

Klinička slika kožnih i genitalnih promjena uzrokovanih humanim papiloma virusima

prim. Mirjana Gotovac-Mustać¹, Vesna Magdić-Jelavić, dr. med.², Anka Dorić, dr. med.¹

¹Poliklinika VirogenaPlus, Zagreb

²Ordinacija za kožne i spolne bolesti, Velika Gorica

Infekcije uzrokovane humanim papiloma virusima sve više su predmet istraživanja zbog visoke učestalosti u skupini spolno prenosivih bolesti. Njihov se broj u posljednja četiri desetljeća ušesterostručio. Uzrokuju razne promjene, od benignih tvorbi, veruka, preko kondiloma genitalnih regija u oba spola; mogu izazvati subkliničke lezije, a visokorizični tipovi, osobito 16, 18, 31 i 33, odgovorni su za nastanak i razvoj zloćudnih novotvorina vrata maternice. HPV može inficirati i ostale mukokutane površine ljudskog organizma, pa tako izazvati kondilome u urotraktu, larinksu, nazofarinksu, usnoj šupljini i na sluznici oka. Još uvijek ne postoji specifična antivirusna terapija, a cjepivo je u posljednjoj fazi ispitivanja

Papiloma virusi čovjeka (*Humani papilloma virusi*, HPV) selektivno inficiraju epitel kože i sluznica (tropizam). Međutim, virusni tropizam nije apsolutan: DNA kožnih tipova može se naći u genitalnim bradavicama ili bradavicama usne šupljine, dok se sluznički tipovi rijetko nalaze u kožnim lezijama.

Humani papiloma virusi pripadaju porodici *Papovaviridae* (akronim od papiloma - mali tumor kože, polioma - multifokalno širenje, vakuola - tvore vakuole u stanicama).

Danas je poznato više od 150 genotipova HPV-a. Kožne promjene najčešće izazivaju tipovi 1, 2, 3, 4, 5, 7. Četrdesetak genitalnih tipova inficira epitel anogenitalne sluznice i na osnovu prisutnosti pojedinog HPV genotipa na vratu maternice i pojave raka maternice sluznički tipovi nose različiti onkogeni rizik i stoga se dijele na:

- HPV - DNA niskog rizika: 6, 11, 30, 42, 43, 44 itd., i
- HPV - DNA visokog rizika: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 56, itd.

Genitalni tipovi uglavnom ostaju u spolnim regijama, međutim oralno-genitalnim kontaktom mogu inficirati sluznicu usne šupljine gdje vrlo rijetko, u imunokompromitiranih, uzrokuju pojavu kondiloma. U djece oboljele od rekurirajuće respiratorne papilomatoze dokazani su HPV genotipovi 6 i 11. Nastaju vertikalnim prijenosom virusa od majke, tijekom prolaska djeteta kroz zaraženi porođajni kanal. Kod vaginalnog poroda postotak infekcije iznosi 51%, a kod carskog reza oko 27%. Rizični kofaktori za nastanak infekcije HPV-om su promiskuitetno ponašanje, ranije stupanje u spolne odnose, kolpitis, cervicitis, pušenje cigareta, dugotrajno uzimanje oralne kontracepcije (2-3 godine).

Humani papiloma virusi se razmnožavaju u stanicama višeslojnog pločastog epitela kože i sluznice, tvoreći veruke, benigne bradavice kože, kondilome - bradavice sluznica i intraepitelne neoplazije koje su nevidljive golim okom (subkliničke promjene). Maceracija, erozije mikrotraume kože i anogenitalne regije pogoduju nastanku i širenju infekcije. Inkubacija HPV infekcija je duga i traje 2 do 9 mjeseci.

Većina HPV infekcija biva svladana imunološkom obranom domaćina, međutim virus može rekurirati, postati latentan, ili perzistirati. Infekcija može biti asimptomatska, može stvarati klinički vidljive benigne bradavice ili biti udružena s različitim benignim i malignim neoplazijama. Invazivni rak vrata maternice direktno je povezan s HPV infekcijom. U više od 95% slučajeva izoliran je HPV, najčešće tipovi 16 i 18.

