HPV genitalne infekcije, supklinički i latentni oblici, dijagnoza i lečenje

Vesna Paunović

Vojnomedicinska Akademija

Sažetak: Infekcije humanim papiloma virusom (HPV) najčešće su virusne polno prenosive infekcije i značajne su jer su povezane sa nastankom neoplazija genitalnog trakta kao i sa nastankom drugih polno prenosivih bolesti. HPV infekcije se mogu podeliti na kliničke, supkliničke i latentne infekcije. Većina infekcija vagine, cerviksa i penisa nije vidljiva golim okom. Cilj rada je da ukaže na mogućnosti rane dijagnostike supkliničkih i latentnih formi HPV infekcije kod oba pola, kako bi se sprečilo njihovo prenošenje . Diskusija Do sada ne postoji jedinstven stav prema lečenju supkliničkih HPV infekcija, neki su autori protiv terapije kod ovih HPV infekcija. Zaključak Adekvatnim lečenjem oba partnera smanjio bi se rezervoar virusa i na taj način bilo bi smanjeno i uzajamno prenošenje infekcije.

Ključne reči: HPV, supkliničke infekcije, latentna infekcija, peniskopija

Abstract: It is now widely accepted that human papillomavirus (HPV) is one of the most important sexually viral transmitted agents, which is related to the development of lower genital tract neoplasia. HPV infection can be divided into clinical, subclinical and latent infection. Most vaginal, cervical and penile infections are not visible to the naked eye. Aim of this work suggest the possibility of early diagnostic subclinical and latent forms of HPV infection in order to prevent transmission of. Discussion There is no unified position of treatment on subclinical HPV infection. Conclusion Adequate treatment of both partners would reduce the reservoir of the virus and thus would be reduced and mutual infection.

Key words: HPV, subclinical infection, latent infection, peniscopy

UVOD

HPV infekcije najčešća je polno prenosiva bolest u većini zemalja, sa najvećom incidencijom kod žena mlađih od 25 godina, a dugoročno je odgovorna za nastanak karcinoma grlića materice, kao i za pojavu genitalnih bradavica (1,2). HPV infekcija je pronađena kod 40-60% muških partnera žena sa virusološki pozitivnom genitalnom HPV infekcijom. Tipovi 16 i 18 uzrokuju više od 70% karcinoma i intraepitelnih neoplazija u anogenitalnom području, dok HPV 6 i 11 nalazimo u 90% anogenitalnih bradavica (3). Perzistentna infekcija HPV može napredovati od blage, preko umerene i teške displazije do razvoja karcinoma, pri čemu taj proces traje od 9 do 15 godina. Smatra se da je 75% polno aktivne populacije tokom svog života bilo izloženo HPV. Najčešće su ove infekcije prolazne, asimptomatske i bez posledica. Perzistentna HPV infekcija koja traje duže od dve godine vodeći je uzrok karcinoma grlića materice kod žena (4).

HPV infekcije mogu biti klinički vidljive (vidljive golim okom), ili mogu da se ne vide na pregledu (supkliničke forme), ali postaju vidljive nakon premazivanja 3-5% sirćetnom kiselinom uz primenu kolposkopije, odnosno peniskopije. Za latentnu infekciju je karakteristično prisustvo HPV DNK u tkivu, dok se virus ne može detektovati kolposkopskim i histološkim pregledima. Otkriva se HPV DNK detekcionim metodama.

Muškarci čije partnerke imaju HPV genitalnu infekciju uglavnom nisu svesni da imaju latentnu infekciju penisa. Do sada nije poznata učestalost regresije kao ni progresije supkliničkih infekcija u klinički vidljive promene. Supkliničke i latentne forme infekcije sto puta su češće nego klinički vidljive (5). Vreme do pojave prvih kliničkih promena traje tri nedelje do osam meseci. Opisani su i slučajevi pojave klinički vidljive bolesti i nakon desetak godina. Do sada ne postoje podaci o inkubaciji za subkliničke i latentne infekcije. Smatra se da većina HPV infekcija spontano regredira za pet do šest godina (6).

DIJAGNOZA

Upotreba kolposkopa omogućila je bolje poznavanje, opisivanje i lečenje lezija povezanih sa HPV, naročito onih supkliničkih.

Peniskopija, vulvoskopija, anoskopija zasnivaju se na principima kolposkopije. Tokom poslednjih nekoliko godina pregled spoljašnjih genitalija muškaraca peniskopom, prepoznat je kao pouzdan metod za identifikaciju supkliničkih HPV infekcija (7).

