nowotworów zależnych od HPV w jamie ustnej i ustnej części gardła [56].

Bardzo istotne jest również wykrywanie zmian w obrębie jamy ustnej, które powinno polegać na dokładnym badaniu całej jamy ustnej ze szczególnym uwzględnieniem błony śluzowej oraz wdrożenie w razie potrzeby właściwego leczenia [57].

Można stwierdzić, że wirus brodawczaka ludzkiego to najmniej doceniany społecznie wirus weneryczny, zwłaszcza w odniesieniu do patologii jamy ustnej. Wciąż istnieje problem związany z edukacją społeczeństwa na temat infekcji wirusem HPV, który dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn [2]. Staje się on ważnym problemem zdrowia publicznego, wymagającym edukacji społecznej oraz wdrożenia szeroko pojętej profilaktyki. Ważną rolę w tym procesie mogą odegrać lekarze stomatolodzy, którzy często są lekarzami pierwszego, a nawet jedyne go kontaktu przez długi okres życia.

Oświadczenia**Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów**

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

- [1] Colleen B. Nash Gail J. Harrison, Kenneth AA. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier, Inc., Philadelphia 2018; s. 1351–1364.
- [2] Gilson M. HPV vaccines and potential prevention of HPV-positive head and neck cancer. Primary End-points for Prophylactic HPV Vaccine Trials, IARC Working Group Reports, No. 7. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2014; s. 86–92.
- [3] Hirth JM, Chang M, Resto VA. Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18–30 years old). *Vaccine*. 2017;35:3446–3451.
- [4] Sathish N, Wang X, Yuan Y. Human Papillomavirus (HPV) — associated oral cancers and treatment strategies. *J Dent Res*. 2014;93(7):29–36.
- [5] Scherr CL, Augusto B, Ali K, Malo TL, Vadaparampil ST. Provider-reported acceptance and use of the Centers for Disease Control and Prevention messages and materials to support HPV vaccine recommendation for adolescent males. *Vaccine*. 2016;34(35):4229–4234.
- [6] Syrjänen S, Termineb N, Caprac G, Padernib C, Panzarellab V, Campisib G. Oral HPV Infection: Current Strategies for Prevention and Therapy. *Curr Pharm Des*. 2012;18:5452–5469.
- [7] Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol*. 2003;9:106–114.
- [8] McGregor AD, MacDonald DG. Routes of entry of squamous cell carcinoma to the mandible. *Head Neck Surg*. 1988;10:294–301.
- [9] Faridi R, Zahra A, Khan K, Idrees M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. *Virology*. 2011;8:269.
- [10] Candotto V, Lauritano D, Nardone M, Baggi L, Arcuri C, Gatto R, Gaudio RM, Spadari F, Carinci F. HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. *Oral Implantol*. 2017;10(3):209–220.
- [11] Dunne EF, Sternberg M, Markowitz LE. Human Papillomavirus (HPV) 6, 11, 16, and 18 Prevalence Among Females in the United States—National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006: Opportunity to Measure HPV Vaccine Impact? *J Infect Dis*. 2011;204:562–565.
- [12] Sanders AE, Slade GD, Patton LL. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the US adult population. *Oral Dis*. 2011;8(5):430–441.
- [13] Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of Oral HPV Infection in the United States. 2009–2010. *JAMA*. 2012;307(7):693–703.
- [14] Moscicki AB, Ma Y, Jonte J, Miller-Benningfield S, Hanson L, Jay J, Godwin-deMedina Ch., Farhat S, Clayton L, Shiboski S. The role of sexual behavior and HPV persistence in predicting repeated infections with new HPV types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;9(8):2055–2065.
- [15] Reichman RC. Zakażenia ludzkimi wirusami brodawczaka. Harrison, choroby zakaźne, tom II. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2012; s. 1027–1030.
- [16] Tsai TC, Chen SL. The biochemical and biological functions of human papilloma virus type16 E5 protein. *Archives Virology*. 2003;148:1445–1453.
- [17] Hirth JM, Guo, F, Berenson AB, Chang, M, Resto VA. Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18–30 years old). *Vaccine*. 2017;35(27):3446–3451.
- [18] Prabhu SR, Wilson DF. Human papillomavirus and oral disease — emerging evidence: a review. *Aus Dent J*. 2013;31:2–10.
- [19] Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70–79.
- [20] Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. WHO classification, Head and Neck Tumours. IARC, Lyon 2005; s. 182–189.
- [21] Kumar V, Abbas AK, Aster J. *Patologia Robbinsa*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2014; s. 593–600.
- [22] Garlick JA, Taichman LB. Human papillomavirus infection of the oral mucosa. *Am J Dermatopathol*. 1991;13:386–395.
- [23] Ragin C, Edwards R, Larkins-Pettigrew M, Taioli E, Eckstein S, Thurman N, Bloome J, Markovic N. Oral HPV Infection and Sexuality: a Cross-Sectional Study in Women. *Int J Mol Sci*. 2011;12(6):3928–3940.
- [24] Chang F, Syrjanen S, Wang L. Infectious agents in the etiology of esophageal cancer. *Gastroenterology*. 1992;103:1336.
- [25] Ferenczy A, Coutlée F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ*. 2003;169(5):431–434.
- [26] Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29:4294–4301.
- [27] dos Reis HLB, de Oliveira SP. Oral HPV Related Diseases: a Review and an Update. In: Shailendra Dr, Saxena K (eds.). *Trends in Infectious Diseases*. InTech. DOI: 10.5772/57574.
- [28] Kumaraswamy KL, Vidhya M. Human Papilloma virus and oral infections: an update. *J Cancer Res Ther*. 2011;7(2):120–107.
- [29] Coutlée F, Rouleau D. The laboratory diagnosis of genital human papillomavirus infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16(2):83–91.
- [30] Chai RC, Lim Y. A pilot study to compare the detection of HPV-16 biomarkers in salivary oral rinses

