

Папіломавірусна інфекція та веруциформна епідермодисплазія Левандовського – Лютца

В.Г. Кравченко¹, А.В. Кравченко², Я.О. Ємченко¹, О.В. Безега¹, К.В. Васильєва¹, В.І. Каменів¹

¹Полтавський державний медичний університет

²Харківський національний медичний університет

Резюме.

Мета дослідження – дати аналітичну оцінку сучасних уявлень про роль вірусів папіломи людини (ВПЛ) у етіогенезі веруциформної епідермодисплазії Левандовського-Лютца (ВЕДЛЛ) і окреслення конкретних завдань для поглибленого вивчення проблеми.

Матеріали і методи. Повідомлення про випадки ВЕДЛЛ в фаховій літературі і спостереження авторів, тлумачення результатів спостережень.

Результати та обговорення. Спостерігається зацікавленість у науковців до проблеми, пов'язаної з ВПЛ і їх роллю в етіогенезі ВЕДЛЛ. Відзначається недосконалість знань про патогенез дерматозу, підкреслюється вплив УФ-радіації як триггерного чинника.

Висновки. ВЕДЛЛ розглядається як рідкісний хронічний диспластичний процес, спричинений різними типами ВПЛ з можливою неопластичною трансформацією. Нинішній стан проблеми потребує подальших досліджень з метою вирішення або уточнення низки питань, зокрема, спадковості дерматозу і патогенетичних передумов неопластичної трансформації. Лікарям-спеціалістам слід накопичувати спостереження за пацієнтами з ВЕДЛЛ з використанням не тільки клінічного діагностування бородавко-подібних дерматозів з проведенням диференційного діагнозу, а і використанням лабораторних досліджень. Особливої уваги потребують пацієнти – діти.

Ключові слова: віруси папіломи людини, веруциформна епідермодисплазія, неопластична трансформація, клініка, діагностика, лікування, проблеми.

DOI: 10.33743/2308-1066-2024-2-15-19

Вступ

Віруси папіломи людини (ВПЛ) – це загальна назва відомих типів папіломавірусів, об'єднаних в родину Human papillomavirus (HPV). Ще донедавна вважалося, що вони здатні зумовлювати виникнення доброякісних новоутворень на шкірі. Проте сьогодні відомо, що ВПЛ не тільки стають причиною папілом, бородавок, гострокінцевих кондилом на статевих органах, а і причетні до збільшення ризику розвитку неопластичних процесів. В останні роки увага до ВПЛ помітно зросла, їх роль до раку шкіри і слизових оболонок уже не піддається сумнівам [35, 36]. ВПЛ інфікують проліферативні епітелійні клітини базального шару епідермісу шкіри і слизових оболонок сечостатевих органів з високим ступенем сприйнятливості до певного типу клітин, наслідком дії яких стають ураження відповідного біологічного субстрату [8]. Інфіковані клітини базального шару стають зазвичай постійним джерелом інфікування інших клітин епітелію, що проходять послідовні стадії своєї еволюції. Віруси спроможні чинити на епітелій продуктивний або трансформівний вплив. Внаслідок продуктивної дії виникають доброякісні новоутворення, зокрема різні види кондилом

і папілом шкіри та слизових оболонок, а під час трансформівної дії – дисплазії важкого ступеню [19, 36]. Підкреслюється необхідність розширення досліджень з метою накопичення доказів ролі шкірної вірусної інфекції, як чинника ризику карциноми кератиноцитів, а також потенційної взаємодії між шкірними вірусними інфекціями та впливом УФ-радіації. Результати таких досліджень, на думку авторів, могли би послужити розвиткові нових стратегій запобігання карциноми кератиноцитів [5, 33]. Ці ж автори зазначають, що відкриття нових типів вірусів і їх мутацій сприяло би подальшому вивченню ролі ВПЛ у шкірному онкогенезі.

Мета дослідження – дати аналітичну оцінку сучасних уявлень про роль вірусів папіломи людини (ВПЛ) у етіогенезі веруциформної епідермодисплазії Левандовського-Лютца (ВЕДЛЛ) і окреслення конкретних завдань для поглибленого вивчення проблеми. Інфекція вірусу папіломи людини вважається найпоширенішою інфекцією, що передається сексуальним шляхом у всьому світі, що створює все більш значущу міждисциплінарну медичну проблему, оскільки більшість цих інфекцій тривають протягом багатьох

тижнів чи місяців. Віруси можуть бути відповідальними також за розвиток пухлин сечовивідних шляхів, аногенітальних, шлунково-кишкових, навіть, пухлин голови та шиї. Хоча виявлення конділоматів, пов'язаних з ВПЛ, відбувається переважно візуально, як у жінок, так і чоловіків, а діагноз попередників карциноми шийки матки у жінок можливий за допомогою мазка за допомогою Pap – тесту, для позагенітальних її проявів все ж не існує структурованої програми раннього виявлення. Тим часом, дослідження перспективних вакцин проти ВПЛ підтверджують, що їх слід використовувати для первинної профілактики залежних від них захворювань. Однак, потрібно більше досліджень для з'ясування реальних переваг та недоліків таких вакцин [36].