Tehniku kolposkopije prvi je opisao Hinselmann u dvadesetim godinama prošlog veka (8). Ako se kolposkopom gleda penis, pregled se naziva peniskopija, vulva- vulvoskopija, perineum- perineoskopija, odnosno analno područje- anoskopija. Pod dejstvom 3-5% sirćetne kiseline dolazi do koagulacije proteina u jezgri i citoplazmi te kivo, s većom aktivnošću, kao što je slučaj kod atipičnih i nezrelih ćelija, poprima belu boju. Sirćetna kiselina dovodi do edema tkiva i do koagulacije citokeratina epitela. Abnormalne (atipične ćelije) postaju bele te se na taj način mogu lako razlikovati od normalnog epitela koji je ružičaste boje (7) Mikrotraume koje najčešće nastaju nakon polnog odnosa ili nekom drugom iritacijom (nošenje tesne odeće) mogu dati lažno pozitivne nalaze peniskopije kod muškaraca. Osim mikrotrauma, lažno pozitivne rezultate mogu dati i upalni procesi, najčešće gljivične infekcije (kandidaze ili trihomonijaze), katim folikulitis, kontaktni alergijski ili iritativni dermatitis, kao i neke bolesti poput Lichena planusa (9-12). Brown i Schultz sa saradnicima smatraju da je oko 25% peniskopskih nalaza nespecifično (13). Promene, kolposkopski, pokazuju brojna, gusto disiminoana, nejasno ograničena beličasta žarišta koja nemaju vaskularizaciju. Ako postoje nespecifični nalazi, prema nekim autorima, potrebno je sprovoditi antiinflamatornu terapiju tokom dve nedelje pa nakon tog perioda ponoviti peniskopiju. Palefsky i Barrasso smatraju da bi se sprovođenjem antiinflamatorne terapije kod nespecifičnih peniskopskih nalaza, specifičnost nalaza povećala za oko 80% (9,10). Osobe koje imaju upalne promene na spoljnjim genitalijama obično se nakon aplikacije sirćetne kiseline žale na osećaj pečenja i nelagode, dok ostale osobe podnose peniskopiju bez subjektivnih simptoma (12).

Supkliničke lezije, vidljive peniskopijom mogu se klasifikovati kao: ravne (makularne)- dobro izražene lezije u ravni kože; papularne - blago izdignute iznad površine kože; papilarne - jasno vidljivo izdignute iznad nivoa kože koje stvaraju papilarni izrastaj odnosno papilom; klasični kondilom - koji je i makroskopski pre-

poznatljiv; PIN lezije – široko, naglašeno, uzdignuto acetowhite područje sa crvenkastim punktacijama; nespecifične lezije – lezije nepravilne površine, u obliku konfluirajućih acetowhite macula. Uredan nalaz odnosi se na žlezde u anogenitalnoj regiji (papillae coroneae glandis i hypertrophia glandularum sebacearum).

Osim kolposkopskom tehnikom, supklinička HPV infekcija može se dijagnostikovati i pomoću svetlosnog mikroskopa. Karakteristične promene su koilociti, morfološki promenjene ćelije koje su inficirane HPV. Te ćelije karakteriše perinuklearna citoplazmatska vakuolizacija, veći broj nepravilnih jezgara, grube skupine kromatina i polikromazija. Pojavljuju se u slučaju produktivne infekcije “vegetativne” virusne replikacije.

Danas se za dijagnostiku latentne HPV infekcije upotrebljavaju samo metode molekularne dijagnostike. Ona se temelje na visokoj senzitivnosti i specifičnosti testa. Molekularne metode za detekciju DNK bazirane su na hibridizaciji nukleinskih kiselina. Danas se najčešće upotrebljava hibridizacija HPV DNK, lančana reakcija polimerazom (PCR), in situ hibridizacija i ređe i ostale molekularne tehnike tipizacije DNK (metoda dotblot, metoda hibridizacije po Southernu ili Southern-blot) (14).

Lečenje

Ako se kolposkopskim tehnikama (kolposkopija, vulvoskopija, peniskopija, perianoskopija) nađe pozitivan nalaz, on govori u prilog postojanja supkliničke HPV infekcije. Takav nalaz može biti u obliku solitarnih ili multiplih makularnih i/ili papularnih kondiloma te ponekad i u obliku promene koje su suspektne na intraepitelnu neoplaziju. U slučaju suspektnih intraepitelnih neoplazija, naročito cerviksa, obavezno se radi biopsija i patohistološka analiza. U slučaju postojanja solitarnih promena primenjuju se destruktivne metode poput krioterapije, laser vaporizacije, elektrokoagulacije. U slučaju multiplih promena lečenje se sprovodi citostatskim, antimitotskim i imunomodulatorskim lokalnim supstancama (podoofilin, podofilotoksin, imikvimod, 5-fluorouracil) (15).

Cilj

Cilj rada je da ukaže na mogućnosti rane dijagnostike supkliničkih i latentnih formi HPV infekcije kod oba pola, kako

bi se sprečilo prenošenje iste.

