

# Diferencijalna dijagnostika papilarnih izraslina usne šupljine

Karla Krpan<sup>1</sup>

Dr.sc. Dragana Gabrić Pandurić<sup>2</sup>

Prof.dr.sc. Vanja Vučićević Boras<sup>3</sup>

Prof.dr.sc. Mato Sušić<sup>2</sup>

[1] Studentica 5. godine

[2] Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[3] Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## Uvod

Papilarne izrasline čine velik broj patoloških promjena usne šupljine. Postoji čitav niz stanja koja dovode do papilarnih, papularnih i polipoidnih lezija (Tablica 1). Unatoč različitim definicijama, klinička slika papilarnih izraslina često je vrlo slična i to dovodi do otežanog dijagnosticiranja, a samim time i određivanja terapije (1). S obzirom da je riječ o promjenama koje makroskopski sliče jedna drugoj, važno je znati odrediti diferencijalnu dijagnozu (2).

Cilj ovog rada jest prikazati većinu papilarnih izraslina usne šupljine, opisati njihov izgled i manifestacije u ustima, sažeti ih u jednu cjelinu te naposljetku obuhvatiti što širi spektar diferencijalno dijagnostičkih kliničkih stanja. U svrhu lakšeg snalaženja i bolje preglednosti, u tekstu je izdvojena tablica koja obuhvaća niz diferencijalno dijagnostičkih bolesti (Tablica 2).

## Papilom

Papilom (lat. Papilloma) je benigna proliferacija mnogoslojnog pločastog epitela oralne sluznice (Slika 1). Raste kao izraslina na širokoj bazi, može biti na peteljci, veličine do 1 cm. Površina papiloma je hrapava ili poput cvjetače. Predilekcijska mjesta za nastanak su sluznica usana, obraza, jezika, nepca i gingive, ali najčešće nastaje na mekom nepcu (3, 4). Induciran je humanim papiloma virusom, najčešće HPV tip 6 i 11 niske virulencije, što se može zaključiti iz činjenice da sam tumor često perzistira godinama netretiran i ne dolazi do maligne transformacije niti njegove diseminacije

oralnom sluznicom. Liječenje se sastoji u eksciziji tumora skalpelom, laserom ili krioterapijom (4).

## Upalna papilarna hiperplazija

Upalna papilarna hiperplazija reaktivni je rast sluznice nepca, koja je eritematozna s gustim, poput bobica papilomatoznim izraslinama (Slika 2). Crvenilo najčešće potječe od infekcije *Candidom albicans*. Najčešće se pojavljuje na tvrdom nepcu, a uzrokovana je lošom oralnom higijenom, loše adaptiranom zubnom protezom ili, što je najčešće, 24 - satnim nošenjem proteze. Liječenje podrazumijeva ne nošenje proteze noću, uklanjanje iritansa, eksciziju, kiretažu, elektrokauterizaciju, krioterapiju ili lasersku kirurgiju (3).

## Verucca vulgaris

Verucca vulgaris, poznata pod nazivom „obična bradavica“, hiperplazija je mnogoslojnog pločastog epitela (Slika 3). Na sluznici raste kao bezbolna izraslina, široke ili uske baze s papilarnim ili bobičastim izdancima. Boja varira od boje oralne sluznice do bijele boje zbog hiperkeratoze. Bradavice se pojavljuju na koži i sluznicama, a uzrokovane su humanim papiloma virusom tipa 2, 4, 6 i 40 te ne pokazuju tendenciju maligne transformacije. Najčešće se javljaju kod imunokompromitiranih pacijenata. Liječenje je kirurško ekscizijom (3, 5).

