lek. dent. **Aleksandra Warakomska**[1], lek. dent. **Katarzyna Latusek**[2], dr n. med. **Jakub Warakomski**[3], lek. dent. **Anna Kruczek-Kazibudzka**[4], dr hab. n. med. **Rafał Wiench**[2]

Posłuchaj tekstu na dentalmaster.pl

Wirus brodawczaka ludzkiego – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie na podstawie opisu dwóch przypadków

Praca recenzowana

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papillomavirus*) jest wirusem DNA o wielkości ok. 8000 par zasad, należącym do rodziny Papillomawirusów. Średnica wirionu wynosi około 52-55 nm (1). Zidentyfikowano ponad 200 typów tego wirusa. Wirusy HPV dzielimy na pięć grup, tj. α, β, γ, μ i ν, przy czym największą grupę stanowią wirusy α-HPV, odpowiedzialne za infekcję nabłonka błon śluzowych szyjki macicy, sromu, pochwy, penisa i odbytu. Wirusy β-HPV zakażają keratynocyty w obrębie skóry, a wirusy z grup γ, μ i ν wywołują brodawki nieulegające transformacji nowotworowej (2). Typy wirusa HPV należy również dzielić ze względu na potencjał onkogenny. W związku z tym wyróżnia się typy o wysokim ryzyku onkogennym, tzw. hr HPV (*high risk*), oraz typy tzw. niskiego ryzyka – lr HPV (*low risk*). Typy hr HPV to przede wszystkim 16 i 18, ale też 31, 33, 35, 39, 40, 43, 51, 52, 53, 54, 55, 56 i 58. Typy 16 i 18 odpowiadają za 85% raków szyjki macicy, jak i za większość HPV-dodatnich raków regionu głowy i szyi (3). Szacuje się, że w 8-14% przypadków dochodzi do współzakażenia różnymi typami wirusa (1).

Częstość występowania zmian związanych z HPV w obrębie błony śluzowej jamy ustnej w populacji ogólnej jest szacowana na około 3% (2, 4). Jak wspomniano, wirusy HPV wykazują tropizm do komórek nabłonka wielowarstwowego błon śluzowych i skóry, a właściwość ta jest zależna od rodzaju wirusa.

Jama ustna wyścielona jest również nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, składającym się z tzw. keratynocytów. W warstwie podstawnej tegoż nabłonka znajdują się populacje komórek progenitorowych i dojrzewających. Do puli progenitorowej należą multipotencjalne komórki macierzyste (*stem cells*) oraz komórki przejściowo namnażające się (*transient amplifying cells*). Keratynocyty warstwy podstawnej są jedynymi aktywnymi mitotycznie komórkami w obrębie nabłonka. Po każdym podziale komórka potomna wraca ponownie w skład populacji progenitorowej lub ulega dojrzewaniu, polegającemu na różnicowaniu w wyniku określonych zmian biochemicznych i morfologicznych. Różnicowanie może przebiegać w różnych wzorcach keratynizacji, co prowadzi do wytworzenia nabłonków rogowaciejących lub nierogowaciejących. Na skutek procesu migracji z warstwy podstawnej do warstwy najbardziej zewnętrznej komórki ulegają złuszczaniu.

Czas potrzebny komórce na podział i przejście przez całą grubość nabłonka nazywany jest czasem obrotu (*turn-over time*). Szacuje się, że wynosi ▶

TITLE: Human papilloma virus – clinical presentation, diagnosis and treatment based on two clinical cases

STRESZCZENIE: Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) wykazuje powinowactwo do komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego, tworząc brodawkujące zmiany grudkowe. Lokalizują się one przede wszystkim w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, skóry, dróg oddechowych, narządów płciowych, układu moczowego i odbytu. Ze względu na potencjał onkogenny określonych typów wirusa, oprócz diagnostyki histopatologicznej, u pacjentów z powyższymi zmianami wskazane jest wykonywanie genotypowania HPV. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przypadków dwóch pacjentek, u których zdiagnozowano i usunięto zmiany o etiologii HPV.