Відомі на сьогодні ВПЛ розділені на дві групи з урахуванням їхньої трансформівної активності щодо епітеліальних клітин. Так, до групи ППВ з низьким онкогенним ризиком відносять віруси типів 1, 2, 3, 5, 6, 11, 30, 40, 42, 43, 44, 53, 61. Папіломавірусна інфекція, спричинена вірусами низького онкогенного ризику, найчастіше виявляється продуктивною формою ураження. До групи ППВ високого онкогенного ризику віднесені віруси типів 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Вірогідно, перелік типів ВПЛ високого онкогенного ризику може поповнюватись в процесі уточнення будови ДНК досліджуваних вірусів та визначення нових типів середнього онкогенного ризику. Особливо онкогенні типи вірусу потрапляючи в організм, вбудовують свою ДНК в клітини слизових та шкіри. Запускаються механізми неконтрольованого поділу клітини, що і призводить до розвитку неопластичного процесу.

У 2022 році виповнилося 100 років з часу описання F. Lewandowsky і W. Lutz дерматозу під назвою «*Epidermodysplasia verruciformis*» [26]. Випадок стосувався молодій пацієнтки, шкірні симптоми у якій характеризувались папуло-бородавчатими ефлоресценціями, а в останні два роки до них додалися спіноцелюлярно-ракові пухлини на кистях. Гістологічними дослідженнями в ураженій шкірі виявлено гіперкератоз, паракертоз акантоз і вакуолізацію клітин в потовщених остистому і зернистому шарі та характерною присутністю своєрідних пухирчасто – змінених клітин, а в роговому шарі – чарунко-подібних порожнеч. У 1927 році W. Lutz та R. Rössle дали клінічну та гістологічну характеристику хвороби та зробили висновок про її спадковий характер [29]. Вони також наголосили на відмінностях між *Epidermodysplasia verruciformis* та іншими вірусними захворюваннями шкіри, такими як моллюск контагіозум та вариола. Ця стаття мала велике значення для подальшого вивчення хвороби та сприяла популяризації терміну «*epidermodysplasia verruciformis*».

У 1928 році в журналі «*Archiv für Dermatologie und Syphilis*» опублікована інша стаття Левандовського і Лутца [27], в якій автори, досліджуючи папіломатоз (Pierce), намагалися з'ясувати його гістологічну структуру та етіологічну природу. Було з'ясовано, що папіломатоз Pierce є гіперпластичним процесом, що виникає від місцевого подразнення шкіри, припускаючи також можливість виникнення папіломатозу у відповідь на вірусну інфекцію. Ці відомості стали важливим кроком у у подальших

дослідженнях етіології папіломатозу та подібних захворювань шкіри. У 1938 році ці ж автори в ще одній статті, що стосувалася *epidermodysplasia verruciformis* детально описали клінічний перебіг захворювання, включаючи типові ефлоресценції, їх локалізацію та частоту виникнення. Вони також звертали увагу на наявність папіломатозних бляшок, що можуть виникати у пацієнтів [29]. Гістологічні дослідження, описані в статті, свідчили про особливості структури шкіри у пацієнтів, зокрема збільшення кількості лімфоцитів в епідермісі та дерми і розглядалися авторами діагностичними критеріями дерматозу. Підкреслювалась також важливість диференційної діагностики епідермодисплазії веррукіформіс з іншими захворюваннями шкіри, такими як папіломи, вірусні бородавки тощо.

У подальшому, захворювання під назвою веруциформна епідермодисплазія Левандовського-Лютца (ВЕДЛЛ) описувалось багатьма авторами як рідкісний хронічний дерматоз, часто спадкового походження, що характеризується виявленням у хворих на дисплазію ВПЛ різних типів (зокрема, HPV- 5, 8, 9, 12) і схильністю до бластоматозної трансформації [1, 11, 32].

Деякі дослідники дерматозу *Epidermodysplasia verruciformis* розглядають його як модель шкірного генетичного раку людини, спричиненого специфічними вірусами папіломи людини у взаємодії з імуногенетичними та екологічними чинниками, особливо УФ-опроміненням, що призводять до нездатності імунної системи пацієнтів реагувати на дисплазію епідермісу [5, 19, 30].

Спираючись на аналіз літературних даних і результати власного дослідження пацієнтки з ВЕДЛЛ у поєднанні з базаліомою, А. Каламкарян і В. Самсонов, розглядали епідермодисплазію як преанкрозний генодерматоз вірогідно вірусної природи з відносно високою потенційною можливістю до бласттрансформації, дещо пізніше інші автори приводили свої спостереження неопластичних процесів у пацієнтів на ВЕДЛЛ [20, 19, 22, 30]

Захворювання на ВЕДЛЛ нерідко реєструвались у пацієнтів з проявами інших дисплазій і патологічних процесів – лімфатичних судин, ВІЛ-інфекції, розвитком хвороби Боуена, Т-клітинної лімфоми тощо [2, 16, 12, 19].

