

ORAL MUKOZA, LARINKS VE ÖZEFAGUSTA HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS ENFEKSİYONU

ÜNSÜN G. (*), DELİBALTA N. (**), KÜLEKÇİ M. (***)

ÖZET: Human papilloma Virus (HPV) enfeksiyonu ve bunun sonucu gelişen papillom ve kansinomlar daha çok genital organlarda görülmekte; oral mukoza, larinks ve özofagusta ender bulunmaktadır. Laboratuvarımıza gelen olguları gerek histopatolojik, gerekse immunohistokimyasal olarak inceleyerek sonuçları literatür verileri ile karşılaştırmak istedik. HPV tip 1 antikorları ile immunohistokimyasal olarak incelenen preparatlarda pozitif olgular ile kontrol gurubunu oluşturan Herpes Simplex Virus (HSV) tip 1-2 ile boyanan olgular karşılaştırıldı.

GİRİŞ

Oral mukozalarda, larinkste ve özofagusta papillomlar nadir görülür (1-2-3-4,5-6-7-8). Örneğin 1992 yılına kadar tüm dünyada yayınlanan özafagusta papillom olguları 60 tanedir (5). İnsidensin % 0.01-0.04 olduğunu söyleyen çalışmalar vardır (6). Bu üç bölgede bulunan papillom ve yassı hücreli Karsinomaların HPV ile ilişkisi çeşitli merkezlerde araştırılmıştır.

TABLO 1

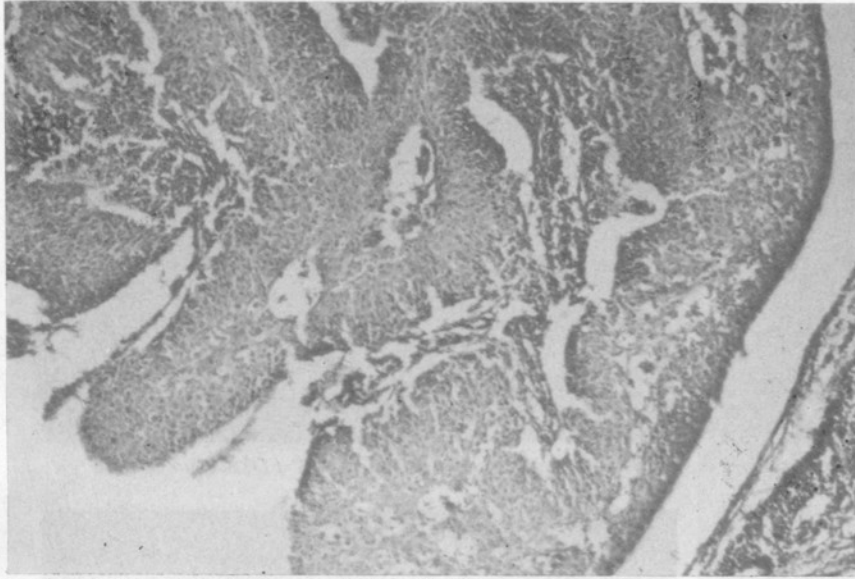
	oral mukoza	özefagus	larinks	serviks	toplam
benign	1		2	3	6
malign		2			2
toplam olgu	1	2	2	3	8
immun (+)	1	1		1	3

HPV enfeksiyonu sonucu gelişen papillomların daha çok genital organlarda yerleştiğini ve bunların genital yassı hücreli kanserlerle ilişkisinin olduğu bilinmektedir (1-2). HPV'nin E 6 ve E 7 tümör baskılayıcı genlerle birleşip on-