SŁOWA KLUCZOWE: *human papillomavirus*, brodawka zwykła, brodawczak płaskonabłonkowy

SUMMARY: Human papillomavirus (HPV) shows tropism for squamous epithelial cells, forming papillomatous papular lesions. They appear mainly in the oral mucosa, skin, respiratory tract, genital tract, urinary tract and anus. Due to the oncogenic potential of certain types of the virus, it is advisable to perform HPV genotyping in patients with such lesions, in addition to histopathological examination of specimens. The purpose of this paper is to present the cases of two patients who have been diagnosed with oral HPV lesions and treated.

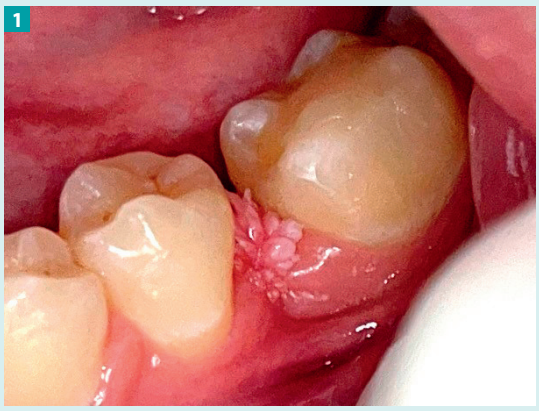
KEYWORDS: human papillomavirus, common wart, squamous papilloma

on 52-75 dni w skórze, 41-75 dni w nabłonku dziąseł i 25 dni w nabłonku policzków (5-7). W przypadku infekcji HPV wirus wnika do warstwy podstawnej nabłonka na skutek mikrourazu. Replikacja wirusowego DNA ma miejsce w środkowych warstwach nabłonka, gdzie w prawidłowych warunkach nie byłaby możliwa, a umożliwiają je wirusowe onkoproteiny E6 i E7. Składanie i uwalnianie wirionów potomnych odbywa się w zewnętrznych warstwach nabłonka. Zwykle organizm gospodarza jest w stanie samodzielnie wyeliminować infekcję, jednakże w przypadku zaburzeń układu odpornościowego zakażenie może przyjąć formę przetrwałą (co sprzyja integracji DNA wirusa z genomem gospodarza), a w przypadku typów wysokiego ryzyka może dojść do transformacji nowotworowej komórki na skutek nadmiernej aktywności białek onkogennych (2, 8). Badanie amerykańskie na 290 mężczyznach w wieku 18-44 lat zakażonych różnymi typami wirusa HPV wykazało wysoki odsetek jego eliminacji z organizmu (bez większych różnic, jeśli chodzi o typ wirusa) (9). Drogi transmisji wirusa obejmują samozarażanie (autoinokulację) w obrębie jednego gospodarza oraz transmisję pomiędzy organizmami. Zakażenie międzyosobnicze obejmuje transmisję okołoporodową i seksualną – poprzez kontakty orogenitalne, głębokie pocałunki oraz poprzez kontakt skórny, np. poprzez podanie dłoni lub korzystanie z tych samych artykułów higienicznych (np. ręczniki, przybory do paznokci) (10). Klinicznie zakażenie HPV może przebiegać w sposób bezobjawowy (prawdopodobnie ma to miejsce w przypadkach, gdy wirus nie wchodzi w fazę proliferacyjną), a jego detekcja jest możliwa wówczas tylko za pomocą technik molekularnych. Wirus przez długi czas bytuje w warstwie podstawnej nabłonka, a odpowiedź immunologiczna nie występuje. Kolejną postacią zakażenia jest infekcja subkliniczna – wówczas możliwa jest identyfikacja choroby za pomocą badań cytologicznych, histologicznych oraz molekularnych, jednakże makroskopowo nie obserwujemy zmian charakterystycznych dla