Спостережувані випадки ВЕДЛЛ реєструвались переважно у пацієнтів зрілого і старшого віку (принаймні, після 20 років), причому у більшості з них бородавкові ефлоресценції були з дитинства [1]. Проте, частина хворих заперечувала наявність в анамнезі бородавко-подібних елементів. Можна припустити, що зазначені прояви цього симптомокомплексу, незважаючи на їх існування ще в дитинстві, залишились поза увагою дітей і батьків. Тобто, вони не діагностуються і не ідентифікуються своєчасно, як одна із його важливих клінічних ознак.

Хоча більшість випадків ВЕДЛЛ описуються як поодинокі (спорадичні), водночас, відомі спостереження про родинні випадки розвитку захворювань у дітей, що народжувалися від батьків, які перебували у кровних зв'язках. Окремі автори відзначали захворювання в декількох поколіннях однієї родини [6] Дана обставина, вірогідно, свідчить

про певну значимість генетичного чинника в патогенезі ВЕДЛЛ.

Згідно зазначеного вище розподілу, веруциформна епідермодисплазія Левандовського – Лютца викликається вірусами типів 3, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 25, 36, 38, 46, 47, 49, 50 [11, 14, 18, 31, 36]; хвороба Боуена – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68[36]; карцинома – 5, 8, 14, 17, 20, 47 типів [35, 36].

Отже, згідно сучасних уявлень, epidermodysplasia verruciformis представляється як рідкісний, успадкований дерматологічний стан, якому властива підвищена сприйнятливість до конкретних генотипів ВПЛ, зумовлюючих виникнення доброякісних чи злоякісних уражень шкіри [1].

Клінічна картина ВЕДЛЛ, згідно більшості спостережень, характеризується наявністю у хворих переважно множинної, дисемінованої або генералізованої висипки, схожої по зовнішньому вигляду з вульгарними або плоскими бородавками. Вона локалізується переважно на обличчі, кінцівках, тулубі у вигляді чітко обмежених плоских папул з дещо бородавчастою поверхнею, покритих сіруватими, інколи масними лусочками. Інколи елементи висипки зустрічаються на слизовій губ і уретри. Папули – різні за розміром (від 0,3 см до 0,5–1 см в діаметрі), формою (круглі, еліпсоподібні, полігональні) та забарвленням – від тілесного до світло – брунатного чи червоного. Висипка іноді розташовується лінійно, має схильність до групування з утворенням бляшок. На тулубі іноді спостерігається дрібно-висівкоподібне лущення епідермісу. Нігтьові платівки можуть бути потоншеними з подовжніми заглибленнями. Одночасно можуть спостерігатися плоскі юнацькі або вульгарні бородавки, інколи – лінійний невус чи явища долонно-підшовної кератодермії. Суб'єктивно дерматоз проявляється слабо вираженим свербіжем, але нерідко не викликає жодних відчуттів.

Діагностика папіломавірусної інфекції (ПВІ): такі прояви, як папіломи шкіри, гострокінцеві кондиломи, вульгарні бородавки, як правило, визначаються візуально і додаткових досліджень не потребують. За ВЕДЛЛ, пов'язаною з можливою неопластичною трансформацією, застосовуються спеціальні дослідження. Застосовують, цитологічні дослідження (Пап-тест), виявлення ДНК папіломавірусу, біопсію ураженої тканини з метою подальшого дослідження під мікроскопом для визначення папіломавірусу чи патологічних змін, пов'язаних з його дією. Для Пап-тесту збирається на лабораторний аналіз зразок клітин з поверхні ураженої шкіри. Зібрані клітини оглядаються під мікроскопом для виявлення ознак інфекції або аномальних змін, які можуть бути пов'язані з ПВІ. Для виявлення ДНК папіломавірусу у зразку клітин або тканини застосовується полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), яка дозволяє амплікувати та виявити конкретні типи папіломавірусу, інколи за наявності навіть невеликої кількості вірусної ДНК. У разі отримання позитивного результату Пап-тесту або тесту на виявлення ДНК папіломавірусу, може виникнути потреба у додатковому обстеженні з метою більш детальної оцінки і уточнення стану папіломавірусної інфекції (біопсія, ультразвукове дослідження, молекулярні тести на визначення конкретного типу вірусів, що викликав інфекцію).

