

Relatie humane papillomavirus en afwijkingen van het mondslijmvlies

Samenvatting. De laatste jaren bestaat er een toegenomen belangstelling voor de rol die virussen in het algemeen – en het humane papillomavirus (HPV) in het bijzonder – zouden kunnen spelen bij het ontstaan van afwijkingen van het mondslijmvlies. Niet alle typen HPV spelen een even grote rol. Er moet onderscheid worden gemaakt tussen het hoog-risico type HPV-16 dat voornamelijk in maligne slijmvliesafwijkingen wordt aangetroffen en de laag-risico typen HPV-2,6,11,13 en 32 die voornamelijk in benigne afwijkingen worden gevonden.

NAUTA JM, BURGER MPM, KREMER JFP, NIKKELS PGJ. Relatie humane papillomavirus en afwijkingen van het mondslijmvlies. Ned Tijdschr Tandheelkd 1992; 99: 464-6.

J.M. Nauta, kaakchirurg¹
M.P.M. Burger, gynaecoloog²
J.F.P. Kremer, tandarts¹
P.G.J. Nikkels, patholoog³

Uit de ¹kliniek voor Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde, de ²kliniek voor Obstetrie en Gynaecologie en de ³afdeling Pathologie van het Academisch Ziekenhuis te Groningen.

Trefwoorden: **Pathologie** – Humane papillomavirus

Datum van acceptatie: 5 december 1991.

Adres: J.M. Nauta, postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

1 Inleiding

De laatste jaren is de belangstelling toegenomen voor de rol die virussen spelen in de etiologie van maligne slijmvliesafwijkingen. Gynaeco-oncologisch onderzoek richt zich al geruime tijd op de rol die virussen in het algemeen en het humane papillomavirus (HPV) in het bijzonder zouden kunnen spelen bij het ontstaan van maligne slijmvliesafwijkingen.¹

Het doel van dit artikel is om een overzicht te geven van de meest recente literatuur over het humane papillomavirus en het voorkomen ervan in zowel benigne als maligne afwijkingen van het mondslijmvlies.

2 Het humane papillomavirus (HPV)

2.1 Algemene beschrijving

Het humane papillomavirus (HPV) behoort tot de groep van de papovavirussen. Papillomavirussen (PV) zijn kleine DNA-virussen en hebben een doorsnede van ongeveer 50 nanometer. Ze bevatten een circulair dubbelstrengs DNA.

Tot op heden zijn er meer dan 60 HPV-typen bekend.⁴ Typering geschiedt met behulp van moleculair-biologische technieken; volgens internationale afspraak wordt gesproken van een nieuw type HPV als de basenvolgorde van het DNA van het virus voor meer dan 50% verschilt van de reeds bekende typen.^{2,3}

Het papillomavirus is voor zijn replicatie afhankelijk van de uitrijping van de epitheelcel. In afwijkingen zal men daarom het virus veelal aantreffen in de buitenste cellagen van het epitheel. Door deze afhankelijkheid van de epitheeluitrijping bestaat er geen geschikt *in vitro*-kweekstelsel.³

De wijze van HPV-transmissie in de mondholte is nog onbekend. Immunosu-

pressie lijkt een predisponerende factor te zijn.^{5,6} Daarnaast lijken kleine verwondingen en irritaties van de huid of de mucosa een porte d'entrée voor het papillomavirus te zijn.

2.2 Methoden om HPV aan te tonen

Er bestaan verschillende methoden om het HPV aan te tonen.

Lichtmicroscopie. Papillomavirussen veroorzaken een epitheliale of fibro-epitheliale proliferatie die wordt gekarakteriseerd door: 1. hyperplasie of verbreding (acanthose) van het epitheel en verlenging van de retelijsten, 2. verhoorningsstoornissen (parakeratose, hyperkeratose, dyskeratose) en 3. koilocytose (heldere, 'opgeblazen' cellen) in de oppervlakkige lagen van het epitheel.

Elektronenmicroscopie. Bij elektronenmicroscopisch onderzoek blijken HPV-deeltjes een karakteristiek uiterlijk te hebben. Ze hebben een relatief constante grootte van 45-55 nm in diameter. Het HPV wordt voornamelijk aangetroffen in oppervlakkige dyskeratotische cellen. Koilocyten blijken ook het virus in hun kernen te bevatten. Met de elektronenmicroscopie kunnen in morfologisch normale cellen HPV-deeltjes worden aangetoond. Dit doet vermoeden dat het HPV in een latente vorm in epitheel aanwezig kan zijn zonder dat sprake is van cellulair veranderingen die passen bij een virale infectie.¹

Immunohistochemie. Een breed reagerend antiserum tegen runderpapillomavirus (RPV)-eiwitten kan worden gebruikt voor het aantonen van HPV-infecties; eiwitten gecodeerd door RPV en HPV hebben dus (enkele) antigenen gemeen. HPV is met RPV-antiserum alleen aantoonbaar als het epitheel uitrijpt. Een negatieve reactie (vooral bij dysplasie en carcinoom) wil

niet zeggen dat er geen HPV in de cel aanwezig is.