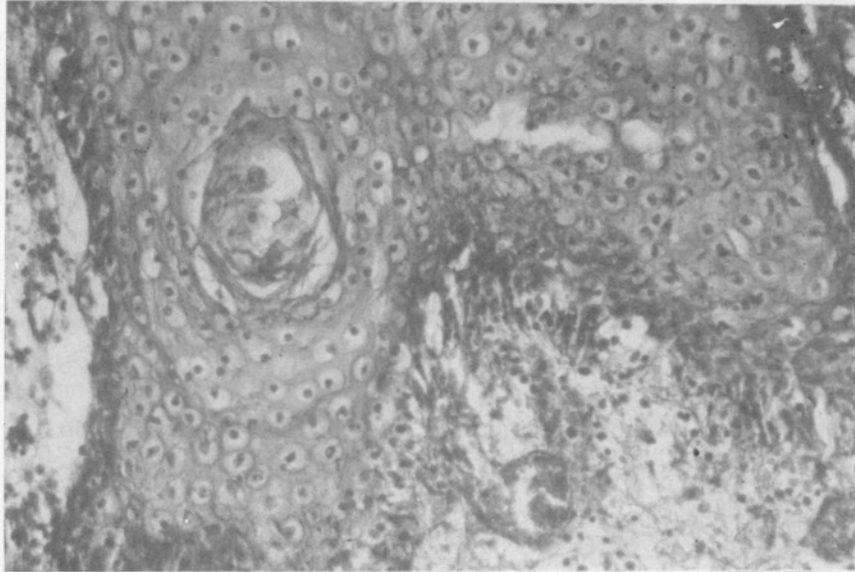
* Taksim Hastanesi Patoloji Şefi

** Taksim Hastanesi Patoloji Uzmanı

*** Taksim Hastanesi KBB Klinik Şefi



Resim 1. Dilde Condyloma acuminatum H.E. 80



Resim 2. Dilde Condyloma acuminatumda koilositoz H.E. 200x

TABLO 2

	oral mukoza	özefagus	larinks	serviks	toplam
papillomatöz L.	1				1
yassı h. ca.		2			2
erken HPV enf.			2	3	5

koprotein ürettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1-3). Bunun sonucu P 53 ve Rb tümör baskılayıcı gen fonksiyonunun kaybolduğu saptanmıştır. Kanser oluşumuna neden olan, bu baskının kaybolması sonucu tümör hücrelerinin ölme yeteneğini yitirerek sürekli çoğalmasıdır.

HPV enfeksiyonunun histolojik kriterleri vücudun diğer yerleşim yerlerinde olduğu gibi özefagusta da benzer şekil-

de belirlenmiştir. Özefagustakiler Winkler Kriterleri adını alır (6). Bu kriterler şunlardır:

- 1- Koilositoziz
- 2- Sitolojik atipi
- 3- Yassı epitelde maturasyon ve keratinizasyon bozukluğu
- 4- Genel görünüm:
 - a- Verriköz veya papiller tipte kabarıklık lezyonlar.
 - b- Dalgali fakat epitelyal sivrilikleri olan düz lezyonlar.
 - c- Pseudoepitelyomatöz proliferasyonlarla karakterize endofitik veya inverted papilloma görünümü.

MATERYEL-METOT

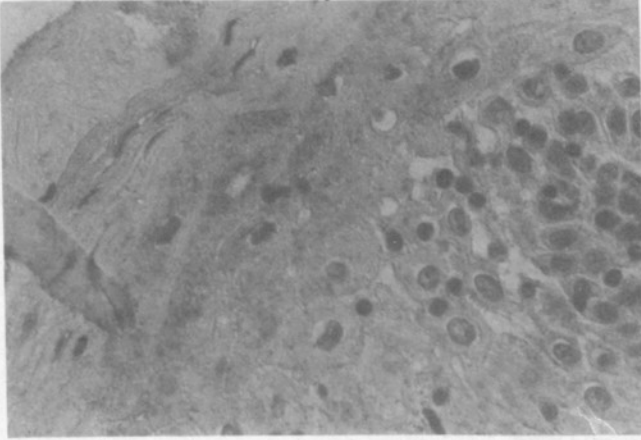
HPV enfeksiyonunun varlığı gerek immünohistokimyasal metodlarla (6-7-17-21), gerek elektronmikroskopik çalışmalarla (13-15) ve gerekse insitu hibridizasyon (4-5-7-16-18-19-20-23) ve polimeraz zincir reaksiyonları ile (3-8-14) ortaya çıkarılmaktadır. Biz de Taksim Hastanesi Patoloji Laboratuvarı olarak eldeki olanaklarla oral mukoza, larinks ve özefagustaki papillomatöz lezyonlar ve yassı hücreli karsinoma olgularında HPV enfeksiyonunu tespit etmek istedik. Bu nedenle laboratuvarımıza son 6 ay içinde gelen toplam 5 olguyu ele aldık. Bu olguları seçiş nedenimiz Winkler kriterlerine uygun olmalarıydı. (Resim 1-2). Bunlara 3 servikal lezyon kontrol amacıyla eklendi (TABLO I).