Це може бути корисним для динамічного спостереження, відслідковування прогресу та вибору лікування. Точна діагностика папіломавірусної інфекції може вимагати комбінації різних методів дослідження та консультації досвідченого лікаря-онколога. В разі підозри на ВЕДЛЛ слід диференціювати з веруциформним акродерматозом Гопфа, бородавчастим червоним плоским лишаям, бородавчастим туберкульозом шкіри, дискератозом Дар'є, генералізованим верукозом. Гістологічні зміни проявляються переважно гіперкератозом, розволокненням рогового шару, акантозом, сплюсненістю зернистого шару, своєрідною вакуолізацією клітин верхніх рядів мальпігійового шару, в зернистому і шипуватому шарі-вакуольна дистрофія у вигляді порожніх клітин [1, 3, 7]. Наші власні спостереження стосуються 2-х пацієнтів з ВЕДЛЛ. Обидва пацієнти – чоловіки старшого віку. Вони не мали проявів дерматозу в дитяче-підлітковому віці і заперечували наявність подібних захворювань у батьків і близьких родичів. Батьки не були пов'язані кровними стосунками. Прояви дерматозу у вигляді розповсюджених папульозно-бородавчатих ефлоресценцій (переважно на тулубі і кінцівках у одного і на розгинальних поверхнях кінцівок-у іншого) виникли у зрілому віці і суб'єктивних розладів не викликали. У одного з них маніфестація бородавчатих ефлоресценцій виникла, вірогідно, під впливом хронічного стресового стану (пацієнт – військовослужбовець, тривалий час перебував на передовій Східного фронту під час АТО). У іншого пацієнта провокуючі чинники не встановлені. Упродовж двох років спостереження за першим і упродовж 10-річного спостереження за другим пацієнтом ознак неоплазії не виявлено. Відсутність неопластичної трансформації ВЕДЛЛ в даних випадках було пов'язане, вірогідно, з існуванням у них неонкогенних типів ВПЛ.

Лікування ВЕДЛЛ. Чітко розроблених підходів до терапії ВЕДЛЛ поки що не існує. Рекомендовані нині вітамін А, полівітаміни, ретіноева кислота тощо, а також електрокоагуляція, кріотерапія за розповсюджених бородавчатих папул дають у багатьох випадках незначний або короткочасний ефект.

Висновки

Таким чином, ВЕДЛЛ нині розглядається як рідкісний хронічний диспластичний процес нерідко спадкового походження, спричинений різними типами ВПЛ з можливою неопластичною трансформацією. З метою вирішення або уточнення низки питань необхідні додаткові дослідження, зокрема: 1) чому захворювання виникає у одних пацієнтів в зрілому віці, у інших – в дитячому; 2) чому не завжди спостерігається феномен успадкування хвороби, чому частіше відсутні симптоми захворювання у близьких родичів тощо. Важливо з'ясувати окремі патогенетичні ланки дерматозу, зокрема, роль імунно-біологічного стану організму. Лікарям-спеціалістам слід накопичувати спостереження за пацієнтами з ВЕДЛЛ з використанням не тільки клінічного діагностування бородавко-подібних дерматозів з проведенням диференційного діагнозу з клінічно схожими захворюваннями, а і використанням новітніх лабораторних досліджень. Особливої уваги потребують пацієнти – діти, у яких досить часто спостерігаються бородавчаті розростання.

