

**ORAL BEYAZ SÜNGERİMSİ NEVÜSDE HUMAN PAPILOMAVİRUS  
TİP - 16 - DNA (BİR OLGU)**

**HUMAN PAPILOMAVİRUS TYPE 16 DNA IN ORAL WHITE SPONGE NEVUS  
A CASE REPORT**

***Işıl SAYGUN\****,

***Atilla ÖZDEMİR\****

***Bülent BEŞİRBELLİOĞLU†***

***Bülent KURTIŞ‡***,

***Ayhan KUBAR§***,

***Murat DEMİRİZ¶***

**ÖZET**

Beyaz Süngerimsi Nevüs (BSN) doğuştan var olabilen veya daha sonra ortaya çıkabilen ve otozomal dominant geçiş gösteren nadir bir hastalıktır. Bu olguda, şikayetleri 8 yaşından beri devam eden 27 yaşındaki bir erkek hastanın oral muayenesinde, ağız mukozasında bilateral diffüz beyaz lezyonlar tespit edilmiştir. Hastanın sağ bukkal mukozasından alınan insizyonel biyopsi materyali ışık mikroskopisi ile incelenmiştir. Histopatolojik olarak BSN tanısı konulan materyalde ayrıca polimeraz zincir reaksiyonu ile human papillomavirus (HPV) tip 6, 13, 16 ve 18' in varlığı araştırılmıştır. Sadece HPV-16'ya ait homolog DNA dizileri saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Beyaz süngerimsi nevüs; human papillomavirus

**SUMMARY**

White Sponge Nevus (WSN) is an uncommon autosomal dominantly inherited condition that may be present at birth or appear in childhood. In this case, bilateral diffuse whiteness in the intraoral examination of the 27 years old male patient who had white lesions of the oral cavity since 8 years old. An incisional biopsy sample was obtained from the right buccal mucosa. Biopsy materials were examined by light microscopy. WSN was identified by histological appearance and also DNA extracted from biopsy specimen of oral WSN was assayed by polymerase chain reaction (PCR) method for the presence of DNA homologous sequences to human papillomavirus (HPV) types 6,13,16 and 18. Only HPV-16 homologous DNA sequences were detected in the gel photo line 3.

**Key Words:** White sponge nevus, human papillomavirus

\* *Gülhane Askeri Tıp akademisi Dişhekimliği Blm. Mrk.Periodontoloji AD.*

† *Gülhane Askeri Tıp akademisi Enfeksiyon Hastalıkları AD.*

‡ *Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fak. Periodontoloji AD.*

§ *Gülhane Askeri Tıp akademisi Viroloji BD*

¶ *Gülhane Askeri Tıp akademisi Patoloji AD.*

**GİRİŞ**

Beyaz süngerimsi nevüs (BSN) (white sponge nevus) müköz membranların ender olarak görülen bir lezyonudur ve özellikle oral mukozada ortaya çıkmaktadır. Hastalık otozomal dominant bir geçiş göstermektedir, cinsiyet ayrımı göstermez ve düzensiz yayılımı vardır. Bu mukozal anomali genellikle konjenitaldir. Çocuklar hasta olarak doğabilirler, bazı olgularda ise bebeklik, çocukluk, hatta ergenlik çağına kadar gözlenmez ve bu yaştan sonra ortaya çıkar.

Bu hastalık ilk defa 1909 yılında Hyde tarafından tarif edilmiştir, daha sonra 1935 yılında Cannon hastalığın klinik ve histolojik görünümünü tanımlamıştır. Hastalık "White folded gingivostomatosis", "familial white folded hypertrophy", "Hereditary leukokeratosis", "oral epithelial nevus" ve "Cannon hastalığı" gibi isimlerle de anılmaktadır<sup>1,2,7,17</sup>.

