

# Oralni humani papilloma virus (HPV) u osobe inficirane HIV-om - prikaz slučaja

Ana Cekić-Arambašin<sup>1</sup>  
Peter Reichart<sup>2</sup>  
Andrea Schmidt-Westhausen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Stomatološki fakultet  
Sveučilišta u Zagrebu, Zavod  
za oralnu medicinu  
Gundulićeva 5  
10000 Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Charite,  
Medizinische Fakultät der  
Humboldt-Universität zu  
Berlin, Zentrum für  
Zahnmedizin, Abteilung für  
Oralchirurgie und zahnärztliche  
Röntgentechnologie, Föhrer  
Strasse 15, Berlin, Njemačka

## Sažetak

*Autori prikazuju slučaj pacijenta s HIV infekcijom i oralnim papilomatoznim lezijama koje upozoravaju na HPV infekciju. Dijagnostičke su procedure uključivale oralnu kliničku dijagnozu, patohistologiju i imunohistokemiju oralne lezije (ustanovljavanje HPV-a), ustanovljavanje imunostatusa pacijenta i ocjenu sustavskih bolesti koje su povezane s HIV infekcijom. Rezultati su pokazali da je pacijent anti-HIV pozitivan i asimptomatičan za bolesti koje su vezane za HIV. Budući da je pacijent homoseksualac, spada u skupinu visokoga rizika za HIV infekcije. Pacijentove stanice CD4+(1000/μl) nisu smanjene. Oralna je dijagnoza upućivala na multiple papillome mandibularne vestibularne sluznice (mandibular vestibular mucosae), patohistologiju papilarne hiperplazije i kroničnu upalu, a imunohistokemijski je potvrđena HPV infekcija s HPV-om tipa 6,11 i 18.*

*Zaključeno je da bi dijagnostička procedura oralnih papilomatoznih lezija koje su u svezi s HIV-om trebala uvijek uključivati prikaz vrsta HPV-a, od kojih su neke svojstvene za lezije vezane za HPV u HIV infekcijama.*

*Ključne riječi: oralna sluznica, humani papilloma virus, HIV infekcija*

Acta Stomatol Croat  
1999; 101—105

STRUČNI RAD  
Priljeno: 5. studenoga 1998.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ana Cekić-  
-Arambašin  
Zavod za oralnu medicinu  
Stomatološki fakultet  
Gundulićeva 5  
10000 Zagreb

## Uvod

Infekcija kože i sluznice s humanim papilloma virusom (HPV) povezana je s imunološkom deficijencijom. Opaženo je da se oralne HPV infekcije, koje su neuobičajene za odrasle imunosuprimirane (imunokompetentne) osobe, često javljaju u svezi s

HIV bolešću (1-3). Različite kliničke varijante HPV infekcije, npr. verruca vulgaris (4,5), condyloma acuminatum (6) i fokalna epitelijalna hiperplazija (7,8), nastaju u usnoj šupljini imunodeficientnih osoba. Lezije u svezi s HPV-om opažene su u prijašnjim studijama u pacijenata inficiranih HIV-om (9) te su uključene u klasifikacije oralnih lezija veza-

nih za HIV infekciju (10 -12). Prema Volteru i sur. (6) multiple lezije javljaju se u usnoj šupljini u osoba inficiranih HIV-om te 77 vrsta HPV-a mogu napasti mukozna tkiva, uključujući i oralnu sluznicu. Oralna HPV infekcija vjerojatno djeluje kao ko-čimbenik ili pratitelj imunodeficijencije izazvane HIV-om. Imunodeficijencija u HIV bolesti omogućuje perzistenciju virusa HPV, ali i obrnuto, HPV utječe na stanje lokalne imunosti inducirajući lokalnu imunodeficijenciju (13).

HPV je poznat kao spolno prenosiv agens koji se češće nalazi u ano-genitalnom području homoseksualaca (14). U žena su poznate HPV lezije cerviksa uterusa već od prije. Te se lezije češće javljaju u spolno promiskuitetnih osoba. Sada se ponovno aktualiziraju zbog HIV infekcija i imunosupresije (13).

