

GENITALNE INFEKCIJE UZROKOVANE LJUDSKIM PAPILOMAVIRUSIMA U PEDIJATRIJI

DENI KARELOVIĆ¹, VJEKOSLAV KRŽELJ², DAMIR PEZELJ³

Ljudski papilomavirusi (engl. human papillomavirus - HPV) pripadaju obitelji Papovaviridae i rodu Papillomavirus. Danas je poznato preko 150 različitih tipova tog virusa, a oko 40 ih zahvaća genitalni trakt. Genitalna infekcija uzrokovana HPV-om je najčešća spolno prenosiva bolest. HPV se može izolirati iz vrata maternice u oko 65% gradskih adolescentica. Kožne bradavice se javljaju u 10% djece, a najučestalije su u dobi od 12 do 16 godina. Značajno je područje istraživanja, jer je najvažniji poznati predisponirajući čimbenik: karcinoma cerviksa, vulve, anusa, penisa, prema nekim istraživanjima i prostate, ali i ekstragenitalnih organa kao što je usna šupljina i jednjak. Predstavlja važan javno-zdravstveni problem, stoga bi svaka država trebala organizirati preventivne programe. Razdoblje inkubacije, tj. vrijeme od infekcije do vidljivih promjena - kondiloma iznosi od 3 tjedna do 6 mjeseci. Većina infekcija je bez simptoma i promjena. Antivirusni lijek licenciran za liječenje HPV infekcije trenutno ne postoji. Postoji niz različitih postupaka kojima se kondilomi više ili manje uspješno otklanjaju, no niti jedan nije metoda izbora, jer se u 30 do 70% slučajeva vraćaju unutar 6 mjeseci od liječenja. Izbor načina liječenja ovisi o morfologiji, broju i distribuciji kondiloma. Liječenje se dijeli prema vrsti na: ablacijske zahvate, imunomodulatore (imiquimod, interferon), sredstva koja djeluju fizički ili kemijski i antimikrobne lijekove. U literaturi se često opisuje i podjela prema mjestu gdje se tretman preporuča: na liječenje kod kuće (Home therapy) i liječenje u medicinskoj ustanovi (Office therapy). HPV cjepiva se mogu očekivati za nekoliko godina i predstavljat će važna zaštitna sredstva.

Deskriptori: HPV INFEKCIJA, LJUDSKI PAPILOMAVIRUSI, ADOLESCENTI

UVOD

Genitalna infekcija uzrokovana ljudskim papilomavirusom (engl. human papillomavirus - HPV) je najčešća spolno prenosiva bolest (1). U Hrvatskoj 60% spolno aktivnih žena ima HPV u cervikalnom obrisku (2). Značajno je područje istraživanja, jer je najvažniji poznati predisponirajući čimbenik: karcinoma cerviksa uterusa, vulve, anusa, penisa, a prema nekim istraživanjima i prostate, ali i ekstragenitalnih organa kao što je

usna šupljina i jednjak (3-12). U dijagnostici i liječenju HPV-a važnu ulogu imaju: ginekolozi i opstetričari, dermatolozi, pedijatri, urolozi, proktolozi, liječnici obiteljske medicine, patolozi i virolozi. Predstavlja važan javno-zdravstveni problem, stoga bi svaka država trebala organizirati preventivne programe.

BIOLOGIJA

Ljudski papilomavirusi pripadaju obitelji Papovaviridae i rodu Papillomavirus. Riječ papova je nastala od prvih dvaju slova patoloških promjena koje ti virusi uzrokuju: papilom, poliom i vakuola. Naziv papiloma je nastao od latinske riječi papilla (bradavica) i grčke riječi oma (tumor). Virusno podrijetlo bradavica je otkriveno 1907., a prvi virus ove skupine identificiran je 1933. godine (13, 14).

HPV je ikozaedralne strukture, promjera 55 do 60 nm. Proteinska kapsida

je sastavljena od 72 kapsomere. Virus je otporan na eter, 70% etanol, kiseline i toplinu, jer kapsida nema lipida. Genom je statičan, mutacije su rijetke. Čini ga zatvorena, kružna, dvolančana DNK veličine 7800 do 7900 parova baza. Geni su podijeljeni na ranu (engl. early - E), kasnu (engl. late - L) i regulatornu (engl. regulatory - R) regiju. L područje kodira strukturu kapsidnih proteina i to velikog L1 i malog L2. E područje sadrži zapise proteina odgovornih za: razmnožavanje virusa (E1 za replikaciju, a E2 za transkripciju), vezanje za citokeratin (E4), staničnu transformaciju (E5 vezivanje na receptore za čimbenik rasta) i onkogenezu (E6), a neki zapisi su nepoznate funkcije (E3) (vidi tablicu 1.).