Lezyonlar beyaz, ağrılı, süngerimsi plaklar şeklindedir ve plakların mukozada yayılımı değişik za-

manlarda azalıp artabilmektedir. En sık olarak oral kavitede görülür, nadiren özefagus, farinks, burun, vajina, anüs ve rektum mukozalarında da görülebilmektedir. Oral lezyonlar çoğunlukla bilateral ve simetrik olarak ortaya çıkar ve genellikle bukkal mukozada, damak, gingiva, dil ve ağız tabanında görülür. İlerlemiş lezyonlar mukozadan ayrılabilen, katlanmış, süngerimsi bir görünüm almaktadır ve gri beyaz renktedir. Keratozisin bu karakteristik klinik görünümüne daha çok bukkal mukozada rastlanmaktadır<sup>7,13</sup>.

Scott, 1966'larda BSN'nin herpes simplex virusları ile ilişkili olabileceğini, bu hastalıkta viral antijenler veya nükleik asitlerle yapılmış çalışma olmadığını bildirmiştir<sup>14</sup>. Cox ve arkadaşları ilk defa oral BSN lezyonunda human papillomavirus tip 16 (HPV-16) DNA'sının varlığını 1992 yılında göstermişlerdir<sup>5</sup>. HPV epitel dokusuna affinite gösteren ve epidermis ve müköz membranların stratifiye skuamoz epitelinde çeşitli benign, premalign veya malign lezyonlara neden olabilen bir DNA virusudur. Benign oral lezyonlar HPV tip 2,4,6,11,13 ve 32 ile ilişkilirken, malign oral lezyonlar HPV tip 16 ve 18 ile ilişkilidir fakat HPV'nin bu lezyonların gelişmesindeki etyolojik rolü hala belirsizdir<sup>9,16</sup>.

### OLGU BİLDİRİMİ

Yirmiyedi yaşındaki bir erkek hasta çocukluğundan beri ağızında görülen beyaz lezyonlar şikayeti ile Gülhane Askeri Tıp Akademisi Periodontoloji Anabilim Dalı'na müracaat etmiştir. Hastanın bukkal ve labial mukozaları ile ağız tabanı etkilenmişti ve ağız içinde rahatsızlık ve pürüzlülük yakınması vardı. Anne, baba ve kardeşlerinde böyle bir rahatsızlık bulunmamaktaydı. Hikayesinde sigara kullanımı ve ağız bölgesini ilgilendiren herhangi bir travma yoktu.

Oral kavitenin muayenesinde bukkal ve labial mukozada, dilin lateral kenarlarında, oral komissuralarda ve ağız tabanında bilateral diffüz gri-beyaz lezyonlara rastlanıldı ve bu lezyonların ağırlı olduğu tespit edildi (resim 1,2,3). Mukozada haricindeki bölgelerde etkilenme yoktu. Periodontal dokuların klinik ve radyolojik incelemesinde, periodontitis olmaksızın marjinal gingival inflamasyon varlığı tespit edildi.

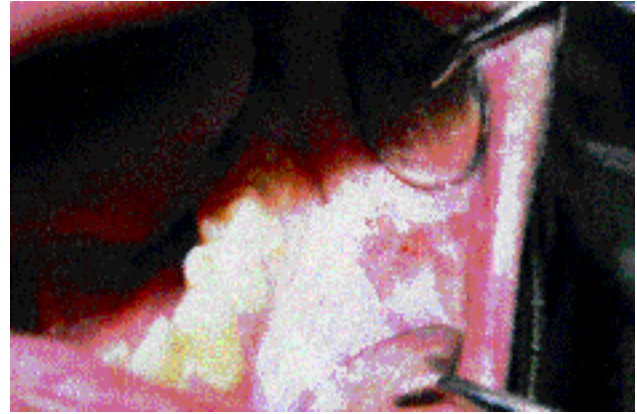
Daha önce bu rahatsızlığı ile ilgili ciddi bir araştırma yapılmamış olan hastanın herhangi bir ilaç kullanmadığı, deride, gözde veya genital bölgede herhangi bir lezyonu olmadığı; sistemik muayenesinin normal olduğu tespit edildi.