Postojanje HPV-a u ano-genitalnim i moguće u oralnim lezijama upozorava na imunodeficijenciju i na moguću ulogu u malignoj transformaciji (15, 16). Flaitz i sur. (17) rabili su metodu *in situ* hibridizacije kako bi potvrdili vezu između rizika oralnoga karcinoma i virusa ko-čimbenika HPV-a u HIV inficiranih osoba. Nije isključena i moguća uloga HPV-a 6 i 33, koja je prikazana reakcijom polimerase chain (PCR) i *in situ* hibridizacijom kod oralnoga Kaposi sarkoma (15). Oralne su lezije zbog HPV-om infekcije najčešće uzrokovane HPV 6, 18, 33 i 35 (18). Kod oralne vlasaste leukoplakije, Cottrade i sur. (19) našli su HPV tip 6 i 33.

Oralne lezije zbog HPV infekcije mogu upućivati na progresiju HIV bolesti (20). Očekivati je da se u stomatološkoj praksi susretne s oralnim lezijama uzrokovanim HPV virusima u pacijenata s HIV infekcijama. Svrha ovoga prikaza slučaja oralne HPV infekcije u pacijenta s HIV infekcijom bio je upozoriti na različitost kliničkih manifestacija i potrebnih dijagnostičkih procedura.

### Prikaz slučaja

Muškarac u dobi od 37 godina upućen je na Universitätsklinikum Charite, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Zentrum für Zahnmedizin, Abteilung für Oralchirurgie und zahnärztliche Röntgenologie zbog patoloških promjena oralne sluznice u dolje lijevo, labijalno i vestibularno. Pacijent je imao multiple papilomatozne lezije oralne sluznice (Slika 1). Kada je primljen, pacijent je



Slika 1. Multiple papilomatozne lezije smještene u vestibulumu i labijalno, mandibularno.

Figure 1. Multiple papillomatous lesions located in the left mandibular labial vestibulum.

već sedam dana znao da je HIV pozitivan te nije imao nikakvih sustavskih simptoma koji bi se mogli povezati s HIV bolešću. Kao homoseksualac pacijent je pripadao skupini visokoga rizika za HIV infekcije. Imunostatus pacijenta pokazivao je CD4 + broj stanica 1000 CD4+/ $\mu$ l. Klinička je dijagnoza bila: papillomata multiplica mucosae oris. Uzeta su dva uzorka biopsije lezija radi patohistološke i imunohistokemijske raščlambe.

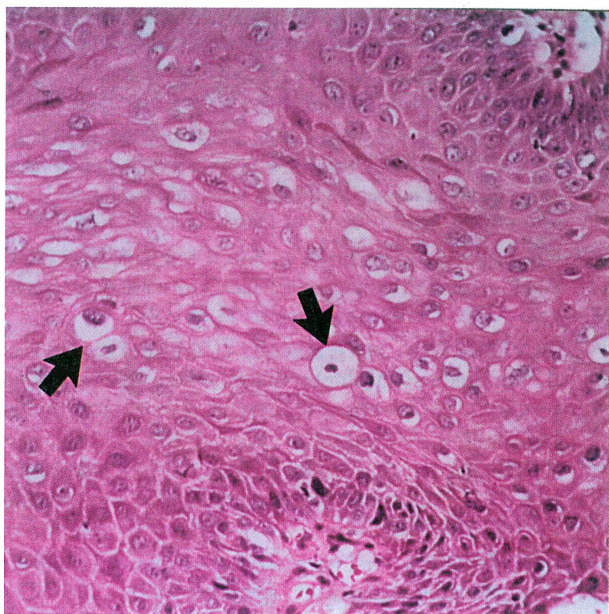
### Patohistološki nalaz

Jedan uzorak pokazao je pločasti epitel, cistično proširene žlijezde slinovnice, fibrozno tkivo i slabu izraženu kroničnu upalu. Drugi je uzorak pokazao akantozni pločasti epitel s pojačanom parakeratozom, uz neke varijacije u obliku i veličini epitelnih stanica. Neke su epitelne stanice bile upadljivo velike, blijedo obojene i predstavljale su koilocitotične stanice (Slika 2) svojstvene za virusnu infekciju epitela. Subepitelno je nađena slaba kronična najčešće limfocitna infiltracija.

