



Enigma HPV-genitalne infekcije u dječjoj i adolescentnoj dobi (kratko priopćenje)

The enigma of the HPV-genital infection in the paediatric and adolescent age (brief communication)

Mihael Skerlev¹ , Suzana Ljubojević Hadžavdić¹, Slobodna Murat-Sušić¹, Karmela Husar¹, Ivana Martinac Ciglar¹, Anamaria Balić¹

¹ Klinika za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

HPV; DJECA; POSEBNOSTI; HPV-CJEPIVO

Key words

HPV; CHILDREN; SPECIFICITIES; HPV VACCINE

SAŽETAK. Genitalne infekcije uzrokovane humanim papilomavirusom (HPV) sve su više predmetom istraživanja s obzirom na njihovu najvišu učestalost unutar skupine virusnih spolno prenosivih infekcija, sklonost recidivima, dugotrajno liječenje i nedvosmisleno povezanost s pojavom zloćudnih bolesti. Genitalne infekcije uzrokovane HPV-om klinički se najčešće manifestiraju kao širok spektar dermatoveneroloških bolesti, od kojih se posebno ističu *condylomata acuminata* (šiljasti kondilomi), *condylomata plana* (ravni kondilomi), gigantski kondilom *Buschke-Löwenstein*, *papulosis Bowenoides*, kao i razne druge kliničke manifestacije intraepitelne neoplazije (IN) vanjskoga genitalnog sustava (dakle, ne samo cervikalne intraepitelne neoplazije, CIN), poput npr. penilne (PIN), analne (AIN), vulvarne (VIN), skrotalne (SIN), vaginalne (VAIN) intraepitelne neoplazije. No, treba svakako napomenuti da se danas s HPV-om povezuju i razne zloćudne bolesti organa izvan genitalnog sustava kao što su npr. grkljan, usna šupljina, ždrijelo itd. Incidencija HPV-genitalnih infekcija najviša je u trećem desetljeću života i opada nakon četrdesete godine života, međutim, sve se više pojavljuju (ili prepoznajuju?) slučajevi HPV-genitalne infekcije u dječjoj dobi, kao i u meno/andropauzi. U tom smislu posebnu pozornost treba pridati HPV-infekcijama u dječjoj dobi s obzirom na složenost odnosa dijete – roditelj – zdravstveni radnik u toj situaciji, zahtjevnost liječenja, kao i mogućnost seksualnog zlostavljanja djeteta. Liječnik koji se „hvata u koštac“ s ovom problematikom treba kritički i razumno, no istodobno i umirujuće pristupiti bolesniku i roditelju i što egzaktnije potvrditi dijagnozu. S obzirom na sve navedeno, kao i na dostupnost cjepiva protiv HPV-infekcija, danas je cijepljenje oba spola deveterovalentnom (9v) HPV-vakcinom ozbiljan pomak koji značajno unapređuje pristup ovom problemu.

SUMMARY. Anogenital infections caused by *Human papillomavirus* (HPV) are the most frequently diagnosed Sexually Transmitted Infections (STIs) of viral origin. Anogenital warts (*condylomata acuminata*) are the most common lesions presented in men, however, during the last decade the other HPV-associated exaggerated lesions such as *condylomata plana*, penile, scrotal, and anal intraepithelial neoplasias (thus not only cervical), as well as the penile, urine bladder and prostate cancer have been studied a little bit more extensively. The clinical variations might range from clinically invisible, asymptomatic lesions to the bizarre forms of giant condyloma of Buschke-Löwenstein type, including Bowenoid papulosis, Mb. Bowen, different kinds of erythroplasias in both men and women and a large spectrum of HPV-induced dermatovenerological entities in genital region including the HPV-associated premalignant and malignant lesions of larynx, oropharynx, mouth cavity etc. In spite of the fact that the clinical manifestations of HPV-genital infections are most frequently observed in the third decade of life, more and more cases have been reported (or registered?) in the paediatric and meno/andropausal age. The complexity of the HPV-genital infections in the paediatric age definitely deserve our special attention providing the specific “child-parent-health provider” relationship in such delicate situation, demanding treatment modalities in paediatric age and the possibility that such clinical lesions might be consequence of the child sexual abuse. A critical, reasonable and reassuring attitude of the health provider is definitely mandatory in these particular situations. Accordingly, we definitely need the HPV vaccination programme to get rid of one of the oldest and up to now unsolved problems of humankind. Approaches to this include prophylactic vaccines such as nonavalent (9v) HPV vaccine for both men and women.