tejże infekcji. Kiedy widoczne są wykwity egzofityczne charakterystyczne dla infekcji HPV, mówimy wówczas o jawnej postaci zakażenia (8). Klinicznie zmianami niezłośliwymi związanymi z HPV występującymi najczęściej w obrębie błony śluzowej jamy ustnej są brodawki zwykłe, brodawczaki płaskonabłonkowe, kłykciny kończyste oraz ogniskowy przerost nabłonka (choroba Hecka). Brodawki zwykłe związane są zwykle z infekcją typami 2 i 4 HPV. Są to zmiany o charakterze grudek lub guzków z punktowymi wyrostkami na nierównej powierzchni, o białawym kolorze. Brodawczaki płaskonabłonkowe są związane najczęściej z typami 6 i 11 i są to grudki lub guzki o brodawowatym, kalafiorowatym lub nitkowatym utkaniu powierzchni. Choroba Hecka dotyczy infekcji typami 13 i 32, a klinicznie manifestuje się jako liczne grudki i guzki o płaskiej lub nieregularnej powierzchni na błonie śluzowej warg, policzków oraz na bocznej i grzbietowej powierzchni języka. Kłykciny kończyste są wywoływane przede wszystkim przez HPV 6, 11, 16 oraz 18 i przyjmują postać nieuszypułowanych guzków pokrytych wypustkami (11). Infekcja HPV i jej manifestacja w jamie ustnej oraz nowotwory z nią związane występują znacząco częściej wśród mężczyzn niż wśród kobiet. Czynnikiem ryzyka jest seks oralny, zakażenie wirusem HIV, liczba partnerów seksualnych, a także wczesna inicjacja seksualna. Ryzyko transformacji nowotworowej wzrasta również z przedłużającym się czasem przebywania wirusa w komórkach (12). Infekcja wirusem HPV ma miejsce również częściej u palaczy tytoniu (13). Zmiany związane z HPV lokalizują się najczęściej w obrębie czerwieni wargowej, na błonie śluzowej warg, języka (również na wędzidełku języka), policzków, podniebienia twardego i miękkiego oraz języczka. Dodatkowymi rezerwuarami wirusa w jamie ustnej są zmienione zapalnie kieszonki dziąsłowe, nabłonek przewodowy gruczołów ślinowych, nabłonek krypt migdałków, granica jamy ustnej i gardła, tj. granica ektodermy i endodermy, podobnie jak w strefie przejściowej szyjki macicy (14). Metody leczenia niezłośliwych zmian związanych z HPV w obrębie błony śluzowej jamy ustnej obejmują krioterapię, elektrochirurgię, usunięcie chirurgiczne, laseroterapię oraz aplikację kwasu trójchlorooctowego (14). Ze względu na możliwy potencjał onkogenny wirusa oraz na ryzyko koinfekcji różnymi jego typami, oprócz usuwania zmian, należy wykonywać genotypowanie DNA (za pomocą techniki PCR) oraz objąć opieką wielospecjalistyczną w celu wykrycia ewentualnych zmian w obrębie górnych dróg oddechowych (gardło, krtań) oraz w obrębie narządów płciowych (15). Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przypadków dwóch pacjentek, u których zdiagnozowano i usunięto zmiany o etiologii HPV.