Resim 1. BSN nin alt dudak oral mukozasındaki görünümü.



Resim 2. BSN nin üst dudak oral mukozasındaki görünümü



Resim 3. BSN nin bukkal mukozadaki görünümü

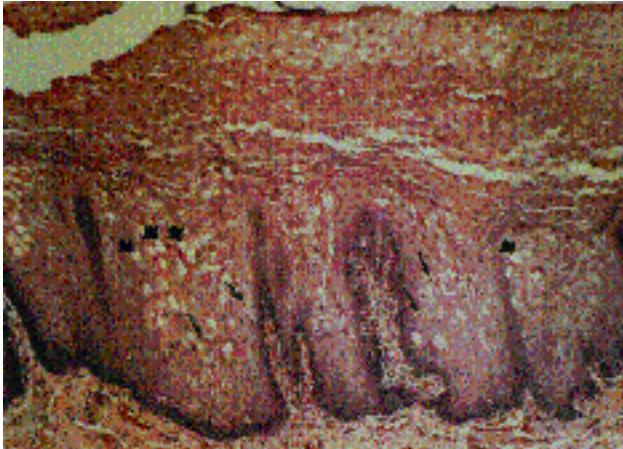
Laboratuvar incelemesinde; tam kan ve tam idrar değerleri normal bulundu (sedimantasyon 7 mm/saat, lökosit 4700/mm<sup>3</sup>, Hemoglobin 13gr/dl, hematokrit %45, idrar dansitesi 1020, idrarda protein, glikoz, bilirubin negatif ve ürobilinojen normal seviyededeydi). Periferik yaymada nötrofil %59, lenfosit %36, monosit %3, eozinofil %1, bazofil %1 olup, normal sınırlardaydı. Serumun biyokimyasal incelemesi

(glukoz, üre, ürik asit, kreatinin, kolesterol, trigliserid, bilirubin, SGOT, SGPT, total protein ve albumin) normal sınırlardaydı. İmmün sistem açısından değerlendirilmek için IgG, IgA, IgM, C3c ve C4, seviyeleri araştırıldı ve bunlarda da anormal bir sonuç saptanmadı (IgG 10,1g/dl, IgA 2,25g/dl, IgM 1,06 g/dl, C3c 0,968g/dl, C4 0,213g/dl). Hastada herhangi bir otoimmün hastalık olup olmadığını araştırmak için anti-nükleer antijen (ANA), antimitokondrial antijen (AMA) ve çift sarmallı DNA'ya karşı oluşmuş antikör (anti-dsDNA) bakıldı. Değerlerin negatif olarak bulunması sonucu otoimmün bir patoloji olmadığına karar verildi. Viral etyoloji açısından, kanda cytomegalovirus ve epstein-barr virusa karşı oluşmuş immünglobulin G ve M tipindeki antikörlere de bakıldı ve bu yönde de bir patoloji saptanmadı.

### MATERYAL VE METOD

Histopatolojik tanı için sağ bukkal mukozadan insizyonel biyopsi örneği alındı. Örnek %10'luk tamponlu formalinde tespit edildi. Rutin histopatolojik takipten sonra elde edilen parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoksilen - eosin yöntemi ile boyandı.

Mikroskopik incelemede, epitelin ileri derecede kalınlaştığı (akantozis) ve belirgin parakeratozis gösterdiği dikkati çekti. Epitelin bazal tabakasının sağlam olduğu ve spinoz tabaka hücrelerinde intersellüler ödem (spongiosis) bulunduğu görüldü. Bu vakuolü hücrelerin nükleusunun piknotik görünümde olduğu ve subepitelial alanın da normal histolojik görünümde olduğu tespit edildi. Gözlenen tüm bu özellikler BSN teşhisi ile uyumlu bulundu (resim 4).