## Šiljasti kondilom

Šiljasti kondilom (*Condyloma acuminata*) je benigna proliferacija mnogoslojnog

pločastog epitela uzrokovana humanim papiloma virusom (HPV tip 2, 6, 11, 53 i 54) i ubraja se u spolno prenosive bolesti (Slika 4). Javlja se najčešće na genitalijama, perianalno i na oralnoj sluznici. Klinički, vidi se kao roza egzofitična izraslina, široke baze, površine poput cvjetače. Liječenje podrazumijeva eksciziju, krioterapiju i elektrokoagulaciju (3, 5).

## Fibrom

Fibrom je reaktivna hiperplazija vezivnog tkiva na lokalnu iritaciju ili traumatu (Slika 5). Najčešće se pojavljuje na obrazima i jeziku duž grizne linije, ali može biti i na nepcu. Predstavlja izraslinu glatke površine, boje okolne sluznice, sa širokom bazom ili na peteljci. Terapija je kirurška (3).

## Fibroepitelijalni polip

Fibroepitelijalni polip je hiperplazija vezivnog tkiva na tvrdom nepcu, uzrokovana lošim prijanjanjem zubne proteze (Slika 6). Raste kao plosnata izraslina nazubljenih rubova, prirasla peteljkom za tvrdo nepce. Terapija je kirurška (3).

## Leukoplakija

Leukoplakija čini 85% prekanceroza usne šupljine, a odnosi se na bijele lezije na sluznici usne šupljine, koje u određenom postotku (0,7% - 2,9% godišnje) mogu prijeći u karcinom (3, 7). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji leukoplakija je definirana kao „bijela lezija na oralnoj sluznici koja se ne može okarakterizirati kao neka druga lezija“. S obzirom na vrlo čestu

kliničku sliku bijelih lezija usne šupljine, ta je definicija kasnije dopunjena te je odlučeno da se termin leukoplakija ne upotrebljava kada postoji poznati etiološki čimbenik, osim upotrebe duhana (7). Leukoplakija se može pojaviti na bilo kojem području usne šupljine, a najčešće lokalizacije (70%) su bukalna sluznica, gingiva i usne (7, 3). Na temelju kliničke slike razlikujemo: homogenu, granularnu, verukoznu i proliferativnu verukoznu leukoplakiju (Slika 7) (3).

### Vlasasta leukoplakija

Vlasasta leukoplakija (lat. Leukoplakia villosa), najčešća je oralna lezija uzrokovana Epstein-Barrovim virusom u pacijenata koji boluju od HIV-a (Slika 8). Također, može nastati i u bolesnika nakon presađivanja organa i koštane srži. Najčešće je lokalizirana na rubovima i vršku jezika, ali može ekstenzirati i prekriti čitavu dorzalnu i lateralne strane jezika pa čak i zahvatiti bukalnu sluznicu, meko nepce, ždrijelo i jednjak (3, 5).

### Oralni lihen ruber

Oralni lihen ruber (OLR) kronična je mukokutana autoimuna bolest nepoznate etiologije. OLR spada u prekancerozne (Slika 9). U literaturi su navedeni brojni etiološki čimbenici koji pogoduju njegovom nastanku. Najvažnije smo izdvojili u Tablici 2. Postoji nekoliko podjela oralnog lihena, međutim, za potrebe diferencijalne dijagnostike u kontekstu navedene teme, ćemo uzeti u obzir podjelu koja uključuje papularni i plakozni oblik. Papularni oblik karakterizira pojava hiperkeratotičnih papula na bukalnoj sluznici, a plakozni se očituje pojavom hiperkeratotičnih plakova, najviše na dorzumu jezika i gingivi. Terapija uključuje kortikosteroide (5, 8).

### Heckova bolest

Heckova bolest ili fokalna epitelijalna hiperplazija. Uzročnici su HPV tipa 1, 13 i 32, a karakteriziraju ju benigne hiperplastične lezije na oralnoj sluznici. Bolest je učestala u HIV bolesnika, a nastaje kao oportunistička infekcija kod imunodeficijencije (5). Klinička slika uključuje mul-

tiple papule i nodule, veličine 1 - 10 mm, solitarne ili konfluirajuće. Boja varira od boje oralne sluznice do žute ili bijele. Lezije zahvaćaju usnicu, bukalnu sluznicu, jezik, gingivu frontalnih zubi i nepce. Liječenje uključuje interferon i imunomodulator imkvimod (5).