Danas je poznato preko 150 različitih tipova virusa, a više od 40 zahvaća genitalni trakt (15, 16). Tipovi se razlikuju prema redosljedu baza u području L1, ali samo ako je razlika veća od 10%

¹ Klinika za ženske bolesti i porode

² Klinika za dječje bolesti

³ Odjel za kožne i spolne bolesti
Klinička bolnica Split

Adresa za dopisivanje:

Mr. sc. Deni Karelović, dr. med., specijalist za ženske bolesti i porode

Klinika za ženske bolesti i porode
Klinička bolnica Split

21000 Split, Spinčićeva 1

E-mail: deni.karelovic@kbsplit.hr

http://www.kbsplit.hr/karelovic.htm

Tablica 1.
Virusni proteini HPV-a i njihova funkcija

Table 1
Viral proteins of HPV and their function

E1	Virusna DNK replikacija
E2	Regulacija virusne transkripcije
E3	Nepoznate funkcije
E4	Vezanje na citokeratin
E5	Stanična transformacija, vezanje na receptore za čimbenik rasta
E6	Stanična transformacija, vezanje za p53
E7	Stanična transformacija, vezanje za Rb
L2	Mali protein kapside
L1	Veliki protein kapside

nukleotidnih nizova. Infekcija započinje u stanicama bazalnog sloja pločastog epitela. Virus se umnožava u staničnoj jezgri, stanice propadaju što se očituje kao koilocitoza vidljiva svjetlosnim mikroskopom. Inficira epitel penisa, scrotuma, analnog kanala, cerviksa, vulve i perianalne regije. Različiti tipovi HPV-a imaju različiti tkivni tropizam, pa preferiraju određena tkiva, npr. kondilome najčešće uzrokuju tipovi 6 i 11. Većinom zahvaćaju višeslojni pločasti epitel i transformacijsku zonu (14, 17).

EPIDEMIOLOGIJA

Genitalna HPV infekcija je najčešća spolno prenosiva bolest. Samo u SAD-u ima 5,5 milijuna novoinficiranih godišnje (18). Procjenjuje se kako 80% žena u dobi do 50. godine dođe u kontakt s HPV-om (19). Incidencija je najviša u dobi od 20. do 24. godine (20). U Hrvatskoj 60% spolno aktivnih žena ima HPV u cervikalnom obrisku (2). Učestalost genitalne HPV infekcije kod spolno aktivnih mladih žena u SAD-u je 17-84%, no većina studija izvještava o učestalosti većoj od 30% (21, 22). HPV je izoliran iz cerviksa u 64% gradskih adolescentica od 312 ispitanih, prosječne dobi 16 godina (23). Spolni odnos se u Hrvatskoj započinje s prosječno 16,7 godina za muškarce i 17,1 godina za žene, a samo 34% ih redovito koristi kondome (24). Kožne bradavice (lat. *Verrucae vulgares*) se javljaju u

10% djece, a najučestalije su u dobi od 12 do 16 godina (25). Većina infekcija se ne očituje klinički (subkliničke infekcije), a klinički manifestirane infekcije se najčešće ne prijavljuju. Stoga prava učestalost nije poznata (26).

PRIJENOS

Prijenos virusa se ostvaruje kontaktom: spolnim (penis/cerviks, skrotum/vulva), digitalno/analno, digitalno/vaginalno, prolazom fetusa kroz inficirani porođajni kanal (rekurirajuća respiratorna papilomatoza), ali i predmetima (ručnici, spužve, površine) (27, 17). Virus ulazi kroz oštećene dijelove kože i sluznice, primjerice mjesta traume, nastala spolnim odnosom. Perianalne lezije se mogu naći kod oba spola, no češće su kod muškaraca-homoseksualaca (28). Vjerojatnost prijenosa jednim spolnim odnosom iznosi oko 26% (29).

DIJAGNOSTIKA

Kondilomi se dijagnosticiraju inspekcijom uz dobru rasvjetu. Pregled u spekulumima kod ginekološkog pregleda je najčešće dostatna pretraga, no ako je PAPA test suspektan treba prema postupniku učiniti kolposkopiju, a po potrebi i biopsiju. Pomoćne dijagnostičke metode su uretroskopija i proktoskopija.