**Resim 4.** BSN nin histopatolojik görünümü (ince oklar : hücreçiğ ödem, kalın oklar : intersellüler ödem yani spongiosis)

Biopsi materyalinde ayrıca HPV tip 6,13,16 ve 18'in varlığı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile araştırıldı. HPV tip 6, 13 ve 18, 16 primerleri: HPV tip 6 : A24295, 5"ctgggtgatgtg 3", HPV tip 13 : M12588 5" ctgtgtgtgc 3", HPV tip 18 : A07615 5" cactgcaagaca 3", HPV tip 16 : 5" ggggtcgggtggac 3"<sup>15</sup>. Her parafin bloktan 10mm'lik kesitler alınarak bir lam üzerine konuldu. Kesitler deparafinize edildi ve 1.5 ml.'lik mikrosantrifüj tüplerine yerleştirildi. Karışım ekstraksiyon için 20 dakika kaynatıldı ve 10.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Ekstrakte edilen DNA 100 ml distile suda resuspanse edildi. PZR analizi için 10 ml süpernatant kullanıldı. PZR amplifikasyonu 50mM KCL, 1.5 mM MgCL<sup>2</sup>, 10 mM Tris HCL (pH 8.3), 0.01 jelatin, 200 mM dNTP mix, 1mM primer 10 ml DNA ve 1 ünit Taq polimeraz içeren 50 ml'lik volüm ile gerçekleştirildi. Amplifikasyon TECHNE Progene thermocycler içinde gerçekleştirildi. PZR amplifikasyon dönemleri şöyledi : 30 saniye 96°C, 30 saniye 40°C, 30 saniye 72°C (11). Bütün örnekler birbirini takip eden 45 siklus ile amplifiye edildi. PZR ürünleri %2'lik agar jel elektroforezinde analiz edildi. Bandlar 0.5 mg/ml ethidium bromide ile boyandı ve UV transluminatöründe görüntülendi. Tip 667 siyah ve beyaz polaroid film kullanılarak polaroid kameralarda fotoğraf çekildi.

Sonuç olarak materyalin PZR ile incelenmesinde, HPV tip 6, 13 ve 18'e ait DNA dizileri negatif bulunurken, HPV tip 16 pozitif bulundu. Amplifikasyon ürünü 400 bp uzunlukta olarak tespit edildi (MBI fermentance, 100bp DNA lader) (şekil 1).



**Şekil 1.** PZR görüntüsü: Yol 1 : size marker (bp), Yol 2 : HPV 13, Yol 3 : HPV 16, Yol 4 : HPV 18, Yol5 : HPV 6, Yol 8 : size marker (%2'lik agaroz jel elektroforezi)

## TARTIŞMA

BSN nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır<sup>7,13</sup>. Ailesel olmayan olgular bildirilmiştir ve bu olgularda genellikle daha yaygın plaklar bulunmaktadır<sup>10</sup>. Hastamızda da aile hikayesi yoktu ve bukkal, labial mukozada, dilin lateral kenarlarında, oral komissuralarda ve ağız tabanında bilateral, oldukça yaygın ağırlıklı lezyonları mevcuttu.

Bu vakada oral BSN lezyonunda HPV-16 DNA'sının varlığı gösterilmiştir. Oral BSN'de HPV-16 DNA'sının saptandığına dair ilk çalışma 1992 yılında Cox ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır<sup>6</sup>. Çalışmamız oral BSN lezyonunda HPV-16'nın bulunabileceğini gösteren ikinci çalışmadır. HPV-16, onkogenik potansiyeli olması nedeniyle daha önce çeşitli premalign ve malign oral lezyonlarda araştırılmıştır. Bununla birlikte, HPV-16'nın normal oral ve servikal epitelde de saptanmış olması, bu virusun kanser gelişiminde tek başına etkili olmadığını düşündürmektedir<sup>4,11</sup>. Kanser gelişiminde viral DNA'nın fiziksel durumunun önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. Benign lezyonlarda viral DNA genellikle integre olmamış epizomal moleküller şeklinde görülür; malign lezyonlarda ise viral DNA'nın sıklıkla konak hücre kromozomuna integre olduğu görülmektedir<sup>6</sup>. Cox ve arkadaşları kendi BSN olgularında, virusun Pst I restriksiyon enzim analizinde, virusun integrasyonuna ait bir bulgu saptamamışlardır<sup>6</sup>.