Diskusija

Do sada ne postoji ujednačen stav prema lečenju supkliničkih HPV infekcija. Neki su autori protiv terapije kod supkliničkih HPV infekcija (14). Hippel i saradnici smatraju da je potrebno lečiti samo kliničke HPV infekcije i simptomatske HPV infekcije (16). Pod simptomatskim HPV infekcijama misli se na HPV-balanoposthitis i vulvovaginitis. Naime ovde se radi o supkliničkim acetowhite poljima na penisu/vulvi, kod pacijenata koji su HPV pozitivni i kojima ponekad imaju simptome kao što je peckanje, svrab i dispareunija. Neki autori smatraju da je besmisleno lečiti muškog partnera žene kod koje je dijagnostikovano CIN, jer se pokazalo da je lečenje ovih žena podjednako neuspešno i u slučajevima kada muški partner nije lečen (17). Uprkos podacima o kontradiktornosti terapije kod muških partnera čije žene imaju HPV infekciju, smatra se da bi se lečenje svakako trebalo sprovesti kod svakog muškarca sa pozitivnim nalazom peniskopije, naročito onda ako on kolerila sa nalazom HPV detekcije (18). Takođe, Ferenczy i saradnici smatraju da je potrebno svakom muškarcu sa recidivirajućim šiljastim kondilomima koji koji perzistiraju uprkos sprovedenoj terapiji, uraditi peniskopiju jer uz klinički vidljive promene postoje i one supkliničke i latentne. Naime, dokazali su, uzimajući biopsiju sa klinički zdrave kože, na 5-10 mm od lokacije gde su već lečeni kondilomi, da je u 45% slučajeva izolovan HPV, a u 67% ispitanika s pozitivnim rubom, kondilomi su recidivirali, za razliku od 9% recidiva kod bolesnika koji su imali “negativne” rubove (8). Nakon lečenja kliničke HPV infekcije, u 45% bolesnika nađe se latentna infekcija, dok 67% bolesnika ima kliničke recidive. Teško je proceniti supkliničku i latentnu HPV infekciju jer reaktivacija ili regresija mogu biti maskirane reinfekcijom od istog ili novog seksualnog partnera. Carpiniello i Riva procenjuju da je recidiv mikroskopskih (supkliničkih) kondiloma nakon terapije 88%. Smatra se da su tranzitorne infekcije najčešći oblik infekcija, naročito kod muškaraca. Obziro na to da se kod latentne infekcije ne stvaraju kompletni virioni, ne dolazi do nastanka karakterističnog citopatskog rezultata te se prisutnost HPV može utvrditi jedino metodama molekularne biologije (18).

Zaključak

Odgovarajućim lečenjem oba partnera smanjio bi se rezervoar virusa i na taj način bilo bi smanjeno i uzajamno prenošenje infekcije. Ne sme se zaboraviti da je prevencija širenja polno prenosivih bolesti veoma važna, a prvenstveno se odnosi na rizično seksualno ponašanje kao glavni factor rizika.

Literatura:

1. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Inf Dis Obstet Gynecol* 2006; 26: 404-70.
2. Tovar JM, Bazaldua OV. New quadrivalent HPV vaccine developments. *Postgrad med* 2008; 120: 14-6.
3. Douglas L, Schiller J. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 2006; 116: 1167-73.
4. Munoz N, Bosch F, De Sanjose S, et al. International Agency for Research on Cancer. Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J med* 2003; 348: 518-27.
5. Von Krogh G. genitoanal papillomavirus infection: diagnostic and therapeutic objectives in the light of current epidemiological observations. *Int J STD AIDS* 1991; 2: 391-404.
6. Felix JC, Wright TC. Analysis of lower tract lesions clinically suspicious for condylomata using the in situ hybridization and the polymerase chain reaction for the detection of human papillomavirus. *Arch Path Lab Med* 1994; 118: 39-43.
7. Nikolau SM, Martins NV, Feraz PE, et al. Importance of peniscopy, oncologic cytology and histopathology in the diagnosis of penile infection by human papillomavirus. *Rev Paul Med* 1997; 115: 1330-5.
8. Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, et al. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med* 1985; 313: 784-8.
9. Palefsky JM, Barrasso R. HPV infection and disease in men. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 895-16.
10. Griffiths M, Penna L, Tovey S. Aceto-white change of the glans penis associated with balanitis not human papillomavirus infection. *Int J STD AIDS* 1991; 2: 211-2.
11. Berrasso R. Latent and subclinical HPV external anogenital infection. *Clin Dermatol* 1997; 15: 349-53.
12. Cardamakis E, Kotoulas I, Relakis K, et al. Peniscopic diagnosis of flat condyloma and penile intraepithelial neoplasia. Clinical manifestation. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43: 255-60.
13. Brown T, Yen-Moore A, Tying S. An overview of sexually transmitted diseases. Part II. *J Am Dermatol* 1999; 41: 661-77.
14. Pinto P, Mellinger B. HPV in the male patient. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 797-807.
15. Ling M. Therapy of genital human papillomavirus infections. Part I. Indications for and justification of therapy. *Int J Dermatol* 1992; 31: 682-9.
16. Hipelainen M, Yliskoski M, Saarikoski S, et al. Genital human papillomavirus lesions of the male sexual partners: the diagnostic accuracy of peniscopy. *Genitourin Med* 1991; 67: 291-6.
17. Schneider A. Pathogenesis of genital HPV infection. *Genitourin Med* 1993; 69: 165-73.
18. Weaver A, Feng Q, Holmes K. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detecting human papillomavirus DNA in men. *JID* 2004; 189: 677-85.