Molekularne mikrobiološke metode predstavljaju najbolji izbor u dijagnostici HPV-a. Jedino su one dostatno osjetljive i pouzdane za dokazivanje i razvrstavanje pojedinih genotipova. Tu se ubrajaju: *In Situ Hybridization* (ISH), *Southern Transfer Hybridization* (STH), *Hybrid Capture* (HC), *Dot Blot* (DB), *Filter Hybridization* (FH) i *Polymerase Chain Reaction* (PCR) (30).

Test hibridizacije (HC) je jedina odobrena metoda za detekciju HPV infekcije vrata maternice od strane FDA (United States Food and Drug Administration). Tijekom uzimanja cervikalnog uzorka za test hibridizacije (Digene Hybrid Capture II HPV DNA test) obrisak se uzima originalnim brisom ili četkicom i transportira u originalnom mediju. Uzorak se može održati na sobnoj temperaturi 2 tjedna, a za duže razdoblje treba ga zamrznuti na -20°C i tako transportirati

do laboratorija. Obriske treba uzeti prije aplikacije octene kiseline ili joda, ukoliko se radi kolposkopija. Tkivo dobiveno biopsijom vrata maternice treba biti veće od 5 mm u promjeru, a po uzimanju tkivo se stavlja u transportni medij (31).

Indikacije za biopsiju genitalnih kondiloma su: nesigurna dijagnoza, izostanak odgovora na standardno liječenje, brzo i učestalo vraćanje lezija nakon liječenja, imunokompromitirani, lezija veća od 1 cm i atipija (pigmentacija, induracija, fiksacija za tkivo i ulceracija). Međutim, neki autori preporučuju rutinsku biopsiju. Ipak, većina autora se zalaže za rutinsku biopsiju kod starijih od 35 do 40 godina, a smatraju nepotrebnom za multiple kondilome kod mlađih od 35 godina (32). Danas je prihvaćena važnost HPV testiranja kod žena s ASCUS (engl. *Atypical squamous cells of undetermined significance*) nalazom u PAPA testu (tzv. kombinirani test - vidi tablicu 2.). To je službeni stav CDC-a (Centers for Disease Control and Prevention), ACS-a (American Cancer Society) i mnogih drugih uvaženih društava (33).

Citološki u PAPA testu se nalaze karakteristične promjene na stanicama: perinuklearna vakuolizacija citoplazme (prosvjetljenje citoplazme oko jezgre) i uvećana stanična jezgra. Takve stanice se nazivaju koilociti, a njihovu pojavu uzrokuje umnožavanje HPV - a.

U patohistološkom nalazu bioptata karakteristične promjene su: *koilocytosis*, *acanthosis*, *parakeratosis* i *hyperkeratosis*. Imunohistokemijske metode

Tablica 2.
Kombinirani test probira za ca cerviksa (33)

Table 2
Combined test screening for cervical cancer (33)

PAPA	HPV	PREPORUKA
-	-	ponoviti KT za 3 god.
-	+	ponoviti KT za 6 - 12 mj.
ASCUS	-	ponoviti KT za 12 mj.
ASCUS	+	Kolposkopija
ASCUS	+/-	Kolposkopija

koje otkrivaju virusne antigene (L1) su: imunofluorescencija i imunoperoksidaza. Nalaz virusa elektronskim mikroskopom ima vrlo nisku osjetljivost.

Mnogi bolesnici inficirani HPV-om su istovremeno inficirani i drugim spolno prenosivim bolestima (SPB), pa mnogi preporučuju probir i na druge SPB-ove (34).

KLINIKA

Razdoblje inkubacije, tj. vrijeme od infekcije do vidljivih promjena - kondiloma iznosi od 3 tjedna do 6 mjeseci. Većina infekcija je bez simptoma i promjena (35). Anogenitalne bradavice (lat. *Condylomata acuminata*) najčešće uzrokuje infekcija HPV-om tipa 6 i 11. Rastu u toploj i vlažnoj okolini. Najčešće su smješteni na prepuciju, glansu penisa, labijama, vagini, uretri i oko anusa. Početna promjena (mala crvena ili bijela papula) rastom postaje izdužena bradavi-