BSN esas olarak keratinosit farklılaşmasına bağlı bir hastalık olduğundan, HPV replikasyonunun farklılaşan epitel hücrelerine bağlı olarak gelişebildiği bildirilmiştir<sup>8,12</sup>. Bu nedenle BSN ile HPV-16 infeksiyonu arasında yakın bir ilişki olabileceği düşünülebilir. Bu ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Carranza FA. Clinical periodontology. 7Edt. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company; 265,1995.
2. Cawson RA, Odell EW. Oral pathology and oral medicine. 6. Edt. Edinburg, London, New York, Philadelphia, San Francisco Sydney, Toronto, Tokyo Churchill Livingstone; 211-212,1998.
3. Cotes PJ, Ardenne AJ, Khan G, Kangro HO, Slavin G. Simplified procedures for applying the polymerase chain reaction to routinely fixed paraffin wax sections. J Clin Pathol 115-118,1991.

4. Cox MF, Meanwell CA, Maitland NJ, Blackledge G, Scully C. Demonstration of HPV-16 homologous DNA in human ectocervix. Lancet 2:157-158,1986.
5. Cox MF, Eveson J, Porter SR, Maitland N, Scully C. Human Papilloma Virus Type 16 DNA in oral white sponge nevus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 73:476-478,1992.
6. Durst M, Kleinheinz A, Hotz M, Gissman L. The physical state of human papillomavirus type 16 DNA in benign and malignant genital tumors. J Gen Virol 66: 1515-1522,1985.
7. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil C, Chardonnet Y, Tauraine JL, Thivolet J. Pseudo oral hairy leukoplakies in a renal allograft recipient. J Am Acad Dermatol 30:300-303, 1994.
8. Frithiof L, Banoczy J. White sponge nevus ( leukoedema exfoliativum mucosae oris): ultrastructural observations. J. Oral Pathol 41: 607-622,1976.
9. Garlick JA, Taichman LB. Human papillomavirus infection of the oral mucosa. The American Journal of Dermatopathology 13(4) :386-395,1991.
10. Lim J, Ket S: Oral tetracycline rinse improves symptoms of white sponge nevus. J Am Acad Dermatol 26(6):1003-1005,1992.
11. Maitland NJ, Cox MF, Lynas C, Prime SS, Meanwell CA, Scully C. Detection of human papillomavirus DNA in human oral tissues. Br J Cancer 56:245-250,1987
12. Pfister H. Biology and biochemistry of papillomaviruses. Rev Physiol Biochem Pharmacol 99: 112-181,1984.
13. Regezi J, Scrubba J. Oral pathology clinical-pathologic correlations. Second Edt., F.B. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo; Saunders Company, . 94-95,1993.
14. Scott RC. Hereditary Leukokeratosis: White Mouth. J Pediatr 1966; 68:768-772.
15. Toinesello ML, Buonaguro FM, Meglio A, Buonaguro L, Giraldo E. J Gen Virol 78(889): 2199-2201,1997.
16. Yeudall WA. Human papillomaviruses and oral neoplasia. Oral Oncol., Eur J Cancer 28B, 1:61-66,1992.
17. Yücel O, Gürbüz B, Günhan Ö, Günaydın Y, Şengün O. White sponge nevus. Pakistan Oral & Dent Jr 9(2): 73-80,1989.

## Yazışma adresi

Işıl SAYGUN

GATA Dişhekimliği Blm. Mrk  
Periodontoloji AD. Etlik-ANKARA

Tel: 3046036

Faks:3046020

e-mail:saygunisil@hotmail.com