### Bijeli spužvasti nevus

Bijeli spužvasti nevus (eng. white sponge nevus), autosomno dominantna (AD) promjena oralnih sluznica, koju karakteriziraju bijele, hrapave, spužvaste i zadebljane površine. Najčešće je lokalizirana simetrično bukalno, može zahvatiti i sluznicu jezika, usne, alveolarnog grebena i baze usta, a u 15% do 30% pacijenata zahvaća i sluznicu anusa, vagine, penisa, nosa i jednjaka. Promjena maligno ne alterira te liječenje nije potrebno (5).

### Pachyonichya congenita

Pachyonichya congenita ili Jadasohn-Lewandowskyjev sindrom, autosomno dominantna bolest, karakterizirana zadebljanjem nokata, paronihijalnom inflamacijom, palmoplantarnom keratozom, folikularnom keratozom, hiperhidrozom, oralnom keratozom i natalnim ili neonatalnim zubima. Oralna keratoza lokalizirana je na dorzumu jezika, jezik je zadebljan, sivo-bijele boje, na bukalnoj sluznici u visini okluzalne ravnine te na sluznici usana. Na oralnoj sluznici često dolazi do infekcije *Candidom albicans* (5).

### Darierova bolest

Darierova bolest ili folikularna keratoza jest kožna bolest s oralnim manifestacijama u 15-50% bolesnika (3). Bolest je nasljedna, karakterizirana kožnim lezijama: bradavice, smeđe papule i plakovi po prsnoj koži, leđima i čelu, koži lubanje, iza usne školjke, promjenama na noktima (5). Od oralnih manifestacija prisutne su bijele papule različitih veličina, solitarne ili u grupama. One su asimptomatske te vrlo često nezamijećene sve do rutinskog pregleda kod stomatologa. Primarno, lezije zahvaćaju sluznicu mekog i tvrdog nepca, zatim jezik, desni i bukalnu sluznicu. Oralne lezije

ne mogu maligno alterirati te oralna terapija nije potrebna (5).

### Planocelularni karcinom

Planocelularni karcinom (PCC) čini 94% svih oralnih malignih bolesti. Rizik pojavnosti raste s godinama i 3 puta češće pogađa muškarce (Slika 10). Etiologija PCC-a je multifaktorijalna; od ekstrinzičnih faktora izdvajaju se duhan, alkohol, UV zračenje (PCC usne), sifilis, HPV, *Candida albicans*, a od intrinzičnih malnutricija, manjak željeza, imunosupresivna stanja (HIV), mutacije supresorskih gena. Klinički, razlikujemo nekoliko oblika PCC: egzofitični (fungiformni, papilarni, veruciformni), endofitični, leukoplakični, eritroplakični i eritroleukoplakični oblik. Liječenje podrazumijeva kirurški zahvat, uz postoperativno zračenje i kemoterapiju kao pomoćnu metodu (3).

### Verukozni karcinom

Verukozni karcinom je podvrsta planocelularnog karcinoma usne šupljine, dobro diferenciran s rijetkim metastaziranjem. Češće se pojavljuje kod osoba koje žvaču duhan. Klinički se vidi kao difuzna, hiperkeratotična, oštro ograničena, bezbolna promjena, papilarne ili verukozne površine. Histopatološki nalazimo obilje keratina (parakeratin) koji ispunjava pukotine i kripte između površinskih izdanaka, široke i produljene papile u stratum papilare i kronični upalni infiltrat u vezivnom tkivu. Terapija je primarno kirurška; ekscizija bez radikalne disekcije vrata, a kod inoperabilnih slučajeva i kemoterapija radi smanjenja veličine lezije. Zračenje nema većeg značenja u terapiji (3).