Bu olgular daha sonra HPV tip 1 antikoruna ile BioGenex kullanarak Biotin-Streptoavidin (B-SA) Süpersensitif kitlerle boyandı. Kontrol grubu olarak Herpes Simplex Virüsü (HSV) tip 1-2 antikorlarıyla aynı olgular boyandı. bu olgulardan 3 ü HPV- 1 ile (+) reaksiyon vermiştir. Bu preparatlarda hücre sitoplazması (Resim 3-4) ve bazısında intersellüler boşluk (Resim 5) boyanmış ancak hepsinde epitel altı bağ dokusunda ince kılcal damar endotellerinde de kuvvetli (+) reaksiyon görülmüştür.

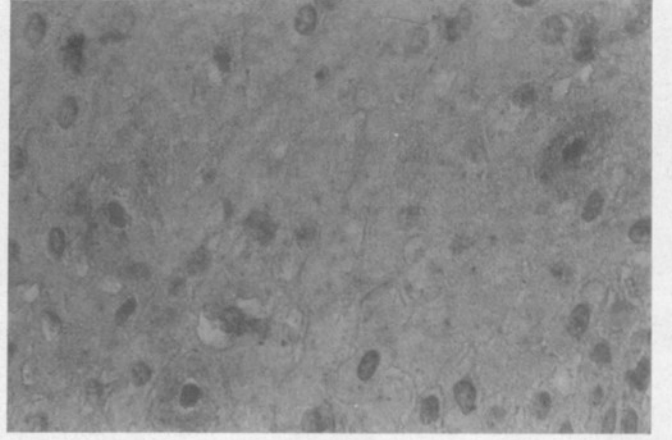
Olgularımız histopatolojik incelemede TABLO II de görüldüğü üzere değişik lezyonlardan oluşmaktadır. Benign lezyonlardan bazısında Winkler kriterlerinin sadece biri (Koilositoziz) görülürken, bazısında ise tüm kriterler izlenmektedir. Karsinom olgularında da lezyona komşu salim epiteldeki değişiklikler esas alınmıştır.

TARTIŞMA

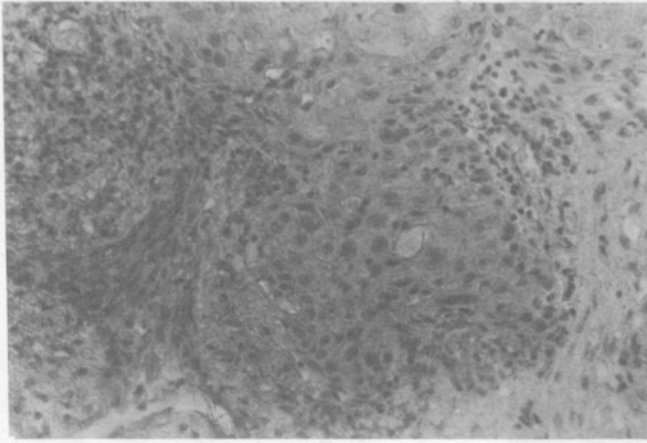
Olgularımızın 2 sinde HPV-1 (+) reaksiyon görülmüş, HSV 1-2 tüm olgularda negatif bulunmuştur. servikal gruba ait olgulardan yalnız 1 olguda (+) reaksiyon görülmüştür. Bu durumda HPV enfeksiyonuna ait histopatolojik verileri bulunan toplam 8 olgudan 3 ü, yani % 37, 5 u (+) bulunmuştur. Literatür incelendiğinde HPV enfeksiyonu düşünülen olgularda yapılan immün çalışmalarda (+) olgu yüzdesi % 31 (6), % 54, 5 (21), % 4 (17) gibi değişiklikler göstermektedir. Hatta bazı yazarlar yassı hücreli karsinom ya da papilloma