### Imunohistokemijski nalaz

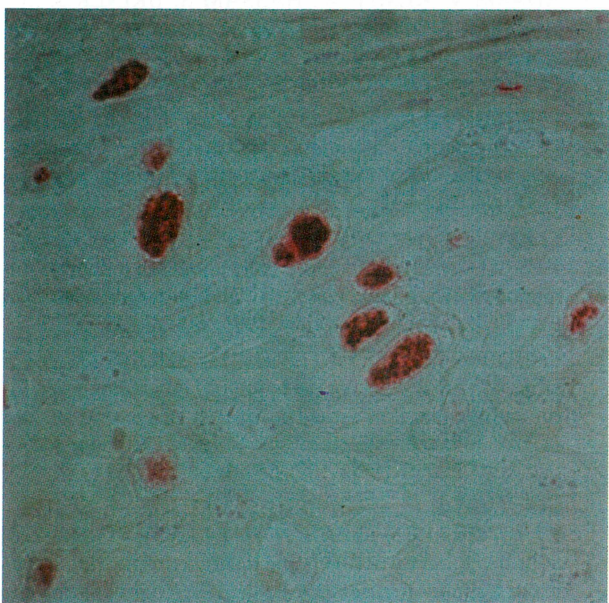
Protiv HPV-a (šifra BO580, DAKO) uporabljeno je poliklonalno antitijelo. Za HPV je bila očita podspecifikacija HPV-a 6, 11, 18 (NCL-HPV-4C4,





Slika 2. Patohistološki je opažen akantotički oralni epitel s parakeratozom i koilocitozom (strijelice) (H & E x 150)

Figure 2. Histopathologically, an acanthotic oral epithelium with parakeratosis and koilocytosis (arrows) was seen (H & E x 150).



Slika 3. Imunohistokemijski prikaz HPV tipova 6, 11 i 18 u površinskom epitelu lezijsnoga tkiva (APAAP x 250).

Figure 3. Immunohistochemical demonstration of HPV types 6, 11, 18 in superficial epithelium of lesional tissue (APAAP x 250).

MEDAC). Umjereni broj epitelnih jezgri obojen je pozitivno (Slika 3). Taj je nalaz odgovarao pozitivnoj kontroli. EBV (CS 1-4) i CMV nisu mogli biti prikazani. Dijagnosticirana je multipla papilomatозна hiperplazija vestibularne mukoze dolje.

### Rasprava

Humani papilloma virus stvara lezije kao što su verruca vulgaris, condyloma accuminatum i fokalnu epitelnu hiperplaziju koja se javlja u svezi s HIV infekcijom koja utječe na ano-genitalnu i oralnu sluznicu. Prosječna prevalencija oralnih HPV lezija među 989 HIV seropozitivnih pacijenata iznosila je u nekoliko studija 0,2% u rasponu od 0 do 5,3% (21). Lamster i sur. (22) našli su lezije vezane za HPV samo među korisnicima intravenoznih lijekova (IDU). Schmidt-Westhausen i sur. (23) i Shiboski (24) nisu našli oralne bradavice u žena koje su HIV pozitivne. Prevalencija oralnih HPV lezija među osobama inficiranih HIV-om čini se niskom i možda nije drugačija od osoba koje nisu inficirane HIV-om (21). U imunosuprimiranim osobama, oralne lezije u vezi s HPV-om vrlo često otkrivaju HPV tipove 6, 11, 16 odnosno 18. Fokalna epitelna hiperplazija okarakterizirana je tipovima 13, 18 i 32. No i HPV tip 7 otkriven je u HPV lezijama u pacijenata inficiranih HIV-om. Inače se HPV tip 7 veže za mesarske bradavice (20).

U sadašnjem slučaju imunohistokemijski prikaz HPV-a 6, 11 i 18 bio je očit. Volter i sur. (6) također su izvještavali o HPV 11, 16 i 18 koji su nađeni u oralnim lezijama vezanim za HPV.