Opis przypadków

Przypadek 1

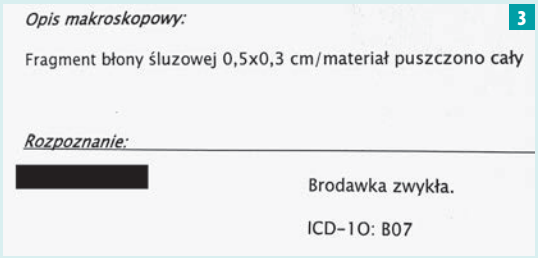
25-letnia, ogólnie zdrowa pacjentka zgłosiła się do Poradni Stomatologii Zachowawczej i Chorób



Fot. 1. Jasnoróżowa, brodawkująca zmiana o wymiarach ok. 5 mm x 3 mm w obrębie dziąsła zrogowaciałego w miejscu usuniętego zęba 36 na niezmienionym zapalnie podłożu

fot. archiwum autorów

Fot. 2. Obraz okolicy pozabiegowej 21 dni później



Fot. 3. Wynik badania histopatologicznego – przypadek nr 1

Fot. 4. Wynik badania genetycznego – przypadek nr 1

Przyzębia w Zabrzu z jasnoróżową brodawkującą zmianą o średnicy ok. 5 mm w obrębie dziąsła zrogowaciałego w miejscu usuniętego zęba 36. Pacjentka została skierowana przez lekarza ortodontę przed leczeniem nakładkowym Invisalign. W badaniu wewnątrzustnym zaobserwowano jasnoróżową brodawkującą zmianę, o wymiarach ok. 5 x 3 mm w obrębie dziąsła zrogowaciałego w miejscu usuniętego zęba 36 na niezmienionym zapalnie podłożu (fot. 1). Zmiana pojawiła się około pół roku wcześniej, była niebolesna i niekrwawiąca, początkowo sukcesywnie zwiększała swoją średnicę, a od około dwóch miesięcy jej rozmiar pozostawał stabilny. Ze względu na jej szorstką i włosowatą powierzchnię zmiana powodowała niekiedy dyskomfort w trakcie spożywania pokarmów. Higiena jamy ustnej pozostawała prawidłowa (API = 20%). W badaniu zewnątrzustnym nie stwierdzono patologii. Węzły chłonne głowy i szyi nie były wyczuwalne. Ujścia nerwu trójdzielnego były niebolesne. Nie stwierdzono zaburzeń w obrębie stawów skroniowo-żuchwowych. Zadecydowano o usunięciu zmiany okolicy d. 36 na ostro. W znieczuleniu nasiękowym Septanest 1:200 000 usunięto zmianę, a krwawiącą ranę skoagulowano za pomocą noża elektrochirurgicznego (diatermia Surtron 50D, 40 W, w trybie monopolarnej koagulacji). Usuniętą zmianę podzielono na dwie części – jedną część umieszczono w sterylnym pojemniku z 10-proc. buforowanym roztworem formaliny, a drugą w sterylnym pojemniku z roztworem 0,9% NaCl. Połowę wycinka w formalinie przekazano do badania histopatologicznego, a drugą (umieszczoną w roztworze soli fizjologicznej) – do laboratorium analitycznego w celu wykonania genotypowania z materiału. Kontrolę umówiono po siedmiu dniach od zabiegu, zalecając stosowanie płukanki z chlorheksydyną w stężeniu 0,1% do czasu kolejnej wizyty. Przebieg gojenia się był prawidłowy. Na kolejnej wizycie kontrolnej po 21 dniach od zabiegu stwierdzono całkowite wygojenie się rany pozabiegowej i skierowano pacjentkę do lekarza prowadzącego w celu dalszego leczenia (fot. 2). Wynik badania histopatologicznego brzmiał: brodawka zwykła, a genotypowanie wykazało obecność wirusa HPV typu 2 (fot. 3-4).

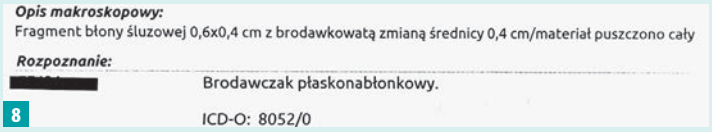
Przypadek 2

68-letnia pacjentka została skierowana do Poradni Stomatologii Zachowawczej i Chorób Przyzębia w Zabrzu przed wykonaniem nowych protez częściowych z powodu obecności zmiany w obrębie podniebienia miękkiego. W wywiadzie podawała cukrzycę, leczoną od około 15 lat za pomocą doustnych leków hipoglikemizujących (Glucophage XR, Metformax). W badaniu wewnątrzustnym zaobserwowano okrągłą, uszypułowaną, egzofityczną zmianę o średnicy około 7 mm, o brodawkującej powierzchni na granicy podniebienia miękkiego ▶

Fot. 5. Widoczna uszypułowana, egzofityczna zmiana o średnicy około 7 mm, o brodawkującej powierzchni na granicy podniebienia miękkiego i gardła po lewej stronie

Fot. 6. Stan błony śluzowej tuż po usunięciu zmiany i koagulacji powierzchni rany

Fot. 7. Stan błony śluzowej w okolicy pozabiegowej po 21-dniowym okresie gojenia się



Fot. 8. Wynik badania histopatologicznego – przypadek nr 2

Fot. 9. Wynik badania genetycznego – przypadek nr 2

i gardła po lewej stronie (fot. 5). Utrzymywała się od około roku, kilkukrotnie została podrażniona pod wpływem pokarmów, jednakże pozostawała niebolesna i niekrwawiąca. Widoczne były braki międzyzębowe w szczęce d. 13, 15, 16, 22, 24, 27 oraz braki skrzydłowe w żuchwie. Protezy osiadające górna i dolna były użytkowane od sześciu lat. Język był nieznacznie obłożony jasnym nalotem. Higiena była przeciętna (API = 40%). W badaniu zewnątrzustnym zaobserwowano bliznę na skórze policzka prawego po usunięciu znamienia skórnego około 20 lat temu. Węzły chłonne głowy i szyi nie były wyczuwalne. Ujścia nerwu trójdzielnego były niebolesne. Nie stwierdzono zaburzeń w obrębie stawów skroniowo-żuchwowych, lecz wysokość szczękowego odcinka twarzy była nieznacznie obniżona. W pierwszej kolejności przeprowadzono instruktaż higieny jamy ustnej oraz uzupełnień protetycznych, a następnie zadecydowano o usunięciu zmiany.