Список літератури

- 1 Степаненко Р.Л. Генітальна папіломавірусна інфекція: сучасний стан проблеми та перспективи її розв'язання. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2009. № 2. С. 88–105.
- 2 Acquired epidermodysplasia verruciformis in an HIV-infected patient/ SM Broekaert, J Ehrchen, R Büttner et al. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014. Vol. 12. N4. P. 353–5. doi: 10.1111/ddg.12259.
- 3 A novel human papillomavirus identified in epidermodysplasia verruciformis / AJ Harris, K Purdie, IM Leigh et al. *Br J Dermatol*. 1997. Vol. 136. N4. P. 587–91.
- 4 Association between human polyomaviruses and keratinocyte carcinomas: a prospective cohort study/ RP Amorrrortu, Y Zhao, JL Messina et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021. Vol. 30. N9. P. 1761–64. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0332.
- 5 Claudin expression profile in flat wart and cutaneous squamous cell carcinoma in epidermodysplasia verruciformis / da Cruz Silva LL, de Oliveira WRP, Pereira NV et al. *Sci Rep*. 2020. Vol. 10. N1. P. 9268. doi: 10.1038/s41598-020-66065-y.
- 6 Circulating immunosuppressive regulatory T cells predict risk of incident cutaneous squamous cell carcinoma/ DE Rollison, JL Messina, BS Cherpelis et al. *Front Med (Lausanne)*. 2021. N8. P. 735585. doi: 10.3389/fmed.2021.735585.
- 7 Cutaneous human papillomaviruses and the risk of keratinocyte carcinomas / DE Rollison, RP Amorrrortu, Y Zhao et al. *Cancer Res*. 2021. Vol. 81. N17. P. 4628–38. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0805.
- 8 Cutaneous viral infections associated with ultraviolet radiation exposure / Y Zhao, RP Amorrrortu, NA Fenske et al. *Int J Cancer*. 2021. Vol. 148. N2. P. 448–58. doi: 10.1002/ijc.33263.
- 9 do Couto Meireles SIF, de Andrade SMF, de Lima Júnior CLH, Pires MC. Epidermodysplasia verruciformis in a young man with HIV since birth – case report. *An Bras Dermatol*. 2013. Vol. 88(6 Suppl 1). P. 190–2. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132328.
- 10 Epidermodysplasia verruciformis. Skin carcinoma containing human papillomavirus type 5 DNA sequences and primary hepatocellular carcinoma associated with chronic hepatitis B virus infection in a patient/ PC van Voorst Vader, G Orth, V Dutronquay et al. *Acta Dermatovenerol*. 1986. Vol. 66. N30. P. 231–6.
- 11 Epidermodysplasia verruciformis. A case associated with primary lymphatic dysplasia, depressed cell-mediated immunity and Bownes disease containing human papillomavirus 16 DNA / RS Ostrow, D Manias, AJ Mitchell et al. *Arch. Dermatol*. 1987. Vol. 123. N11. P. 1511–16.
- 12 Epidermodysplasia verruciformis in the setting of HIV infection/ Pür Chen, H Kamino, RF Walters et al. *Dermatol Online J*. 2008. Vol. 14. N10. P. 1.
- 13 Epidermodysplasia verruciformis after cutaneous T-cell lymphoma: periungual presentation/ JE Cutlan, RM Rashid, C Torres-Cabala et al. *Dermatol Online J*. 2010. Vol. 16. N8. P. 12.
- 14 Epidermodysplasia verruciformis associated with HPV 10/ A Zahir, L Craig, P Rady et al. *Dermatol Online J*. 2013. Vol. 19. N4. P. 2.
- 15 Familial epidermodysplasia verruciformis of Lewandowsky and Lutz / K Rajagopalan, J Bahr, DS Loo, et al. *Arch Dermatol*. 1972. Vol. 105. N1. P. 73–8.
- 16 Fierlbeck G, Fierlbeck B, Rassner G, Pfister H. Epidermodysplasia verruciformis bei einem Geschwisterpaar: HPV-16-induziertes spinözelluläres Karzinom in der Leiste – 2 freres ayant une epidermodysplasia verruciforme de Lewandowsky Lutz. *Aktuel Dermatol*. 1989. Vol. 15. N5. P. 150–3.
- 17 Galla F, Dei Rossi C. Un caso di epidermodysplasia verruciforme di Lewandowski-Lutz. *Minerva Dermatol*. 1968. Vol. 43. N9. P. 452–8.
- 18 Garbuglia AR. Human papillomavirus in head and neck cancer. *Cancers (Basel)*. 2014. Vol. 6. N3. P. 1705–26. doi: 10.3390/cancers6031705.
- 19 Genetic variations in the epidermodysplasia verruciformis (EVER/TMC) genes, cutaneous human papillomavirus infection and squamous cell carcinoma of the skin / SS Hampras, DE Rollison, M Tommasino et al. *Br J Dermatol*. 2015. Vol. 173. N6. P. 1532–5. doi: 10.1111/bjd.13991.