Iz skupine spolno prenosivih infekcija koje smatramo važnima i „posebnima“ u pedijatrijskoj dobi, poglavito u relaciji „majka i dijete“ navodimo ovom prigodom promjene kože i sluznice uzrokovane *humanim papilomavirusom* (HPV) koje (i u odraslih) predstavljaju jedan od složenijih problema u dermatologiji i venerologiji. Radi se, naime, o promjenama kože i

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Mihael Skerlev, <https://orcid.org/0000-0003-1623-3434>
Klinika za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb
i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: skerlevm@gmail.com

sluznice različitog izgleda, oblika, veličine i lokalizacije, koje su tradicionalno bile klasificirane na temelju empirijskih obrazaca kliničke slike. Iako patogeneza tih promjena još uvijek nije do kraja poznata, dokaz njihove virusne etiologije i onkogenog potencijala HPV-a temeljno je promijenio klasifikaciju i dijagnostiku bolesti uzrokovanih HPV-om te bitno pridonio njihovom boljem razumijevanju.

HPV-genitalne infekcije sve su više predmetom istraživanja s obzirom na njihovu relativno visoku učestalost unutar skupine spolnih bolesti (engl. *sexually transmitted diseases*, STD), sklonost recidivima, dugotrajno liječenje i mogućnost povezanosti s pojavom zloćudnih bolesti.^{1,2} Osim toga, važno je napomenuti da se HPV-genitalne infekcije najčešće pojavljuju u mladoj, generativno sposobnoj populaciji te je stoga njihovo uspješno praćenje i liječenje obveza svakog društva koje teži napretku.^{1,3}

Etiologija

Zahvaljujući razvoju suvremenih metoda molekulske medicine, prije svega rekombinantne tehnologije DNA, utvrdilo da postoji više od 200 tipova HPV-a. Danas je prihvaćen kriterij da se neki genotip HPV-a može smatrati novim ako se slijed nukleotida njegovih gena E6, E7 i L1 (dakle, oko 1/3 njegova genoma) razlikuje više od 10% od nekog prethodno poznatog genotipa.⁴

Klinička slika

HPV-genitalne infekcije klinički se najčešće manifestiraju kao slijedeći entiteti: *condylomata acuminata* (šiljasti kondilomi), *condylomata plana* (ravni kondilomi), *gigantski kondilom Buschke-Löwenstein* i *papulosis Bowenoides*.

Od svih su navedenih entiteta najčešći šiljasti kondilomi – *condylomata acuminata*. To su papulozne ili nodozne tvorbe, papilomatoznog, odnosno verukoidnog izgleda, najčešće lokalizirane na vanjskom genitalu – tipično na distalnom dijelu korpusa penisa ili na prepuciju kod muškaraca, odnosno na vulvi kod žena ili pak na analnoj regiji kod oba spola.^{4,5} Njihova, međutim, lokalizacija može biti i u unutrašnjem dijelu vagine, na vratu maternice, inatrauretralna, ingvinalna ili perinealna; često konfluencijom premašuju veličinu papule i dosežu veličinu od dva do šest ili više centimetara, ovisno o lokalizaciji.⁶

Što se dijagnostike tiče, danas je *neposredna detekcija HPV DNA u uzorku tkiva ili obrisku* metoda izbora u dijagnostici HPV-infekcija. Radi se, u načelu, o *hibridizacijskim testovima* ili o *metodi lančane reakcije polimerazom*.