HPV se može prenositi direktnim kontaktom s osobama koje imaju klinički izražene promjene ili subkliničku, asimptomatsku infekciju, zatim indirektno preko kontaminiranih površina (sportske dvorane, bazeni), a česta je i autoinokulacija.

Kliničke promjene ovise o tipu virusa, o anatomskej lokalizaciji kao i stanju imuniteta domaćina.

HPV infekcije kože i sluznice – klinička zbivanja

Infekcijom kože HPV-om mogu nastati verukozne promjene kože, promjene kod *epidermodysplasia verruciformis*, genitalne infekcije ili ekstragenitalne infekcije sluznica (usne šupljine, larinksa, konjunktive).

Verukozne promjene kože najčešće su kod djece i mladih osoba, ali se mogu javiti u bilo kojoj dobi. U djece s atopijskim dermatitisom,

Tablica 1. Klinička slika promjena kože i pridruženi HPV genotipovi:

Kliničke promjene kože	Česti genotipovi
Verucae vulgares	1, 2, 4, 7
Verrucae plantares	1
Mosaic warts	4
Verrucae planae juveniles	3, 10, 29
Verrucae filiformes	1, 2
Epiderodysplasia verruciformis	3, 5, 8-10, 12, 14, 15, 17, 19-25, 26, 29

Tablica 2. Klinička slika genitalnih promjena i pridruženi HPV genotipovi:

HPV genitalne infekcije	Česti genotipovi
Condylomata accuminata	6, 11-42, 2, 16
Condylomata plana	16, 18, 31, 33,
Papulosis bowenoides	16
Buschke-Lowenstein tumor	6, 11
Intraepitelne neoplazije: CIN, VIN, VAIN, PIN, PAIN, AIN itd.	16, 18

gdje je prisutan imunološki poremećaj T-stanica, veća je prevalencija, a lezije su brojnije. Veruke se klinički manifestiraju u nekoliko oblika (TABLICA 1).

HPV genotipovi koji uzrokuju vulgarne veruke predilekcijski zahvaćaju keratinizirani epidermis i ne uzrokuju genitalne lezije (kondilome). Najčešći uzročnici vulgarnih veruka su HPV tip 2 i 4. Zanimljiv izuzetak je HPV tip 2, poznat kao uzročnik vulgarnih veruka, te oralnih i genitalnih lezija. Može uzrokovati oralne i genitalne lezije, autoinokulacijom s promjena na rukama. HPV 2 je uobičajeni uzročnik šiljastih kondiloma u novorođenčadi i male djece. Virus se može proširiti s inficiranih ruku njegovateljice za vrijeme mijenjanja pelene, te valja biti na oprezu da se takve promjene ne proglasi seksualnim zlostavljanjem.

Verrucae vulgares. Solitarne su ili multiple, egzofitične, hiperkeratotičke, tvrde papule, nepravilne površine, veličine do 1 cm, smeđe boje ili boje kože. Najčešće su smještene na dorzumu šaka ili prstiju, ali i na bilo kojem dijelu kože. Verrucae subunguales su vrlo bolne. U imunosuprimiranih osoba promjene mogu biti generalizirane. Uzrokovane su s tipovima HPV 1, 2 i 4.

Verrucae palmares et plantares. Javljaju se na dlanovima i tabanima kao tvrde endofitičke lezije, solitarne, ili u nakupinama poput mozaika. Smještene su na mjestu najvećeg pritiska i bolne pri hoda. Crne točkice na površini znak su mikrotromboza. Najčešće ih uzrokuje HPV tip 1.

Verrucae planae juveniles. Blago su uzdignute plosnate papule boje kože, žućkasto-smeđe ili sivkaste. Mogu biti pojedinačne ili brojne. Lokalizirane su na čelu, oko usta i na dorzumu šaka. Uzrokovane su HPV-om tipa 3, 10, 29.

Verrucae filiformes. Pojavljuju se na vratu, licu, vjedama i nosu. Ušiljene su i tanke. Uzrokovane HPV tipovima 1 i 2.