W tym przypadku również zastosowano technikę chirurgiczną na ostro, lecz z koagulacją rany za pomocą lasera diodowego 980 nm Smart^{M}Pro (Lasotronix, Piaseczno, Polska), za pomocą światłowodu o średnicy 320 µm, moc: 3 W, praca w trybie ciągłym (*continuous wave*). Zaktywowany światłowód prowadzono w delikatnym kontakcie z raną przez minimalny czas potrzebny do uzyskania hemostazy w krwawiących miejscach, starając się uniknąć intensywnej karbonizacji powierzchni rany (fot. 6). Podobnie jak w przypadku poprzednim, pobrany materiał podzielono na dwie części, z czego jedną przekazano do badania histopatologicznego, a drugą do analizy molekularnej w celu oceny genotypu wirusa. Pacjentce zalecono stosowanie płukanki z chlorheksydyną w stężeniu 0,1% przez okres tygodnia do czasu kontroli pozabiegowej. Zalecono również maksymalne ograniczenie użytkowania protez przez najbliższe 48 godzin, poprawę higieny oraz przetrzymywanie protez raz w tygodniu przez kilka minut w roztworze chlorheksydyny w celu odkażenia ich powierzchni. Gojenie się przebiegało bez powikłań, a na wizycie po 21 dniach stwierdzono wygojenie się rany z wytworzeniem nieznacznej blizny (fot. 7). Badanie histopatologiczne określiło pobrany wycinek jako brodawczaka płaskonabłonkowego, a ocena genotypu wskazała na HPV typ 11 (fot. 8-9).

Wnioski

Wiedza społeczeństwa w Polsce na temat infekcji wirusem HPV i jej następstw sukcesywnie się zwiększa ze względu na liczne kampanie społeczne oraz programy przesiewowe. W związku z powyższym

obserwujemy spadek zachorowań na raka szyjki macicy, jednakże przy równoczesnym wzroście zachorowań na raka jamy ustnej i gardła (16, 17). Ocenia się, iż 20-25% procent przypadków raka płaskonabłonkowego głowy i szyi jest HPV-dodatnich, przy 90-95% przypadków stanowi serotyp HPV 16 (13). Szacuje się, że w ciągu swojego życia 75% aktywnych seksualnie kobiet zaraża się wirusem HPV. W Europie i Ameryce Północnej szczytową częstość występowania odnotowuje się u młodych kobiet w wieku poniżej 25 lat, tuż po rozpoczęciu aktywności seksualnej. W badaniach włoskich Bruno i wsp. poddano ocenie współwystępowanie DNA wirusa brodawczaka w obrębie błony śluzowej nasady języka, migdałków i podniebienia miękkiego i narządów płciowych u kobiet ze stwierdzoną infekcją HPV w drogach rodnych. Grupa badana, obejmująca 87 kobiet ze stwierdzoną infekcją HPV w błonie śluzowej szyjki macicy, posiadała dodatni wynik HPV błony śluzowej jamy ustnej w 21,8% (18). W badaniach Kiwerskiej i wsp. na grupie 197 polskich kobiet z obecną lub przebytą patologią szyjki macicy (stan po leczeniu raka szyjki macicy lub stwierdzona dysplazja szyjki macicy), obejmujących również ich partnerów płci męskiej, wykazano obecność DNA HPV w drogach rodnych co najmniej jedynym z 28 wykrywanych w stosowanym teście typów wirusa u każdej z badanych kobiet. DNA wirusa stwierdzono u 114 ze 197 badanych partnerów w wymazie z napletka. Stwierdzono również DNA wirusa w wymazie z ustnej części gardła u 39 kobiet i 56 mężczyzn (17). Należy pamiętać, iż profilaktyka infekcji HPV to również profilaktyka nowotworów HPV-zależnych, a jej ważnym elementem są szczepienia. W związku z powyższym zadaniem personelu medycznego jest szerzenie świadomości dotyczącej ryzyka zakażenia HPV i zalecanie również konsultacji ginekologicznej lub urologicznej, a także laryngologicznej po stwierdzeniu zmian związanych z HPV w jamie ustnej. Ze względu na ryzyko transformacji nowotworowej w przypadku infekcji onkogennymi typami konieczne jest proponowanie pacjentom zgłaszającym się ze zmianami o charakterze HPV wykonania genotypowania DNA wirusa.