Šiljasti kondilom kao klinički entitet može predstavljati stalan izvor infekcije genotipom HPV-a visokog

rizika i stalni onkogeni rizik bez obzira na prividno „benigni“ klinički izgled. Određivanje genotipova HPV-a primjenom metode PCR smatramo, stoga, smislenim i indiciranim pri obradi muških bolesnika sa šiljastim kondilomima.⁶

Liječenje HPV-genitalnih infekcija vrlo je složeno i najčešće dugotrajno. Izbor liječenja ovisi o općem stanju i dobi bolesnika, o obliku, veličini i lokalizaciji promjena, kao i o iskustvu terapeuta.^{7,8} Danas se najčešće primjenjuje lokalna kemijska terapija citotoksičnim sredstvima (*Podophyllotoxin*, nešto rjeđe *5-Fluorouracil* ili podofilin), krioterapija tekućim dušikom te ablativni/kirurški tretman u vidu ekskoleacije, ekscizije, elektrokoagulacije ili termokauterizacije. Dolazi u obzir i lokalna primjena imunomodulatornih pripravaka poput imikvimoda⁹ i/ili sinekatehina, no tzv. proaktivna sekvencijska terapija (kombinacija ablativnog liječenja u liječničkoj ordinaciji i primjena imunomodulatorne terapije kod kuće) danas se smatra terapijom izbora.^{7,8}

HPV-genitalne infekcije i pedijatrijska dob

Iako se HPV-genitalne infekcije karakteristično pojavljuju u mladoj, generativno sposobnoj populaciji, sve je više slučajeva pojave (ili prepoznavanja?) bolesti u dječjoj dobi, kao i u meno/andropuazi. U tom smislu posebnu pozornost treba pridati HPV-infekcijama u dječjoj dobi s obzirom na složenost odnosa djeteta – roditelj – zdravstveni radnik u toj situaciji, zahtjevnost liječenja, kao i mogućnost seksualnog zlostavljanja djeteta. Treba svakako napomenuti da pojava npr. šiljastih bradavica u malodobnog djeteta definitivno ne znači nužno i posljedicu seksualnog zlostavljanja s obzirom na činjenicu da prolaz novorođenčeta kroz HPV-om zaraženi porođajni kanal majke uz naknadni period latencije može biti važan etiopatogenetski činitelj u tom smislu.¹⁰ Postoje i prijenosi HPV-a u dječjoj dobi koji nisu uzrokovani spolnim kontaktom.^{10,11} S druge strane, pojava kondiloma u ranoj adolescenciji može biti i rezultatom „autohtone“ seksualne aktivnosti^{12,13} (za prijenos HPV-a nije uvijek nužan „klasičan spolni odnos“) kojeg god oblika, a razumljivo je da autoanamneza ili heteroanamneza (uz prisutnost roditelja) može u takvim slučajevima biti neadekvatna. Liječnik koji se „hvata u koštac“ s ovom problematikom treba kritički i razumno, no istodobno i umirujuće pristupiti bolesniku i roditelju i što egzaktnije potvrditi dijagnozu. Važan je timski pristup svih zdravstvenih radnika uključenih u zbrinjavanje djeteta sa slikom HPV-genitalne infekcije, kao i suradnja sa socijalnom službom. Ipak, treba napomenuti da je cijeli taj proces ponekad frustrirajući, kako za bolesnika i roditelje, tako i za liječnika.

HPV-cjepiva

Opravdanost primjene cjepiva protiv HPV-a danas je neupitna za oba spola (i za sve one koji se bilo na koji način izjašnjavaju, odnosno ne izjašnjavaju o svojoj spolnoj pripadnosti!). Svakako treba napomenuti da je u Hrvatskoj registrirano četverovalentno (protiv HPV DNA tipa 6,11,16 i 18), kao i deveterovalentno (9v) (protiv HPV DNA tipa 6,11,16,18,31,33,45,52 i 58) cjepivo, što definitivno predstavlja značajan pomak u pristupu HPV-genitalnim infekcijama, osobito s obzirom na onkogeno svojstva HPV-a. Danas se, u pravilu, primijenjuje 9v cjepivo. Navedena je vakcina (kao i većina drugih vakcina) prije svega profilaktička, no, vrlo se brzo očekuje uvođenje i terapijske HPV-vakcine, iako postoji sve više podataka i o terapijskom učinku 9v profilaktičkog cjepiva u određenim slučajevima.^{14,15} Cjepivo je usmjereno na prevenciju cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), intraepitelne neoplazije drugih dijelova vanjskoga genitalnog sustava žena i muškaraca, kao npr. vulve (VIN), vagine (VAIN), penisa (PIN) ili anusa (AIN), na prevenciju ostalih karcinoma povezanih s HPV-om, kao i na prevenciju pojave anogenitalnih bradavica oba spola. Prevencijom pojave navedenih invazivnih lezija spriječila bi se progresija bolesti prema karcinomu. Stoga je cilj cijepjenja zaštititi djecu i adolescente prije prvoga mogućeg kontakta s HPV-om. U tu je svrhu važno procijepiti mladu populaciju već u dobi od devet, odnosno dvanaest godina, iako danas više ne postoji gornja dobna granica za primjenu 9v HPV-cjepiva.¹⁵ Napredak društva mjeri se i brigom za HPV-zdravlje djece i omladine!