### Verukozni ksantom

Verukozni ksantom je hiperplazija mnogoslojnog pločastog epitela sluznice usne šupljine s karakterističnom akumulacijom lipoproteina u vezivu. Vidi se kao bijela, žuta ili crvena oštro ograničena tvorba, široke baze i papilarne ili verukozne površine. Etiološki, smatra se da nastaje kao reakcija ili imuni odgovor na lokalnu trau-

mu epitela, iako je u rijetkim slučajevima zabilježena i povezanost s HPV virusom. Terapija je kirurška (3, 9).

### Diferencijalna dijagnostika

Kao što je već spomenuto, niz je papilarnih promjena koje makroskopski slične jedna drugoj i upravo to kliničare može dovesti do nedoumica u dijagnostici i terapiji. Radi preglednosti, lakšeg čitanja i učenja, napravljena je tablica (Tablica 2) u kojoj su navedeni mnogi, ali ne i svi entiteti, njihova etiologija, klinička slika, najčešća

lokalizacija i liječenje. Naime, jasno je da je vrlo teško sažeti apsolutno sve patološke promjene usne šupljine slične papilarnim izraslinama u cjelinu te da, unatoč velikoj iscrpnosti navedene tablice, ona ne uključuje sve entitete. Uz navedene i opisane promjene, spomenut ćemo još neke od bolesti koje mogu ući u diferencijalnu dijagnostiku, kao što su neurofibromatoza, Cowdenova bolest, tuberozna skleroza i druge.

### Zaključak

S obzirom da u papilarnu izrasline usne

šupljine spada čitav spektar promjena, od onih benignih do itekako opasnih i ozbiljnih, velika je važnost poznavanja tih patoloških entiteta radi postavljanja ispravne dijagnoze i pravovremenog liječenja. Iskusan kliničar trebao bi na pravilan način pristupiti dijagnosticiranju i uvijek biti spreman na široke mogućnosti diferencijalne dijagnoze. Dakle, pri postavljanju dijagnoze treba krenuti od najjednostavnijih entiteta te metodom prepoznavanja i eliminacije pravilno postaviti dijagnozu.

Tablica 1. Papilarne, papularne i polipoidne lezije (preuzeto iz 1)

Reaktivne lezije	Infekcije	Neoplazme	Sistemske bolesti	Ostale
Upalna papilarna hiperplazija	Papilom	Hemangiom/limfangiom	Darierova bolest	
Stomatitis nicotina	Obična bradavica	Verukozni ksantom	Akantosis nigricans	Bradavičasti Warty diskeratom
	Šiljasti kondilom	Fibrom gigantskih stanica	Goltz sindrom	Granulomatozne bolesti
	Infekcije povezani HIV-virusom	Sialoadenoma papilliferum	Nevus unius lateralis	
	Heckova bolest	Idiopatska leukoplakija	Cowdenov sindrom	
		Proliferativna verukozna leukoplakija	Sindrom multiple endokrine neoplazije (tipIII)	
	Moluskum contagiosum	Verukozni karcinom	Pyostomatitis vegetans	
	Vlasasta leukoplakija	Planocelularni karcinom	Crohnova bolest	
	Condyloma latum	Keratoakantom	Urbach-Wiethe sindrom	
		Kaposijev sarkom	Amiloidoza	
			Neurofibromatoza	
			Tuberozna skleroza	



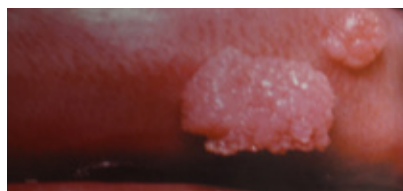
Slika 1. Papilom. (Slika iz arhiva Zavoda za oralnu kirurgiju)



Slika 2. Upalna papilarna hiperplazija. (Slika iz arhiva Zavoda za oralnu kirurgiju)