- 20 Gewirtzman A, Bartlett B, Tying S. Epidermodysplasia verruciformis and human papilloma virus. *Curr Opin Infect Dis*. 2008. Vol. 21. N2. P. 141–6. doi: 10.1097/QCO.0b013e3282486c9.
- 21 Grinspan D, Abulafia J, Sanchez Caballero J. Epidermodysplasia verruciforme de Lewandowsky-Lutz con signos de atipia celular en todas sus lesiones. *MedCutan Ibero Lat Am*. 1974. N1. P. 5–13.
- 22 Guarneri B. Contributo allo studio della epidermodysplasia verruciforme di Lewandowsky-Lutz. (A proposito di un caso). *G Ital Dermatol Minerva Dermatol*. 1970. Vol. 45. N4. P. 275–8.
- 23 Incidental epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus infection (EV acanthoma): evidence for 8#39; field cancerization#39; and a putative cofactor in seborrheic keratosis/ A Rohwedder, H Foong, SK Tying et al. *J Cutan Pathol*. 2008. Vol. 35. N12. P. 1151–5. doi: 10.1111/j.1600-0560.2007.00920.x
- 24 Jorda V, Rüzicka J, Rotschild L. Epidermodysplasia verruciformis (Lewandowsky-Lutz). *Cesk Dermatol*. 1969. Vol. 44. N4. P. 150–3.
- 25 Kirchoff MG, Au S. Brazilian waxing and human papillomavirus: a case of acquired epidermodysplasia verruciformis. *CMAJ*. 2015. Vol. 187. N2. P. 126–8. doi: 10.1503/cmaj.140198.
- 26 Lazzaro C, Giardina A, Randazzo SD. Sulla epidermodysplasia verruciforme di Lewandowsky-Lutz [On Lewandowsky-Lutz verruciform epidermodysplasia]. *Minerva Dermatol*. 1966;41(1):4–13.
- 27 Lewandowsky F, Lutz W. Epidermodysplasia verruciformis. *Archiv Dermatol. Syph*. 1922. Vol. 141. P. 193–203.
- 28 Lewandowsky F, Lutz W. Zur histologie und ätiologie der papillomatosis cutis carcinoides (Pierce). *Archiv Dermatol. Syph*. 1928. Vol. 158. N1. P. 1–32.
- 29 Lutz W. ta Rössle W. Über die lymphozytäre infiltration der haut bei epidermodysplasia verruciformis Lewandowsky und Lutz. *Haut- u. Geschl.-Kr*. 1927. N7. P. 197–208.
- 30 Lutz W. Rössle W. Epidermodysplasia verruciformis, ein beitrag zur kenntnis der papillomatosis cutis lenticularis. *Archiv Dermatol. Syph*. 1936. P. 63–86.
- 31 Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin. *Arch Dermatol*. 1995. Vol. 131. N11. P. 1312–8.
- 32 Misiewicz J, Rubisz-Brzezinska J, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis wywołana wirusem HPV 12. *Przegląd dermatologiczny*. 1988. Vol. 75. N4. P. 286–92.
- 33 Natural history of incident and persistent cutaneous human papillomavirus and human polyomavirus infections / RP Amorrrortu, Y Zhao, Fenske, NA Cherpelis BS et al. *J Infect Dis*. 2022. Vol. 226. N7. P. 1162–74. doi: 10.1093/infdis/jiac004.
- 34 Patel T, Morrison LK, Rady P, Tying S. Epidermodysplasia verruciformis and susceptibility to HPV. *Dis Markers*. 2010. Vol. 29. N3–4. P. 199–206. doi: 10.3233/DMA-2010-0733.
- 35 Perianal epidermodysplasia verruciformis associated with human papillomavirus 5 after a renal transplant / L Edwards, JC Reutter, TE Foster et al. *J Low Genit Tract Dis*. 2017. Vol. 21. N3. P. e35–e36. doi: 10.1097/LGT.0000000000000316.
- 36 Shibata M, Ikui T, Tanaka I. Two cases of epidermodysplasia verruciformis. *Skin Research*. 1986. Vol. 28. N4. P. 610–17.
- 37 Soheili M, Keyvani H, Soheili M, Nasser S. Human papilloma virus: a review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med J Islam Repub Iran*. 2021. Vol. 35. P. 65. doi: 10.47176/mjiri.35.65.
- 38 Us D. Yeni, daha yeni, en yeni insan polyomavirüsleri: Nereye kadar. *Mikrobiyol Bul*. 2013. Vol. 47. N2. P. 362–81. doi: 10.5578/mb.5377.
- 39 Viruses in skin cancer (VIRUSCAN): study design and baseline characteristics of a prospective clinic-based cohort study/ RP Amorrrortu, NA Fenske, BS Cherpelis et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020. Vol. 29. N1. P. 39–48. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0446.
- 40 Zare A, Janghorban R. Awareness and practice of female beauty salon staff about human papilloma virus and its transmission in public hair removal using wax in Shiraz, southwest of Iran. *Adv Biomed Res*. 2020. N9. P. 24. doi: 10.4103/abr.abr_241_19.