DNA-hybridisatie. De DNA-hybridisatietechniek maakt het mogelijk om onderscheid te maken tussen de verschillende typen van het HPV. Bij de DNA-hybridisatie van het HPV wordt gebruik gemaakt van de chemische eigenschappen van het DNA. DNA bestaat uit twee complementaire strengen die door verhitting of behandeling met loog kunnen worden gescheiden. Onder bepaalde omstandigheden kunnen zij opnieuw tot één stuk dubbelstrengs DNA hybridiseren. Van deze eigenschap wordt gebruik gemaakt voor de detectie van het HPV in cellen en weefsel. Aangezien alle HPV-typen verschillen in hun DNA-basenvolgorde wordt de hybridisatietechniek uitgevoerd met HPV-type-specifieke 'probes'. Deze probes zijn stukjes enkelstrengs HPV-DNA of RNA die specifiek reageren met het DNA of RNA van een bepaald HPV-type. Het meest gebruikelijk is echter de DNA-DNA hybridisatie. De probes zijn gemerkt met een 'kleurlabel' of een 'radioactief label' en vormen zo een specifiek detectiemiddel voor HPV-DNA en/of RNA. Door de hoge gevoeligheid van deze detectiemethode mag worden verwacht dat deze hybridisatietechniek ook in de toekomst in toenemende mate van belang zal zijn voor de diagnostiek in HPV.^{2,3,7}

Polymerase-kettingreactie (PCR). De polymerase-kettingreactie is een recent ontwikkelde methode om nucleïnezuur te detecteren. De PCR berust op de *in vitro*-vermeerdering van kleine stukjes type specifiek HPV-DNA. De gevoeligheid van de polymerase-kettingreactie is groot; in principe is het zelfs mogelijk om één viraal DNA-molecuul op te sporen. De specificiteit is eveneens uitstekend, op voorwaarde dat wordt gecontroleerd dat HPV type-specifiek DNA is vermeerderd. De praktische toepasbaarheid van de polymerase-

kettingreactie voor diagnostische doeleinden wordt momenteel getest.⁸

3 HPV in mondslijmvliesafwijkingen

Het humane papillomavirus (HPV) bestaat uit een heterogene groep typen virussen waarvan bekend is dat deze een verscheidenheid aan afwijkingen van de huid en de slijmvliezen van de luchtwegen, gastro-intestinale en anogenitale gebied en mondholte kunnen veroorzaken.²⁻⁴ Tot nu toe zijn de HPV-typen 1, 2, 4, 6, 7, 11, 13, 16, 18, 32 en 57 aangetoond in laesies in de mondholte. De enige twee typen HPV die uitsluitend in de mondholte zijn aangetroffen zijn de typen HPV-13 en HPV-32. De overige typen kunnen ook worden aangetroffen in afwijkingen met een andere lokalisatie.⁴

3.1 Focale epitheliale hyperplasie

Focale epitheliale hyperplasie (FEH), ook bekend als de ziekte van Heck, is een zeldzame, benigne familiale afwijking zonder voorkeur voor geslacht. FEH wordt gekenmerkt door het voorkomen van multipole, zacht aanvoelende, circumscripate, verhevenheden van de orale mucosa. FEH komt vooral voor bij Amerikaanse indianen en eskimo's op Groenland. Op andere plaatsen in de wereld is het een zelden voorkomende afwijking. HPV-1, 6, 13, en 32 werd in FEH aangetoond.⁹⁻¹¹ Vooral de twee laatstgenoemde typen kunnen veelvuldig in FEH worden aangetroffen.

3.2 Condyloma acuminatum

Condyloma acuminatum is een goedaardige papillomateuze proliferatie van epithelcellen. Histologisch is er acanthose met verdikte, langgerekte retelijsten, het epitheel vertoont parakeratose. Soms is er sprake van kerndegeneratie zoals bij FEH en kan er koilocytose van de cellen optreden. Er zijn met behulp van de elektronenmicroscopie intranucleaire virale insluitsels van 45-52 nm in diameter aangetoond. Papillomavirus-antigenen zijn aangetoond in orale condylomen met behulp van antiserum tegen HPV en HPV.^{2-5, 7, 12} Door middel van de hybridisatietechniek konden de typen HPV-2, 6, 11 en 16 worden aangetoond.