- with tumour p16INK4a expression in head and neck squamous cell carcinoma patients. *BMC Cancer*. 2016;16:178.
- [31] Kansy K, Thiele O. The role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma: myth and reality. *Oral Maxillofac Surg*. 2014;18:165–172.
- [32] Pannone G, Rodolico V. Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 immunohistochemistry, consensus PCR HPV-DNA, and in situ hybridization. *Infect Agen Cancer*. 2012;7:1–14.
- [33] Chai RC, Lambie D. Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers. *Can Med*. 2015;4(4):596–607.
- [34] Tang WK. Oncogenic human papillomavirus infection: Epidemiology in local highrisk women. *Hong Kong Dermatol Venereol Bull*. 2002;10:160–163.
- [35] Chlaudhary AK, Singh M. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. *Head Neck Oncol*. 2009;1:22.
- [36] Shroyer KR, Greer Jr RO. Detection of human papillomavirus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in premalignant and malignant oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;71:708–713.
- [37] Bartkowiak J. Badania molekularne w rozpoznawaniu i różnicowaniu chorób zakaźnych. *Przegl Epidemiol*. 57:381–389.
- [38] Simonato LE, Tomo S. HPV detection in floor of mouth squamous cell carcinoma by PCR amplification. *J Bras Patol Med Lab*. 2016.
- [39] Morris BJ. Cervical human papillomavirus screening by PCR. advantages of targeting the E6/E7 region. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43:1171–1177.
- [40] Handisurya A, Schellenbacher C. Human papillomavirus vaccination induces neutralising antibodies in oral mucosal fluids. *Br J Cancer*. 2016;114:409–416.
- [41] Rowhani-Rahbar A, Carter JJ. Antibody responses in oral fluid following administration of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Infect Dis*. 2009;200(9):1452–1455.
- [42] Silverberg MJ, Schneider MF. Serological Detection of Human Papillomavirus Type 16 Infection in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and High-Risk HIV-Negative Women. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(4):511–519.
- [43] Castle PE, Shields T. Sexual behavior, human papillomavirus type 16 (HPV 16) infection, and HPV 16 seropositivity. *Sex Transm Dis*. 2002;29:182–187.
- [44] Cameron JE, Snowwhite IV. Human Papillomavirus-Specific Antibody Status in Oral Fluids Modestly Reflects Serum Status in Human Immunodeficiency Virus-Positive Individuals. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(3):431–438.
- [45] <https://www.oraldna.com/Resources/OraRiskH-PVCutSheet.pdf>.
- [46] <https://testy.nucleagena.pl/hpv/24-test-hpv-14-wymaz-z-jamy-ustnej-nucleagena.html>.
- [47] <https://testy.nucleagena.pl/hpv/112-test-hpv-37-wymaz-z-jamy-ustnej-nucleagena.html>.
- [48] Langlais RP, Miller CS, Nield-Gehrig JS. *Choroby błony śluzowej jamy ustnej. Kolorowy atlas i podręcznik*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013; s. 160.
- [49] Eversole LR, Laipis PJ. Oral squamous papillomas: detection of HPV DNA by in situ hybridization. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;65:545–550.
- [50] John S, McDonald JS. *Tumors of the Oral Soft Tissues and Cysts and Tumors of Bone McDonald and Avery's Dentistry for the Child and Adolescent*. Elsevier Inc., Missouri 2016; s. 603–626.
- [51] Jańczuk Z, Banach J. *Choroby błony śluzowej jamy ustnej i przyzębia: podręcznik dla studentów stomatologii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; s. 263.
- [52] Eversole LR, Laipis PJ, Merrell P, Choi E. Demonstration of human papillomavirus DNA in oral condylooma acuminatum. *J Oral Pathol*. 1987;16:266–272.
- [53] Kui LL, Xiu HZ, Ning LY. Condylooma acuminatum and human papilloma virus infection in the oral mucosa of children. *Pediatr Dent*. 2003;25:149–153.
- [54] Androsz-Kowalska O, Górska R. *Diagnostyka i leczenie chorób błony śluzowej jamy ustnej*. Med Tour Press International, Otwock 2011; s. 99–101.
- [55] Majewski S, Pniewski T, Goyal-Stec M. Rola wirusów brodawczaka w rozwoju zmian łagodnych i złośliwych okolicy narządów płciowych. *Zakażenia wirusowe*. 2005;6:58–62.
- [56] Australian Institute of Health and Welfare. *Cancer in Australia: Actual incidence data from 1982 to 2013 and mortality data from 1982 to 2014 with projections to 2017*. JCO. 2017;14(1):5–15.
- [57] Kielan M, Rutkowska MA, Gerber H. *Pola wirusów brodawczaka ludzkiego w etiopatogenezie raków jamy ustnej — przegląd piśmiennictwa*. *Dent Med Probl*. 2014;51(3):291–298.

Zaakceptowano do edycji: 2018-05-10
Zaakceptowano do publikacji: 2018-05-20

Adres do korespondencji:

Aida Kusiak
Katedra i Zakład Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Orzeszkowej 18, 80-204 Gdańsk
tel./fax: +48 583 49 16–67
e-mail: akusiak@gumed.edu.pl