Zanimljivo je da su se u ovome slučaju oralne lezije povezane s HPV-om javile u ranom stadiju HIV infekcije. Kada lezije HPV-a postoje u svezi s HIV bolešću, kod pacijenata mogu nastupiti iznenadne pojave i rast novih oralnih lezija, osobito tijekom faza pogoršanja imunološkog statusa. Prema Adamsu i sur. (15), čimbenici rizika za dobivanje HIV infekcija i HPV infekcija obično se javljaju u promiskuitetnih osoba, a navlastito u homoseksualaca. Oralne bradavice javljaju se svugdje u oralnim šupljinama, no najčešće na labijalnoj ili bukalnoj sluznici ili gingivi; njihova je veličina od 1 do 5 milimetara u promjeru i često su multiple (4). Liječe se tako da se u kirurškim izrežu, unište smrzavanjem ili uklone laserom. Recidivi su česti, vjerojatno uzrokovani postojanjem latentne HPV in-

fekcije, čak i u klinički normalnoj sluznici. Pojava oralnih bradavica u mladih muškaraca ili muškaraca srednje dobi može biti indikacija za postojeću imunodeficijenciju. Oprezan stomatolog praktičar trebao bi imati na umu da svaka takva oralna lezija može biti indikacija za ozbiljnu bolest kao što je HIV infekcija. Prilično je zanimljivo imunohistokemijsko prikazivanje podvrsta HPV-a, jer se mogu sresti neobični tipovi HPV-a poput 7, 72 i 73, a oni označavaju povezanost sa stanjima imunodeficijencije.

### Zaključak

Pojava oralnih papilomatoznih lezija uzrokovana infekcijom HPV-om može se očekivati u imunodeficientnim stanjima, pogotovo u onima koja su nastala zbog HIV-a. Oralne bradavice nastaju u obliku multiplih papiloma, verrucae, condyloma ili fokalnih epitelnih hiperplazija. Osim kliničkih ustanovljavanja patoloških promjena, u dijagnozama takvih promjena rabe se patohistološke i imunohistokemijske analize. Serološki testovi rabe se da bi potvrdili postojanje imunodeficijencije, a osobito one koju stvara HIV. Ozbiljnost imunodeficijencije utječe na nastanak oralnih lezija uzrokovanih HPV-om, na njihovu rasprostranjenost i čestoću ponovnih pojava.

### Literatura

- SCHMIDT-WESTHAUSEN A, GRÜNEWALD T, REICHART PA, PHOLE HD. Oral manifestations in 70 German HIV infected women. *Oral Dis* 1977; 3 (Suppl): 28-30.
- GLICK M, MUZYKA BC, LURIE D, et al. Oral manifestations associated with HIV related disease as marker for immune suppression and AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 344-349.
- ITIN PH, LAUTENSCHLAGER S, FLUCKIGER R, RUFELI T. Oral manifestations in HIV infected patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:749-760.
- REGEZI J, GREENSPAN D, GREENSPAN JS, WONG E, MAC PHAIL LA. HPV associated epithelial atypia in oral warts in HIV + patients. *J Cutan Pathol* 1994;21:217-223.
- SCHIODT M, PINDBORG JJ, AIDS and the oral cavity. Epidemiology and clinical oral manifestations of human immune deficiency virus infection: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989;16:1-14.
- VOLTER C, HE J, DELIUS H, BURMAN AR, GREENSPAN JS, GREENSPAN D, DE VILLIERS EM. Novel HPV types present in oral papillomatous lesions from patients with HIV infection. *Int J Cancer* 1996;66:453-456.
- VILMER C, CAVALIER-BALLOY B, PINQUIER L, BLANC F, DUBERTET L. Focal epithelial hyperplasia and multifocal human papilloma virus infection in an HIV-seropositive man. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:497-498.
- VIRABEN R, AQUILINA C, BROUSSET P, BAZEX J. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease) associated with AIDS. *Dermatology* 1996;193:261-262.
- SILVERMAN S, MIGLIORATI C, GREENSPAN D, et al. Oral findings in people with or at high risk for AIDS: a study of 375 homosexual males. *J Am Dent Assoc* 1986;112:187-192.
- PINDBORG JJ. Classification of oral lesions association with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:292-295.
- REICHART PA. Oral manifestation of recent viral infections including AIDS. *Curr Opin Dent* 1991; 1:337-383.
- EC Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Human Immunodeficiency Virus. *J Oral Pathol Med* 1991;20:97-100.
- QEREUX C, HOURDEQUIN P, SANIEL D, REMY G. Cervical pathology and immunodepression. *Contracept Fertil Sex ?*:22:771-776.
- COPE R, DEBOU JM. AIDS and anorectal pathology (review). *Ann Chir* 1995; 49: 310-316.
- ADAMS V, KEMPF W, HASSAM S, BRINER J, SCHMID M, MOOS R, PFALTZ M. Detection of several types of human papilloma virus in AIDS associated Kaposi sarcoma. *J Med Virol* 1995; 46: 189-193.
- CHIOMINTO A, GIANNINI M, VENTURA L, RANIERI A. Epidermal carcinoma of the oral cavity. Considerations of the role of the papilloma virus. *Minerva Stomatol* 1995; 44: 127-132.
- FLAITZ CM, NICOLS CM, ADLER-STORTHZ K, HICKES MJ. Intraoral squamous cell carcinoma in human immunodeficiency virus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodont* 1995; 80: 55-62.
- SNIJDERS PJF, SCHULTEN EAJM, MULLIN KH, VAN DER WAAL RW, et al. Detection of human papilloma virus and Epstein Barr virus DNA sequences in oral mucosa of HIV infected patients by the polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 1990; 137: 659-666.
- COUTRADE M, BROUSSET P, DELSOL M, GORGUET B, VIRABEN R, VOIGT JJ, DELSOL G. Simultaneous detection by non-isotopic in situ hybridization of human papilloma viruses and Epstein-Barr virus during the lytic cycle in oral hairy leukoplakia lesions. *Ann Pathol* 1992; 12:359-365.
- GREENSPAN D, DE VILLIERS EM, GREENSPAN JS, DE SOUZA YG, ZUR HAUSEN H. Unusual HPV types in oral warts in association with HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1988; 17:482-488.