3.3 Verruca vulgaris

Orale verrucae vulgares zijn gesteelde, goed begrensde, exophytisch groeiende papillomateuze laesies met opvallende hyperkeratinisatie en verlengde retelijsten die bij de rand van de laesie naar binnen buigen.

De virale oorsprong van orale en labiale verrucae vulgares kan bevestigd worden door middel van een positieve reactie met HPV-antiserum. HPV-2 blijkt hier veel voor te komen.^{4, 13}

3.4 Papilloom

Orale papillomen treden veelal op tussen 20- en 50-jarige leeftijd; 10% komt echter voor onder de tienjarige leeftijd. Meestal worden ze op het palatum molle aangetroffen. Papillomen zijn vaak solitaire en kleine (< 1cm), spitse, exophytische laesies. Ze vertonen veelal hyperkeratose en een chronisch ontstekingsinfiltraat. Een relatie met de HPV-typen 2, 6, 11 en 32 is aangetoond.^{2, 14}

3.5 Leukoplakie

Leukoplakie wordt door de World Health Organisation (WHO) gedefinieerd als: 'a white spot on the oral mucosa that cannot be scraped off and that cannot be classified as any other diagnosable disease'.¹⁵ Histologisch is leukoplakie een heterogene groep; de veranderingen lopen uiteen van eenvoudige orthokeratose tot ernstige dysplasie. Leukoplakie is een premaligne afwijking. Enkele jaren geleden werd een type leukoplakie beschreven dat histologisch werd gekenmerkt door kernveranderingen (intranucleaire filamenten, elektronen dichte deeltjes) en 'opgeblazen' cellen (koilocyten).² Deze afwijkingen deden een virale relatie vermoeden. HPV-2, 6, 11 en 16 zijn in deze leukoplakieën gevonden.^{2, 7, 16} In 'hairy' leukoplakieën, aangetroffen bij jonge mannelijke homoseksuelen, van wie een aantal AIDS ontwikkelde, werd eveneens HPV-antigeen aangetoond.²

3.6 HPV in relatie tot AIDS

Blootstelling aan het Human Immunodeficiency Virus (HIV) en de daaruit volgende immunosuppressie kan er toe leiden dat de gastheer gevoeliger is voor infectie of herinfectie met ongebruikelijke HPV-typen op atypische plaatsen.^{5, 6} Zo werden HPV-7 en

HPV-18 aangetoond in laesies in de lip, terwijl dit laatstgenoemde type HPV anders alleen in cervixcarcinomen wordt aangetroffen. Bij HIV-seropositieve personen werd HPV-32 in orale laesies aangetoond.⁵ Naast het ongebruikelijke HPV-7 in een orale laesie werd een ander niet eerder gekarakteriseerd HPV-type gevonden.⁶

3.7 Plaveiselcelcarcinoom

In 1983 werden voor het eerst de veranderingen beschreven in plaveiselcelcarcinomen van het mondslijmvlies die identiek waren aan die van carcinomen in de cervix en haar voorstadia.¹⁷ Omdat een relatie tussen het voorkomen van carcinomen in de cervix en het HPV was aangetoond, werd in dit onderzoek in 40 biopsieën uit plaveiselcelcarcinomen van het mondslijmvlies gezocht naar een soortgelijke relatie. Zowel lichtmicroscopisch als immunologisch werden aanwijzingen gevonden voor de aanwezigheid van het HPV in deze plaveiselcelcarcinomen van het mondslijmvlies. Naar aanleiding van deze resultaten ontstond belangstelling naar de rol die het HPV zou kunnen spelen bij het ontstaan van maligne afwijkingen van het mondslijmvlies. De aanwezigheid van het HPV in deze afwijkingen is inmiddels in meerdere onderzoeken aangetoond.^{7, 16, 18, 19}

Met behulp van HPV-antilichamen werd HPV aangetoond in oppervlakkige keratocyten van orale papillomen en leukoplakieën. Deze bevinding steunt de hypothese dat virussen op één of andere manier een rol spelen in de etiologie van verscheidene epitheliale laesies in de mond. Zo blijkt dat de ontwikkeling van het verrucaeus carcinoom van het mondslijmvlies in relatie staat met een vooraf plaatsgevonden infectie met een virus.²⁰

Onderzoek heeft aangetoond dat de typen HPV-5, 8, 16, 18, 31, 33, en 35 kunnen voorkomen in maligne epitheliale afwijkingen van het mondslijmvlies. Van de gevonden typen blijkt HPV-16 het vaakst te kunnen worden aangetroffen.