Epidermodysplasia verruciformis – Verrucosis generalisata. Abnormalni je odgovor organizma s obiteljski uvjetovanom onkogenom displazijom na infekciju HPV-om. Kod jedne trećine oboljelih radi se o obiteljskom pojavljivanju i konsanguinitetu. Bolest počinje u djetinjstvu pojavom ravnih papula na dorzumu šaka, podlaktica, trupa, vrata. Sluznice nisu zahvaćene. Konfluencijom nastaju veliki plakovi. Opisana su dva oblika: benigni, kod kojeg se najčešće izolira HPV tip 3, i maligni oblik uzrokovan HPV-om tipa 5 i 8. Maligna degeneracija moguća je u smjeru Mb Bowen ili planocelularnog karcinoma. Tumori imaju niski metastatski potencijal i primarno se razvijaju na suncu izloženoj koži.

Terapija HPV infekcija kože

Liječenje uključuje primjenu lokalnih keratolitičkih sredstava, krioterapiju, te kirurške metode (ekskohleacija, ekscizija, elektrokoagulacija, laser).

HPV genitalne infekcije – klinička zbivanja

Više od 40 HPV genotipova inficira sluznicu anogenitalne regije i gornjih dišnih putova. Kod infekcije sluznica subkliničke infekcije su češće nego nastanak vidljivih bradavica - kondiloma. Primjena 5% octene kiseline može pomoći u dokazivanju takovih subkliničkih lezija. Radi se o čitavom spektru kliničkih promjena (TABLICA 2).

Condylomata accuminata – šiljasti kondilomi. Papulozne su ili nodozne tvorbe papilomatoznog odnosno verukoidnog izgleda, mekane. Lokalizirane su na vanjskom genitalu, distalnom dijelu



Slika 1. Akuminirani kondilomi – vulva



Slika 2. Akuminirani kondilomi – penis



Slika 3. Penilne filiformne genitalne bradavice



Slika 4. Anogenitalne bradavice – anus i perianalna regija



Slika 5. Akuminirani kondilomi – perianalna regija



Slika 6. Filiformne genitalne bradavice – dno usne šupljine, sublingualno

korpusa penisa ili na prepuciju, na vulvi kod žena, analnoj regiji kod oba spola. Mogu biti u unutrašnjem dijelu vagine, intrauretralni, ingvinalni i perinealni, solitarni ili multipli. Intertriginozno konfluiraju i izgledaju poput krijeste. Maceracija ima patogenetsku ulogu. Javljaju se kod mladih, spolno aktivnih osoba, najčešće u dobi 16-50 godina, ali se mogu javiti i u bilo kojoj dobi. Posebnu pozornost treba obratiti na pojavu kondiloma u djece. Infekcija može nastati tijekom poroda, prolaskom kroz zaraženi porođajni kanal, prijenosom s ruku njegovateljice (HPV tip 2), autoinokulacijom s bradavice na ruci djeteta (HPV tip 2) i seksualnim zlostavljanjem.

Condylomata plana – ravni kodilomi. Papilomatozne su tvorbe ravnog oblika, najčešće uzrokovane HPV-om tipa 16, 18, 31, 33. Ranije su smatrani varijantom šiljastih, ali ih danas većina autora izdvaja u posebni entitet jer imaju drugačiji, teže uočljivi izgled i znatno veći onkogeni potencijal u usporedbi s šiljastim kondilomima.

Bowenoidna papuloza. Multiple papule najčešće su lokalizirane na vanjskom spolovilu. Histološki se nalaze znakovi stanične atipije koja podsjeća na Morbus Bowen ili spinocelularni karcinom *in situ*. Izoliran je HPV tip 16.

Gigantski kondilom – Buschke Loewenstein. Masivna je tumorska lezija anogenitalne regije, doseže veličinu muške šake. Histološki je bez znakova malignosti. Ima međutim radova koji ukazuju na klinički i histološki prisutne znakove malignosti u smislu verukoznog karcinoma. Najčešće se izoliraju HPV genotipovi 6 i 11.