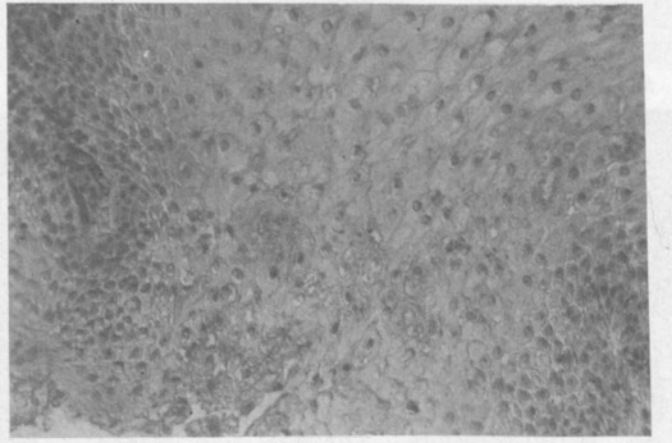
Resim 3. Özafagus Ca. çevresindeki epitelde HPV-1 (+) alanlar 200x



Resim 4. Serviksste epitel bücreslerinde HPV-1 (-) alanlar 200x



Resim 5. Dilde Condyloma'da intersellüler boşlukta HPV-1 (+) lik 80x



Resim 6. Sitoplazma yanında kapiller endotelinde HPV- 1 (+) lik 200x

etiyolojisinde HPV enfeksiyonunun önem taşımadığını ileri sürmüşlerdir (8-17-18-20). Öte yandan pek çok yayında ise Papillom ve yassı hücreli karsinom ile HPV enfeksiyonu arasındaki ilişki ve bu ilişkinin önemi vurgulanmaktadır (1-2-3-4-5-6-7-10-11-12-13-15-16-19-21-22).

İmmun çalışmalarda (+) reaksiyon, sitoplazma içinde gösterilmiştir(6), oysa ultrastrüktürel çalışmalarda virüs partiküllerinin enfekte hücre ile henüz enfekte olmamış hücre arasındaki inter sellüler boşlukta da bulunduğu gösterilmiştir (15). Bizim olgularımızda epitel hücresinin sitoplazması yanı sıra intersellüler boşlukta da (+) reaksiyon izlenmiştir. Ayrıca kapiller endotelinde de (+) reaksiyon saptanmıştır. Ancak bulduğumuz yayınlar bu konuya açıklık getirmemiştir.

Olgularımız 6 aylık bir süre içinde 5 tanedir. Bu sayının az olduğunu bilmekteyiz; ancak bu çalışmayı, daha geniş bir araştırma için ön çalışma olarak kabul etmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. STERNBERG S.S., ANTONİOLİ A.D., CARTER D. Condylomas-Human Papillomavirus Diagnostic surgical Pathology 1994; Raven Press Ltd. 2. Ed. new York, 1954-56.
2. LARSEN E.T., DUGGAN M.A., INOUE M. Absence of Human papilloma Virus DNA in oropharyngeal Spindle - cell Squamous Carcinomas. A.J.C.P. Apr. 1994; 101 (4): 514-518.
3. BRACHMAN D.G., GRAVES D., VOKES E., BECKETT M., HARAF D.