Er moet een onderscheid worden gemaakt in mogelijk laag-risico HPV-typen (type 2, 6, 11, 13 en 32), die overwegend in benigne mondslijmvlies afwijkingen worden

Summary

HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND LESIONS OF THE ORAL MUCOSA

Key words: Pathology – Human papillomavirus

Recently there has been an increased interest in the possible role that viruses and especially the Human Papilloma Virus (HPV) could play in the etiology of lesions of the oral mucosa. A distinction has to be made between the so-called low-risk types of the virus (HPV-2, 6, 11, 13 and 32), which can be found in benign oral mucosal lesions, and the high-risk type (HPV-16), which predominantly is found in malignant oral mucosal lesions.

aangetroffen en het hoog-risico type (typen 16), dat in vooral maligne slijmvliesafwijkingen van de mondholte voorkomt.

4 Discussie en conclusie

Het is moeilijk de rol van het papillomavirus bij de inductie van benigne en maligne van afwijkingen van de slijmvliezen te definiëren. Is de specifieke interactie van het papillomavirus DNA met de gastheer cel een eerste vereiste voor verandering, of speelt het virus alleen de rol van predisponerende factor door interactie mogelijk te maken tussen carcinogene factoren en snel delende cellen, of is er slechts sprake van een secundair fenomeen. Analooq aan de relatie aangetroffen in cervixslijmvliezen bestaat er een relatie tussen HPV en het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen van het mondslijmvlies. Wel duidelijk is dat onderscheid moet worden gemaakt tussen het hoog-risico HPV-type 16 en de laag-risico HPV-typen 2, 6, 11, 13 en 32.

Op grond van de gegevens uit de literatuur kan worden geconcludeerd dat het humane papillomavirus een rol speelt bij het ontstaan van benigne veranderingen van het mondslijmvlies. Naast de bekende etiologische factoren zoals het overmatig gebruik van alcohol en tabak speelt het HPV mogelijk ook een rol bij het ontstaan van het plaveiselcelcarcinoom van het mondslijmvlies.

Literatuur

- ¹SYRJÄNEN KJ. Human papillomavirus (HPV) infections of the female genital tract and their association with intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Pathol Ann* 1986; 21: 53-89.
- ²SCULLY C, PRIME S, MAITLAND N. Papillomaviruses: Their possible role in oral disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 166-74.
- ³BURGER MPM, MELCHERS W, HOLLEMA H, QUINT WGV. Papillomavirus infecties van de cervix uteri. In: Bleker OP, Haberland BOW, eds. Sexueel overdraagbare aandoeningen in de gynaecologie. Bussum: Medicom Europe BV, 1990; 54-67.
- ⁴DE VILLIERS EM. Heterogeneity of the human papilloma virus group. *J Virol* 1989; 63: 4898-903.
- ⁵GREENSPAN D, DE VILLIERS EM, GREENSPAN JS, DE SOUZA YG, ZUR HAUSEN H. Unusual HPV types in oral warts in association with HPV infection. *J Oral Pathol* 1988; 17: 482-7.
- ⁶SYRJÄNEN S, VON KROGH G, KELLOKOSKI J, SYRJÄNEN K. Two different human papillomavirus (HPV) types associated with oral mucosal lesions in an HIV-seropositive man. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 366-70.
- ⁷SYRJÄNEN SM, SYRJÄNEN KJ, LAMBERG MA. Detection of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions using in situ DNA hybridization on paraffin sections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 660-7.
- ⁸TER SCHEGGET J, GEELEN JLMCh. Nieuwe detectiemethoden in de virus-diagnostiek. *SOA-bulletin* 1990; 11: 9-15.
- ⁹PETZOLDT D, PFISTER H. HPV 1 DNA in lesions of focal epithelial hyperplasia Heck. *Arch Dermatol Res* 1980; 268: 313-4.
- ¹⁰GARLICK JA, CALDERON S, BUCHNER A, MITRANI-ROSENBAUM S. Detection of human papillomavirus (HPV) DNA in focal epithelial hyperplasia. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 172-7.
- ¹¹SHAH KV. Papillomavirus infection of the respiratory tract, the conjunctiva, and the oral cavity. In: Pfister H, ed. *Papillomaviruses and human cancer*. CRC Press, Boca Raton, Florida 1990: 74-90.
- ¹²EVERSOLE LR, LAIPIS PJ, MERRELL P, CHOI E. Demonstration of human papillomavirus DNA in oral condyloma acuminatum. *J Oral Pathol* 1987; 16: 266-72.
- ¹³PRAETORIUS-CLAUSEN F. Rare oral viral disorders (molluscum contagiosum, localized keratoacanthoma, verrucae, condyloma acuminatum, and focal epithelial hyperplasia). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 34: 604-18.
- ¹⁴SYRJÄNEN K, HAPPONEN RP, SYRJÄNEN S, CALONIUS B. Human papillomavirus (HPV) antigens and local immunologic reactivity in oral squamous cell tumors and hyperplasia. *Scand J Dent Res* 1984; 92: 358-70.
- ¹⁵WHO COLLABORATION CENTRE FOR ORAL PRECANCEROUS LESIONS. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 46: 518-39.
- ¹⁶LONING T, IKENBERG H, BECKER J, et al. Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 417-20.
- ¹⁷SYRJÄNEN KJ, PYRHONEN S, SYRJÄNEN SM, LAMBERG MA. Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous lesions. *Br J Oral Surg* 198; 21: 147-53.
- ¹⁸SYRJÄNEN SM, SYRJÄNEN KJ, HAPPONEN RP. Human papillomavirus (HPV) DNA sequence in oral precancerous lesions and squamous cell carcinoma demonstrated by in situ hybridization. *J Oral Pathol* 1988; 17: 273-8.
- ¹⁹LIND PO, SYRJÄNEN S, SYRJÄNEN K, et al. Local immunoreactivity and human papillomavirus (HPV) in oral pre- cancer and cancer lesions. *Scand J Dent Res* 1986; 94: 419-26.
- ²⁰EISENBERG E, ROSENBERG B, KRITCHKOFF. Verrucous carcinoma: A possible viral pathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59: 52-7.