21. SCHIOD M. Less common oral lesions associated with HIV infection: prevalence and classification. *Oral Dis* 1997; 3: 208-213.
22. LAMSTER IB, BEGG MD, MITCHELL-LEWIS D et al. Oral manifestations of HIV infection in homosexual men and intravenous drug users. *Oral Surg* 1994; 78: 163-174.
23. SCHMIDT-WESTHAUSEN A, GRÜNEWALD TH, REICHAERT PA, POHLE HD. Oral manifestations in 70 German HIV-infected women. 1998; 3: 28-30.
24. SHIBOSKI CH, HILTON JF, GREENSPAN D et al. HIV-related oral manifestations in two cohorts of women in San Francisco. *J Acquired Immune Defic Syn* 1994; 7: 964-971.

# Oral Human Papilloma Virus (HPV) Infection in a HIV Infected Patient - a Case Report

Ana Cekic-Arambasin<sup>1</sup>  
Peter Reichart<sup>2</sup>  
Andrea Schmidt-Westhausen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Oral Medicine, School of Dental Medicine, University of Zagreb, Gunduliceva 5, Zagreb, Croatia  
Tel: 4802 114, fax 43 46 97

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Charité, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Zentrum für Zahnmedizin, Abteilung für Oralchirurgie und zahnärztliche Röntgenologie, Föhrer Straße 15, Berlin, Germany  
Tel: 450 - 62 602,  
fax 450 - 62 901

---

## Summary

*A case of a patient with HIV disease and oral papillomatous lesions indicating HPV infection is reported. Diagnostic procedures included oral clinical diagnosis, histopathology and immunohistochemistry of the oral lesion (HPV identification), determination of the patient's immune status and evaluation of systemic diseases related to HIV infection. Results showed the patient to be anti-HIV positive and asymptomatic for HIV-associated diseases. As a homosexual, the patient belonged to the high risk group for HIV infection. The patient's CD4+ cell-count was not reduced (1000/ $\mu$ l). Oral diagnosis pointed to multiple papillomas of the mandibular vestibular mucosa, histopathology to papillary hyperplasia and chronic inflammation, whereas immunohistochemistry confirmed HPV infection with HPV types 6, 11 and 18. It is concluded that the diagnostic procedure of HIV-related oral papillomatous lesions should always include demonstration of HPV-types, some of which are particular for HPV-related lesions in HIV-infection.*

**Key words:** oral mucosa, human papilloma virus, HIV infection

---

Acta Stomatol Croat  
1999; 107—109

PROFESSIONAL PAPER  
Received: November 5, 1998

Address for correspondence:

Prof. dr. sc. Ana Cekić-Arambašin  
Zavod za oralnu medicinu  
Stomatološki fakultet  
Gundulićeva 5  
10000 Zagreb