References

- 1 Stepanenko RL. Genital papillomavirus infection: current state of the problem and prospects for its solution. *Ukr Zhurnal Dermatol, Venerol, Kosmet*. 2009;(2):88–105.
- 2 Broekaert SM, Ehrchen J, Büttner R, Pfister HJ, Metzke D. Acquired epidermodysplasia verruciformis in an HIV-infected patient. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(4):353–5. doi: 10.1111/ddg.12259.
- 3 Harris AJ, Purdie K, Leigh IM, Proby C, Burge S. A novel human papillomavirus identified in epidermodysplasia verruciformis. *Br J Dermatol*. 1997;136(4):587–91.
- 4 Amorrrortu RP, Zhao Y, Messina JL, Schell MJ, Fenske NA, Cherpelis BS, et al. Association between human polyomaviruses and keratinocyte carcinomas: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(9):1761–64. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0332.
- 5 da Cruz Silva LL, de Oliveira WRP, Pereira NV, Halpern I, Tanabe CKD, Mattos MSG, et al. Claudin expression profile in flat wart and cutaneous squamous cell carcinoma in epidermodysplasia verruciformis. *Sci Rep*. 2020;10(1):9268. doi: 10.1038/s41598-020-66065-y.
- 6 Rollison DE, Messina JL, Cherpelis BS, Fenske NA, Schell MJ, Adeegbe DO, et al. Circulating immunosuppressive regulatory T cells predict risk of incident cutaneous squamous cell carcinoma. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:735585. doi: 10.3389/fmed.2021.735585.
- 7 Rollison DE, Amorrrortu RP, Zhao Y, Messina JL, Schell MJ, Fenske NA, et al. Cutaneous human papillomaviruses and the risk of keratinocyte carcinomas. *Cancer Res*. 2021;81(17):4628–38. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0805.
- 8 Zhao Y, Amorrrortu RP, Fenske NA, Cherpelis B, Messina JL, Sondak VK, et al. Cutaneous viral infections associated with ultraviolet radiation exposure. *Int J Cancer*. 2021;148(2):448–58. doi: 10.1002/ijc.33263.
- 9 do Couto Meireles SIF, de Andrade SMF, de Lima Júnior CLH, Pires MC. Epidermodysplasia verruciformis in a young man with HIV since birth – case report. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6 Suppl 1):190–2. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132328.
- 10 van Voorst Vader PC, Orth G, Dutronquay V, Driessen LH, Eggink HF, Kallenberg CG et al. Epidermodysplasia verruciformis. Skin carcinoma containing human papillomavirus type 5 DNA sequences and primary hepatocellular carcinoma associated with chronic hepatitis B virus infection in a patient. *Acta dermatovenerol*. 1986;66(30):231–6.
- 11 Ostrow RS, Manias D, Mitchell AJ, Stawowy L, Faras AJ. Epidermodysplasia verruciformis. A case associated with primary lymphatic dysplasia, depressed cell-mediated immunity and Bownes disease containing human papillomavirus 16 DNA. *Arch. Dermatol*. 1987;123(11):1511–16.
- 12 Chen PJ, Kamino H, Walters RF, Rosenman K, Pomeranz MK, Sanchez M. Epidermodysplasia verruciformis in the setting of HIV infection. *Dermatol Online J*. 2008;14(10):1.
- 13 Cutlan JE, Rashid RM, Torres-Cabala C, Tying SK, Thomas V. Epidermodysplasia verruciformis after cutaneous T-cell lymphoma: periungual presentation. *Dermatol Online J*. 2010;16(8):12.
- 14 Zahir A, Craig L, Rady P, Tying S, Ehrlich A. Epidermodysplasia verruciformis associated with HPV 10. *Dermatol Online J*. 2013;19(4):2.
- 15 Rajagopalan K, Bahr J, Loo DS, Tay CH, Chin KN, Tan KK. Familialepidermodysplasia verruciformis of Lewandowsky and Lutz. *Arch Dermatol*. 1972;105(1):73–8.
- 16 Fierlbeck G, Fierlbeck B, Rassner G, Pfister H. Epidermodysplasia verruciformis bei einem Geschwisterpaar: HPV-16-induziertes spinözelluläres Karzinom in der Leiste – 2 freres ayant une epidermodysplasia verruciforme de Lewandowsky Lutz. *Aktuel Dermatol*. 1989;15(5):150–3.
- 17 Galla F, Dei Rossi C. Un caso di epidermodysplasia verruciforme di Lewandowsky-Lutz. *Minerva Dermatol*. 1968;43(9):452–8.
- 18 Garbuglia AR. Human papillomavirus in head and neck cancer. *Cancers (Basel)*. 2014;6(3):1705–26. doi: 10.3390/cancers6031705.
- 19 Hampras SS, Rollison DE, Tommasino M, Gheit T, Schabath MB, Messina JL, et al. Genetic variations in the epidermodysplasia verruciformis (EVER/TMC) genes, cutaneous human papillomavirus infection and squamous cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1532–5. doi: 10.1111/bjd.13991.
- 20 Gewirtzman A, Bartlett B, Tying S. Epidermodysplasia verruciformis and human papilloma virus. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21(2):141–6. doi: 10.1097/QCO.0b013e3282486c9.
- 21 Grinspan D, Abulafia J, Sanchez Caballero J. Epidermodysplasia verruciforme de Lewandowsky-Lutz con signos de atipia celular en todas sus lesiones. *MedCutan Ibero Lat Am*. 1974;(1):5–13.
- 22 Guarneri B. Contributo allo studio della epidermodysplasia verruciforme di Lewandowsky-Lutz. (A proposito di un caso). *G Ital Dermatol Minerva Dermatol*. 1970;45(4):275–8.
- 23 Rohwedder A, Foong H, Tying SK, Rady P, Carlson JA. Incidental epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus infection (EV acanthoma): evidence for 8#39; field cancerization#39; and a putative cofactor in seborrheic keratosis. *J Cutan Pathol*. 2008;35(12):1151–5. doi: 10.1111/j.1600-0560.2007.00920.x.
- 24 Jorda V, Rüzicka J, Rotschild L. Epidermodysplasia verruciformis (Lewandowsky-Lutz). *Cesk Dermatol*. 1969;44(4):150–3.
- 25 Kirchoff MG, Au S. Brazilian waxing and human papillomavirus: a case of acquired epidermodysplasia verruciformis. *CMAJ*. 2015;187(2):126–8. doi: 10.1503/cmaj.140198.
- 26 Lazzaro C, Giardina A, Randazzo SD. Sulla epidermodysplasia verruciforme di Lewandowsky-Lutz [On Lewandowsky-Lutz verruciform epidermodysplasia]. *Minerva Dermatol*. 1966;41(1):4–13.
- 27 Lewandowsky F, Lutz W. Epidermodysplasia verruciformis. *Archiv Dermatol. Syph*. 1922;141(1):193–203.
- 28 Lewandowsky F, Lutz W. Zur histologie und ätiologie der papillomatosis cutiscarcinoides (Pierce). *Archiv für Dermatologie und Syphilis*. 1928;158(1):1–32.
- 29 Lutz W. Ta Rössle W. Über die lymphozytäre infiltration der haut bei epidermodysplasia verruciformis Lewandowsky und Lutz. *Haut- u. Geschl.-Kr*. 1927;(7):197–208.
- 30 Lutz W. Rössle W. Epidermodysplasia verruciformis, ein beitrag zur kenntnis der papillomatosis cutis lenticularis. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*. 1936;63–86.
- 31 Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin. *Arch Dermatol*. 1995;131(11):1312–8.
- 32 Misiewicz J, Rubisz-Brzezinska J, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis wywołana wirusem HPV 12. *Przegląd dermatologiczny*. 1988;75(4):286–92.
- 33 Amorrrortu RP, Zhao Y, Fenske NA, Cherpelis BS, Messina JL, Giuliano AR, et al. Natural history of incident and persistent cutaneous human papillomavirus and human polyomavirus infections. *J Infect Dis*. 2022;226(7):1162–74. doi: 10.1093/infdis/jiac004.
- 34 Patel T, Morrison LK, Rady P, Tying S. Epidermodysplasia verruciformis and susceptibility to HPV. *Dis Markers*. 2010;29(3–4):199–206. doi: 10.3233/DMA-2010-0733.
- 35 Edwards L, Reutter JC, Foster TE, Rady PL, Tying SK. Perianal epidermodysplasia verruciformis associated with human papillomavirus 5 after a renal transplant. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(3):e35–e36. doi: 10.1097/LGT.0000000000000316.
- 36 Shibata M, Ikui T, Tanaka I. Two cases of epidermodysplasia verruciformis. *Ski Research*. 1986;28(4):610–17.
- 37 Soheili M, Keyvani H, Soheili M, Nasser S. Human papilloma virus: a review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35:65. doi: 10.47176/mjiri.35.65.
- 38 Us D. Yeni, daha yeni, en yeni insan polyomavirüsleri: Nereye kadar?. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47(2):362–81. doi: 10.5578/mb.5377.
- 39 Amorrrortu RP, Fenske NA, Cherpelis BS, Vijayan L, Zhao Y, Balliu J, et al. Viruses in skin cancer (VIRUSCAN): study design and baseline characteristics of a prospective clinic-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(1):39–48. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0446.
- 40 Zare A, Janghorban R. Awareness and practice of female beauty salon staff about human papilloma virus and its transmission in public hair removal using wax in Shiraz, southwest of Iran. *Adv Biomed Res*. 2020;9:24. doi: 10.4103/abr.abr_241_19.