Piśmiennictwo

1. Wencel-Wawrzeńczyk A. i wsp.: *Sexual Behavior and the Awareness Level of Common Risk Factors for the Development of Cervical, Anogenital and Oropharyngeal Cancer among Women Subjected to HR HPV DNA-Testing*.„Int J Environ Res Public Health.", 2022, 4, 19 (15), 9580.
2. Warowicka A. i wsp.: *Wirusy onkogenne a nowotwory*. „Postępy Biochemii", 2020, 66 (4), 336-355.
3. Rutkowski T., Składowski K.: *Wpływ wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) na powstawanie, przebieg i skuteczność leczenia raków regionu szyi głowy*. „Współczesna Onkologia", 2009, 13, 233-240.
4. Tam S. i wsp.: *The epidemiology of oral human papillomavirus infection in healthy populations: A systematic review and meta-analysis*. „Oral Oncol", 2018, 82, 91-99.
5. Zapała J. i wsp.: *Rola keratynocytów w zachowaniu ciągłości nabłonka błony śluzowej jamy ustnej. Część I*. „Przegląd Lekarski", 2005, 62, 172-175.
6. Deo P.N., Deshmukh R.: *Pathophysiology of keratinization*. „J Oral Maxillofac Pathol", 2018, 22 (1), 86-91.
7. Aksoy P. i wsp.: *HPV entry into cells*. „Mutat Res Rev Mutat Res", 2017, 772, 13-22.
8. Skrajna A. i wsp.: *Zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego – współczesne metody diagnostyczne*. „Curr Gynecol Oncol", 2010, 8 (1), 40-46.
9. Arcimowicz P. i wsp.: *Zakażenie wirusem HPV jako czynnik nowotworzenia w rakach głowy i szyi*. „Pol Przegląd Otolaryngol", 2013, 2 (1), 11-14.
10. Wierzbicka M. i wsp.: *Transmission and clearance of human papillomavirus infection in the oral cavity and its role in oropharyngeal carcinoma – A review*. „Rev Med Virol", 2023 Jan, 33 (1), 23-37.
11. Betz S.J.: *HPV – Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review*. „Head Neck Pathol.", 2019 Mar, 13 (1), 80-90.
12. Radzki D. i wsp: *Rola brodawczaka ludzkiego w patologii jamy ustnej – przegląd piśmiennictwa*. „Dental Forum", 2018, 46, 67-74.
13. Starzyńska A. i wsp.: *HPV-pozytywny rak jamy ustnej – etiologia i czynniki ryzyka*. „Forum Medycyny Rodzinnej", 2018, 12, 3, 102-106.
14. Syrjänen S.: *Oral manifestations of human papillomavirus infections*. „Eur J Oral Sci", 2018, 126 (Suppl. 1), 49-66.
15. Nalli G. i wsp.: *Detection of Oral Human Papillomavirus (HPV) and its Clinical Importance*. „J Dent (Shiraz)", 2022 Mar, 23 (1), 51-57.
16. Wojciechowska U. i wsp.: *Cancer incidence and mortality in Poland in 2020*. „Nowotwory Journal of Oncology", 2023, 73, 3, 129-145.
17. Kiwerska K. i wsp.: *Oral-genital human papillomavirus infection in Polish couples: frequent detection of HPV 42*. „BMC Infect Dis", 2019, 19, 122.
18. Bruno M.T. i wsp.: *Oral HPV Infection in Women with HPV-Positive Cervix Is Closely Related to Oral Sex*. „Diagnostics (Basel)", 2023 Jun, 16, 13 (12), 2096.

1 NZOZ Mildent, ul. 3 Maja 63, 41-500 Chorzów
2 Katedra i Zakład Chorób Przyzębia i Błony Śluzowej Jamy Ustnej w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
3 IPLD Jakub Warakomski, ul. Artura Grottgera 10, 41-800 Zabrze
4 NZOZ Dental, ul. Rolna 18, 40-555 Katowice