Šiljasti, ravni, gigantski kondilomi i bovenoidne papule su klinički vidljive promjene od koji su ravni kondilomi i bovenoidne papule povezane s prisustvom HPV tipova visokog onkogenog rizika,^{16,18} dok su šiljasti i gigantski kondilomi vezani uz HPV tipove niskog rizika.

Intraepitelne neoplazije. Radi se o jedva vidljivim ili nevidljivim subkliničkim lezijama koje se citološki i histološki označavaju kao cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN), ili vaginalna intraepitelna neoplazija (VAIN), vulvarna intraepitelna neoplazija (VIN), penilna intraepitelna neoplazija (PIN), perianalna intraepitelna neoplazija (PAIN). U njima se često utvrdi HPV tip visokog onkogenog rizika. Predstavljaju preinvazivnu fazu u razvoju karcinoma iste lokalizacije.

Dijagnoza

Većinom se dijagnoza HPV infekcija postavlja na osnovi kliničke slike, nalaza Papa testa, patohistološke pretrage te dokaza tipa HPV-a metodama molekularne dijagnostike.

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir:

- kondilomata lata (sifilis),
- spinocelularni karcinom,
- moluska kontagioza
- vanjski hemeroidalni čvorovi
- papillae coronae glandis
- lichen ruber planus
- seborejičke veruke

Terapija

Ne postoji specifično protuvirusno liječenje, već se terapija zasniva na uklanjanju promjena koje su znak aktivnosti infekcije. Lokalno se primjenjuju citotoksična sredstva (podofilotoksin, podofilin, 5-fluorouracil), kao i kirurške metode uklanjanja promjena (ekskizija, elektrokoagulacija i terapija laserom). U novije vrijeme lokalno se primjenjuju imiquimod, petpostotna krema, peroralno levamizol, subkutano rekombinantni interferon, parenteralno IL-2, cidofovir. Kod nas se zbog ekonomskih razloga zadnje navedene terapije rijetko primjenjuju. Cjepivo protiv HPV-a je u 4. fazi kliničkog ispitivanja.

Zaključak

HPV genitalna infekcija najprevalentnija je virusna spolna infekcija u svijetu. Radi se najčešće o tihoj infekciji koja je često bez simptoma dok se ne razviju posljedice, što ukazuje na potrebu redovitih ginekoloških i uroloških i dermatoveneroloških pregleda s uzimanjem Papa testa, kolposkopijom, peniskopijom i HPV genotipizacijom. Velika većina infekcija prođe spontano, a oko 1% infekcija može, ako se ne liječi, tijekom vremena prijeći u premaligne i maligne promjene, za što su uz infekciju HPV tipovima visokog rizika (osobito 16 i 18) potrebni i drugi čimbenici karcinogeneze uz oslabljen imunitet zaražene osobe. Kondom nije pouzdana preventivna metoda zaštite od infekcije, ali može smanjiti rizik nastanka karcinoma cerviksa. Kako ne postoji specifična antivirusna HPV terapija, a cjepivo je u posljednjoj fazi kliničkih ispitivanja, terapija izbora do daljnjega ostaje uklanjanje bolesnih promjena kože i sluzničnih lezija. Vrsta i duljina trajanja tretmana zavisi o brojnim čimbenicima: veličini, lokalizaciji, obliku, brojnosti nastalih promjena, stadiju bolesti, imunološkom statusu, općem stanju i dobi pacijenta. **M**

LITERATURA

- Fitzpatrick, Johnson, Wolff: Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology. 4th edition. New York, St. Louis, London, Milan, Toronto: The McGraw-Hill Companies Inc., 2001.
- Gibbs S, Harvey I, Sterling JC, Stark R. Local treatments for cutaneous warts (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001; 2.
- GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. WHO International Agency for Research on Cancer (<http://www-depdb.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm>).
- Habif TP. Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy. 3d ed. St. Louis: Mosby, 1996.
- Henderson GS i sur. Women at Risk. New York: Penguin Putnam Inc., 2002.
- Lipozenčić J. i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2004.
- Marr L. Sexually Transmitted Diseases, The Johns Hopkins University Press, 1998.
- Parker JN, Parker PM. Genital HPV infection. San Diego: ICON Health Publication Inc., 2002.