PAPILOMAVIRUS INFECTION AND VERRUICIFORM EPIDERMODYSPLASIA OF LEVANDOWSKI–LUTZ

V. G. Kravchenko¹, A. V. Kravchenko², Ya. O. Yemchenko¹, O. V. Bezeha¹, K. V. Vasyliieva¹, V. I. Kamenev¹¹ Poltava State Medical University² Kharkiv National Medical University**Abstract**

The purpose of the study is to provide an analytical assessment of modern ideas about the role of human papillomavirus (HPV) in the etiology of Lewandowski-Lutz verruciform epiderodysplasia (VEDLL) and outline specific tasks for an in-depth study of the problem

Materials and methods. Reports on cases of VEDLL in the professional literature and authors' observations, interpretation of the results of observations.

Results and discussion. There is an interest among scientists in the problem related to HPV and their role in the etiology of VEDLL. The imperfection of knowledge about the pathogenesis of dermatosis is noted, the influence of UV radiation as a trigger factor is emphasized.

Conclusions. VEDLL is considered a rare chronic dysplastic process caused by different types of HPV with possible neoplastic transformation. The current state of the problem requires further research in order to solve or clarify a number of issues, in particular, the heredity of dermatosis and the pathogenetic prerequisites of neoplastic transformation. Specialist doctors should accumulate observation of patients with VEDLL using not only clinical diagnosis of wart-like dermatoses with differential diagnosis, but also using laboratory tests. Children patients need special attention.

Keywords: human papilloma viruses, verruciform epidermodysplasia, neoplastic transformation, clinic, diagnosis, treatment, problems.

Відомості про авторів:

Кравченко Володимир Григорович – доктор мед. наук, професор, проф. кафедри шкірних і венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету, м. Полтава

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5538-3991>;

Кравченко Андрій Володимирович – кандидат мед. наук, асистент кафедри дерматовенерології з курсом ВІЛ/ СНІД Харківського національного медичного університету, м. Харків

ORCID ID: <https://orcid.org/0001-0008-8224-8865>;

Ємченко Яна Олександрівна – доктор мед. наук, доцент, зав.кафедри шкірних і венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету, м. Полтава

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-7677>;

Безега Олена Вікторівна – асистент кафедри шкірних і венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету, м. Полтава

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9793-3880>;

Васильєва Катерина Володимирівна – кандидат мед.наук, доцент кафедри шкірних і венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету, м. Полтава

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9116-2774>;

Каменєв Володимир Іванович – кандидат мед. наук, доцент кафедри шкірних і венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету, м. Полтава

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-6836>