---

## Introduction

Infection of skin and mucosa with human papilloma virus (HPV) is associated with immunodeficiency. Oral HPV infections, uncommon in the adult immunocompetent, have been observed to frequen-

tly occur in association with HIV disease (1-3). Various clinical variants of HPV infection, e.g., verruca vulgaris (4,5), condyloma acuminatum (6) and focal epithelial hyperplasia (7,8) develop in the oral cavity of immunodeficient individuals. HPV-related lesions have been observed in early studies of



HIV-infected patients (9) and have been included in classifications of oral lesions associated with HIV-infection (10 - 12). According to Volter et al. (6), multiple HPV lesions occur in the oral cavity of HIV-infected individuals and as many as 77 HPV types can affect mucosal tissues, including the oral mucosa. The presence of oral HPV infection probably acts as a cofactor or concurrent event accompanying HIV-induced immunodeficiency. In HIV disease, immunodeficiency allows for HPV virus persistence and *vice versa*, HPV influences local immunity by the induction of local immunodeficiency (13).

HPV is known to be a sexually transmissible agent, more commonly found in the anogenital region of homosexuals (14). In women, HPV lesions of the cervix uteri have previously been recognized. These lesions more frequently occur in sexually promiscuous individuals. Now, they have come into focus again because of HIV infection and immunosuppression (13).

The presence of HPV in ano-genital and possibly oral lesions points to immunodeficiency as well as to a possible role in malignant transformation (15,16). Flaitz et al. (17) used the method of *in situ* hybridization to verify the association between the risk of oral carcinoma and viral HPV cofactors in HIV infected individuals. The possible role of HPV 6 and 33, demonstrated by polymerase chain reaction (PCR) and *in situ* hybridization in oral Kaposi's sarcoma, cannot be ruled out (15). Oral lesions due to HPV infection are usually caused by HPV 6, 18, 33 and 35 (18). In oral hairy leukoplakia, Coutade et al. (19) found HPV types 6 and 33.

Oral lesions due to HPV infection may point to the progression of HIV disease (20). Oral lesions caused by HPV viruses in HIV-infected patients can be expected to be encountered in dental practice. The aim of this report of a case of oral HPV infection in a HIV-infected subject was to point to a variety of clinical manifestations and diagnostic procedures required.

### Case report

A 37-year-old man was referred to the Universitätsklinikum Charité, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Zentrum für Zahnmedizin, Abteilung für Oralchirurgie und zahnärzt-

tliche Röntgenologie, for pathologic alterations of the oral mucosa in the lower left labial vestibulum. The patient presented with multiple papillomatous lesions of the oral mucosa (Figure 1). At the time of admission, the patient had for seven days been aware of his HIV-positivity, and was free from any systemic symptoms that could be related to HIV disease. As a homosexual, the patient belonged to a high risk group for HIV infection. The CD4+ cell count was 1000 CD4+/µl. Clinical diagnosis was multiple papilloma mucosae oris. Two biopsy specimens of the lesions were obtained for histopathology and immunohistochemistry.

### Histopathology

One specimen showed squamous epithelium, cystically distended salivary glands, fibrous tissue, and mild, chronic inflammation. The other specimen showed acanthotic, strongly parakeratotic squamous epithelium with some variations in the form and size of epithelial cells. Some epithelial cells were extremely large, pale staining and represented koilocytotic cells (Fig. 2) characteristic of viral infection of the epithelium. A mild chronic mostly lymphocytic infiltration was found subepithelially.

### Immunohistochemistry

A polyclonal antibody against HPV (Code B0580, DAKO) was used. For HPV subspecification HPV 6, 11, 18 was evident (NCL-HPV-4C4, MEDAC). A moderate number of epithelial nuclei stained positively (Fig. 3). This finding corresponded to a positive control. EBV (CS 1-4) and CMV could not be demonstrated. The diagnosis of multiple papillomatous hyperplasia of the lower vestibular mucosa was made.

### Discussion

Human papilloma virus induced lesions such as verruca vulgaris, condyloma accuminatum and focal epithelial hyperplasia occur in association with HIV infection affecting ano-genital and oral mucosa. The average prevalence of oral HPV-lesions among 989 HIV seropositive patients in several stu-