Slika 3. Verucca vulgaris. (Ljubaznošću dr.sc. Dragane Gabrić Pandurić)



Slika 4. Condyloma acuminata. (Slika iz arhiva Zavoda za oralnu kirurgiju)



Slika 5. Fibrom. (Slika iz arhiva Zavoda za oralnu kirurgiju)



Slika 6. Fibroepitelijalni polip. (Slika iz arhiva Zavoda za oralnu kirurgiju)



Slika 7. Proliferativna verukozna leukoplakija. (Preuzeto s <http://www.bdgo.hr>)



Slika 8. Vlasasta leukoplakija. (Preuzeto iz 9)



Slika 9. OLR. (Preuzeto s <http://www.cybermed.hr>)



Tablica 2. Diferencijalna dijagnoza papilarnih izraslina (preuzeto iz 3, 5)

NAZIV	ETIOLOGIJA	KLINIČKA SLIKA	NAJČEŠĆA LOKALIZACIJA	LIJEČENJE
<b>Papilom</b>	-inducirano HPV-om  - najčešće HPV tip 6 i 11	-benigna proliferacija mnogoslojnog pločastog epitela oralne sluznice  -papilarne ili bradavičaste površine (poput cvjetače)	- meko nepce i jezik	-ekscizija  -laser
<b>Upalna papilarna hiperplazija</b>	- najčešće uzrokovan loše adaptiranom protezom, lošom higijenom ili 24-satnim nošenjem proteze	-reaktivni rast sluznice nepca  -sluznica je eritematozna sa gustim poput bobica papilomatoznim izraslinama  -ervenilo potječe od infekcije <i>Candidom albicans</i>	- tvrdo nepce	-ekscizija  -kiretaža  -elektrokauterizacija  -laser  -krioterapija
<b>Verucca vulgaris</b>	-inducirana HPV-om  - HPV tip 2, 4, 6, 40	-hiperplazija mnogoslojnog pločastog epitela  -bezbolna izraslina, široke ili uske baze s papilarnim ili bobičastim izdancima  -u ustima bijele boje zbog hiperkeratoze	- labijalna sluznica	-ekscizija  -laser  - elektrokauterizacija  -krioterapija
<b>Leukoplakia</b>	-duhan -alkohol -uv. zrake -Candida albicans, HPV	-hiperkeratozu s različitim oblikom epitelne displazije i upalnim infiltratom u vezivu	-70% na vermilionu usana, bukalnoj sluznici i gingivi	-ukloniti uzročnike  -kirurški odstraniti
<b>Oralni lihen ruber</b>	-antigeni HLA: A3, A8, B5, B7, B8 -dentalni materijali -tiazidi, diuretici, penicilamini, betablokatori, salicilna kiselina, fenotiazini, litij, lorazepam, ketokonazol, streptomycin, levamizol -poremećaj metaboličnog glukoze -alicerozni kolitis, Chronova bolest i drugi...	Papularni oblik  hiperkeratotične papule  Plakozni oblik  hiperkeratotični plakovi	Papularni oblik  sluznica obraza  Plakozni oblik  dorzum jezika i gingiva	-opća terapija: kortikosteroidi, -lokalno: antiseptici, kortikosteroidi, keratolitici,
<b>Heckova bolest</b>	HPV tip 1, 13 i 32	-multiple papule i noduli boje oralne sluznice, žute ili bijele	-usnica, bukalna sluznica, jezik, gingiva frontalnih zubi i nepce	-uključuje interferon i imunomodulator imkvimod
<b>Bijeli spužvasti nevus</b>	-AD naslijeđe	-hrapava, spužvasta zadebljanja	-najčešće simetrično bukalno	-nije potrebno
<b>Pachyonicchia congenita</b>	-AD naslijeđe	-hrapava, spužvasta zadebljanja	-najčešće simetrično bukalno	Nije potrebno
<b>Darierova bolest</b>	-AD naslijeđe	- bijele papule različitih veličina	- primarno zahvaćena sluznica mekog i tvrdog nepca  - jezik, desni i bukalna sluznica kasnije	-nije potrebno
<b>Condyroma acuminatum</b>	-inducirana HPV-om, tip 2, 6, 11, 53, 54	-benigna proliferacija mnogoslojnog pločastog epitela  -roza egzofitična izraslina, široke baze, površine poput cvjetače	-labijalna sluznica, meko nepce i frenulum jezika	-ekscizija
<b>Fibrom</b>	- iritacija ili trauma	-reaktivna hiperplazija vezivnog tkiva  -široke baze ili na peteljci	-najčešće na bukalnoj sluznici i jeziku duž grizne plohe	-ekscizija  -laser
<b>Fibroepitelijalni polip</b>	- hiperplazija vezivnog tkiva na tvrdom nepcu  - plosnata izraslina oštih rubova, prirasla peteljkom za tvrdo nepce, poput lista	-uzrok: loša proteza	- tvrdo nepce	-ekscizija laser
<b>Planocelularni karcinom</b>	- vanjski čimbenici: duhan, alkohol, UV zračenje, sifilis, HPV, Candida albicans  - unutarnji čimbenici: malnutricija, manjak željeza, imunosupresivna stanja (HIV), mutirani supresor geni	- egzofitični: fungiformni, papilarni, veruciformni  - endofitični: invazivni, ulcerirajući  - leukoplakični  - eritroplakični  - eritroleukoplakični	-usnica  -jezik  -orofarinks  -metastaze!	-kirurški zahvat  -zračenje  -kemoterapija
<b>Verukozni karcinom</b>	-povezan sa uživanjem bezdimnog duhana (žvakači duhana), ali i u osoba koje ne žvaču duhan	-difuzna hiperkeratotična, oštro ograničena promjena, papilarne ili verukozne površine	-mandibularni vestibulum i bukalna sluznica	-ekscizija  -kemoterapija
<b>Verukozni ksantom</b>	-HPV -rekacija i imuni odgovor na lokaliziranu traumu epitela	-hiperplazija mnogoslojnog pločastog epitela sluznice usne šupljine s karakterističnom akumulacijom lipoproteina u vezivu  -bijela, žuta ili crvena oštro ograničena tvorba, široke baze i papilarne ili verukozne površine	-gingiva i tvrdo nepce	-ekscizija