Voorjaarsvergadering Nederlandsch Tandheelkundig Genootschap d.d. 26 maart 1992

De voorjaarsvergadering van het Nederlandsch Tandheelkundig Genootschap werd geheel verzorgd door een zestal buitengewone (niet-tandarts) leden. Door sluiting en inkrimping van de tandheelkundige faculteiten zijn nog slechts drie van hen werkzaam in de tandheelkunde: Prof. Dr. J.M. ten Cate (Amsterdam), Prof. Dr. F. Bosman (Utrecht) en Prof. Dr. J.J. ten Bosch (Groningen).

De voordracht van Ten Cate is reeds in juni in het themanummer over Cariës in dit tijdschrift verschenen. De tekst van de overige lezingen zullen in opeenvolgende afleveringen worden gepubliceerd.

Bosman houdt zich bezig met een fundamenteel probleem in de tandheelkunde, nl. het kauwen. Hij beschrijft een methode om de effectiviteit van het kauwen objectief en reproduceerbaar te meten.

Ten Bosch behandelt de optische verschijnselen die optreden als het licht op tandglazuur valt. Zowel bij de kleurbepaling als bij de visuele diagnostiek is kennis van 'de gang van het licht' van groot belang.

Van de andere drie auteurs werkt Prof. Dr. H.J.H. Huis in 't Veld bij TNO-Voeding te Zeist en is part-time verbonden aan de faculteit Diergeneeskunde van de rijksuniversiteit te Utrecht. Prof. Dr. E.J. 's Gravenmade is verbonden aan de afdeling Neurologie van het Academisch Ziekenhuis in Groningen. Ten slotte is Prof. Dr. F.C.M. Driessens werkzaam als hoogleraar in Duitsland, gasthoogleraar in Spanje en adviseur van de werkgroep biomaterialen van de rijksuniversiteit Limburg te Maastricht.

Huis in 't Veld schetst de schadelijke (cariës en zure melk) en de heilzame werking (probiotica en conservering) van melkzuurbacteriën in het maag-darmstelsel en de voedingsindustrie.

In zijn bijdrage beschrijft 's Gravenmade het werkingsmechanisme van de kernspinresonantie en de toepassing ervan bij beeldvorming (MRI) en spectroscopie (MRS). Beide technieken geven een beter inzicht in het beloop en het effect van therapieën bij multipole sclerose.

Ten slotte gaat de bijdrage van Driessens over de rol van magnesium bij het optreden van osteoporose. De fysisch-chemisch achtergrond van het ontkalkingsproces wordt gegeven en op grond daarvan de hypothese ontwikkeld dat osteoporose veroorzaakt zou kunnen worden door een magnesiumtekort.

A. Groeneveld, 1ste secretaris NTG