Poruke autora umjesto zaključka

HPV-genitalne infekcije u pedijatrijskoj populaciji delikatno su i kompleksno područje rada. Liječnik koji se „hvata u koštac“ s ovom problematikom treba kritički i razumno, no istodobno i umirujuće pristupiti bolesniku i roditelju i što egzaktnije potvrditi dijagnozu. Danas je cijepjenje mlade populacije obaju spolova deveterovalentnom (9v) HPV-vakcinom ozbiljan pomak koji značajno unaprjeđuje pristup ovom problemu; to je ujedno i obveza društva koje brine o zdravlju svojih najmlađih!

LITERATURA

1. *Elgui de Oliveira D.* DNA viruses in human cancer: An integrated overview of fundamental mechanisms of viral carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2007;247:182–96.
2. *Hippelainen M, Syrjanen S.* Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study of Finnish conscripts. *Sex Transm Dis.* 1993; 20:321–8.
3. *Ferenczy A.* Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata (Review). *Am J Obstet Gyn.* 1995; 172:1331–9.
4. *Barrasso R, Gross G.* Male HPV-associated lesions: epidemiology and diagnostic criteria. U: Gross G, Jablonska S, Pfister H, Stegner HE, ur. *Genital papillomavirus infections.* Berlin: Springer-Verlag; 1990, str. 23–35.
5. *Wieland U, Pfister H.* Papillomaviruses in human pathology: epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. U: Gross G, Barrasso R, ur. *Human papilloma virus infection. A Clinical Atlas.* Berlin; Wiesbaden: Ullstein Mosby; 1997, str. 1–16.
6. *Grce M, Husnjak K, Skerlev M, Lipozenčić J, Pavelić K.* Human papillomavirus (HPV) in male genital lesions. *Anticancer Res.* 2000;20:2097–102.
7. *O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, Alraddadi A, de Las Heras-Alonso ME, Majewski S i sur.* Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(6):1006–19.
8. *Skerlev M, Čulav I, Stanimirović A, Kutlić D.* Antiviral Drugs in Dermatology and Venereology. U: Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme AM, ur. *European Handbook of Dermatological Treatments.* Springer, Cham.; 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-031-15130-9_137.
9. *Skerlev M, Čulav I, Hadžavdić SL, Sirotković-Skerlev M.* Imiquimod. U: Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme AM, ur. *European Handbook of Dermatological Treatments.* Springer, Cham.; 2023. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-15130-9>.
10. *Lee B, Lee SW, Kim DI, Kim JH.* HPV prevalence in the foreskins of asymptomatic healthy infants and children: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):7050.
11. *Liu Z, Rashid T, Nyitray AG.* Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sex Health.* 2016;13(1):10–21.
12. *Trottier H, Mayrand MH, Coutlée F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J i sur.* Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res.* 2016;2:145–52.
13. *Bacopoulou F, Karakitsos P, Kottaridi C, Stefanaki C, Deligeorgoglou E, Theodoridou K i sur.* Genital HPV in Children and Adolescents: Does Sexual Activity Make a Difference? *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(3):228–33.
14. *Illah O, Olaitan A.* Updates on HPV Vaccination. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(2):243.
15. *Reuschenbach M, Doorbar J, Del Pino M, Joura EA, Walker C, Drury R i sur.* Prophylactic HPV vaccines in patients with HPV-associated diseases and cancer. *Vaccine.* 2023;41(42): 6194–205.