Slika 10. PCC. (Preuzeto s <http://www.hdgo.hr>)

## LITERATURA

1. Nikitakis GN. Oral soft tissue lesions: A guide to differential diagnosis Part II: Surface alterations. *Braz J Oral Sci.* 2005;4(13):707-15.
2. Topić B. Diferencijalna dijagnoza i terapija bolesti oralnih sluznica. 1th ed. Sarajevo- Zagreb: Hercegtisak Široki Brijeg; 2004.
3. Neville DW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 2nd ed. New Delhi: Elsevier; 2002.
4. Miše I. Oralna kirurgija. Zagreb: Jumena; 1983.
5. Cekić- Arambašin A, Vidas I, Topić B, Alajbeg I, Vučićević Boras V, Biočina-Lukenda D, Glažar I, Maričić D. Oralna medicina. 1th ed. Zagreb: Školska knjiga, 2005.
6. Dimitrios S, Maria-Aikaterini P, Alexandre F, Nikolaos S. *Intern Med.* 2012;51(11):1453. Epub 2012 Jun 1.
7. Brajlo V, Oralna leukoplakija – kako do dijagnoze. *Sonda.* 2007; 8(14-15): 64-65.
8. Greenberg MS, Glick M. Burketova oralna medicina. Dijagnoza i liječenje. 10th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
9. Cawson R, Odell E. Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine. 8th ed. London: Elsevier; 2008.