- MONTAG A., DUNPHY E., MICK R., YANDELL D., WEICHSELBAUM R. Occurrence of p53 gene deletion and human papilloma virus infection in human head and neck cancer. Cancer Res. Sep. 1 1992; 52 (17): 4832-36.
4. BARNES L., YUNIS E.J., KREBS F.J., SONMEZ-ALPAN E. Verruca vulgaris of the larynx. Arch. Pathol Lab. Med. Sep. 1991; 115 (9): 895-99
5. POLITOSKE E.J. Squamous Papilloma of the esophagus associated with the Human papillomavirus Gastroenterology 1992; 102:668-673.
6. WINKLER B., CAPO V., REUMANN W., MA. A., LA PORTA R., REILLY S. GREENP M.R., RICHART R.M., CRUM C.P. Human Papillomavirus infection of the esophagus. Cancer 985; 55: 149-155.
7. JENSEN J.L., Correl R.W. Painless verrucoid plaque on the lower lip J. Am. Dent. assoc Feb. 1989; 118 (2): 217-18
8. CHANG F., JANATUINEN E., PIKKARAINEN P., SYRJANEN K. Esophageal squamous cell papillomas. Scand. J. Gastroenterol. May 199; 26 (5): 535-43.
9. BHATIA B., JAIN V.K., BHATIA K.K., AGGARWAL N.R. Verruca-vulgaris of oral cavity. J. Indian dent. Assoc. jun-sep. 1987; 59 (6,7,8,9): 147-49.
10. PREMOLI-DE-PERCOCO G, GALINDO I., RAMIREZ J.L. PERRONE M., RIVERA H. Detection of human papillomavirus-related oral verruca vulgaris among venezuelans. J. Oral. Pathol. Med. (Denmark) Mar. 1993; 22 (3): 113-6.
11. ZEUSS MS., MILLER C.S., WHITE D.K. In situ hybridization analysis of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Jun. 1991; 71 56): 714-20.
12. GARLICK J.A., TAICHMAN L.B. Human papillomavirus infection of the oral mucosa Am. J. Dermatopathol. Aug. 1991; 13 (4): 386-95.
13. BROICH G., SASAKI T. Electronmicroscopic demonstration of HPV in oral warts. microbiologica Jan. 1990; 13 (1): 27-34.
14. WILLIAMSON A.L., JASKIESICZ K., GUNNING A. The detection of human papillomavirus in oesophageal lesions. Anticancer Res. Jan-Feb. 1991; 11 (1): 263-5.

15. BROICH G., SASAKI T. Ultrastructural demonstration of the human papilloma virus (HPV) in oral proliferative lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* Mar.-apr. 1989; 9 (2): 189-97.
16. EVERSOLE L.R., LAIPIS P.J., GREEN T.L. Human papillomavirus type 2 DNA in oral and labial verruca vulgaris *J. Cutan Pathol.* Dec. 1987; 14 (6): 319,25.
17. WELCH T.B., Barker B.F., WILLIAMS C. Peroxidase-antiperoxisidase evaluation of human oral squamous cell papillomas *Oral. surg. Oral Med. Oral Pathol.* Jun. 1986; 61 (6): 603,6.
18. FNTOLLIET C., HURLIMANN J. MONNIER P.; OLLYO J.B., LEVIF. SAVARY M. *Schweiz med. Wochenschr.* May 18 1991; 121 (20): 754-7
19. MILLIER C.S., ZEUSS M.S., WHITE D.K. In situ detection of HPV DNA in oral mucosal lesions *J. Oral pathol Med.* sep. 1991; 20 58): 403-8.
20. LOKE S.L., MA L., WONG. M., SRIVASTAVA G., LO I., BIRD C.C. Human papillomavirus in oesophageal squamous cell carcinoma *J. Clin. Pathol.* Nov. 1990; 43 (11):909-12.
21. ADLER-STORTHZ K., NEWLAND J.R., TESSIN B.A., YEUDAL W.A., SHILLITOE E.J. Identification of human papillomavirus types in oral verruca vulgaris *J. Oral. Pathol Apr.* 1986, 15 (4):230-3.
22. STERNBERG S.S., ANTONIOLI A.D., CARTER D. *Squamous papilloma of esophagus diagnostic Surgical Pathology* 1994. Raven Press Ltd. New york 2. Ed. 1266.
23. HUKKANEN I.V., AUVINEN E., SALIMI T., VIRTANEN M., KUJARI H.P. A comparison of human papillomvirus detection rates by dot blot assay from smear and biopsy specimens with regard to human papillomavirus type and histologic diagnosis. *A.J.C.P.* June 1994; 101 (6): 694-7.