Tablica 3.
Podjela u odnosu na mjesto promjene

Table 3
Classification according to place of lesion

Kožne
- Verrucae vulgaris
- Plantarne veruke
- Ravne (juvenilne)
- Epidermodysplasia verruciformis - razviju se u djetinjstvu, a 50% maligno alterira tijekom 30-tih ili 40-tih
Anogenitalne
- Condylomata acuminata (najčešće tipovi 6 i 11)
- Buschke-Lowenstein tumor (Giant condyloma)
- Premaligno-maligne promjene
Ostale
- Papilomi grkljana (najčešće tipovi 6 i 11)
- Rekurentna respiratorna papilomatoza (6. mj. -10. god. obstrukcija gornjeg dišnog sustava ororespiratorna izloženost u porodu)
- Heck-ova bolest (fokalna epitelna hiperplazija oralne sluznice)

Tablica 4.
Kliničke manifestacije HPV infekcije podijeljene u odnosu na zloćudnost lezije (41)

Table 4
Clinical manifestations of HPV infections divided in relation with malignancy of lesion (41)

Benigne
- Bradavice (kondilomi ili veruke)
- Ravni ili intraepitelijalni kondilomi
- Gigantski kondilomi
Premaligne
- CIN cervikalna intraepitelna neoplazija
- AIS adenoca insitu cerviksa
- VAIN vaginalna intraepitelna neoplazija
- VIN vulvarna intraepitelna neoplazija
- PIN penilna intraepitelna neoplazija
- AIN analna intraepitelna neoplazija
Maligne
- Ca i adenoca cerviksa
- Ca anusa
- Ca vagine
- Ca vulve
- Ca penisa

ca na peteljci, ružičaste boje, čijim spajanjem nastaju promjene nalik cvjetači. Na mjestu pritiska, promjene se spljošte pa nastaje tzv. pijetlova krijestica. Velike vegetativne promjene često su macerirane i neugodnog mirisa (36).

Kondilomi predstavljaju vrh *sante leda* kod inficiranih HPV-om, jer mnogi imaju subkliničku tj. latentnu infekciju, pa prava učestalost kondiloma nije poznata (26). Subkliničke infekcije okom su nevidljive, ali se mogu uočiti pomoću 5%-tne acetooctene kiseline i kolposkopa. Takve lezije su najčešće asimptomatske, no mogu uzrokovati iritaciju i upalu kao npr. Balanopostitis ili vulvitis (37, 38). Problem predstavljaju sljedeće čimbenice: mnoge aceto bijele lezije nisu uzrokovane HPV-om, histološke promjene nisu specifične za HPV infekciju i HPV dijagnostika ne spada u rutinske dijagnostičke metode (39, 40).

Manji broj kondiloma je najčešće asimptomatski. Kod većeg broja mogući simptomi su: svrbež, krvarenje, pečenje, osjetljivost, vaginalni iscjedak i bol. HPV infekcije se mogu podijeliti na simptomatske i asimptomatske, na osnovu mjesta promjene (vidi tablicu 3.) i na temelju zloćudnosti promjena koje uzro-

kuje (vidi tablicu 4.) (41).

U diferencijalnoj dijagnozi treba misliti na: moluskum contagiosum, kondiloma lata (sekundarni sifilis), mikropapilomatozu vulve, seboroičnu keratozu i karcinom skvamoznih stanica.

Nalaz kondiloma kod djece uvijek treba pobuditi sumnju na spolno zlostavljanje no podaci o tome su kontroverzni, jer prema literaturi postotak zlostavljane djece s kondilomima iznosi od 4 do 91% (42).

UTJECAJ HPV INFEKCIJE NA RAZVOJ KARCINOMA CERVIKSA

Cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) i karcinom vrata maternice tretiraju se kao spolno prenosive bolesti. Infekcija HPV-om je najvažniji poznati predisponirajući čimbenik karcinoma vrata maternice, koji je povezan s infekcijom HPV-a u preko 99,7% slučajeva (4, 43-45). Infekcija HPV-om je neophodan, ali nedovoljan uzrok razvoja karcinoma. Najvažniji poznati predisponirajući čimbenici karcinoma vrata maternice su: infekcija HPV-om visokog rizika, količina HPV unosa, perzistentna HPV infekcija, ugradnja virusne DNK u humani genom

domaćina, ekspresija E6 i E7 onkoproteina (E6 inaktivira stanični regulacijski protein p53 odgovoran za popravak i apoptozu, a E7 pRB - protein retinoblastoma, što uzrokuje nekontroliranu diobu), utjecaj drugih karcinogena npr. infekcija (HIV, *C. Trachomatis*, *Herpes simplex* tip-2), duhan, ultraljubičaste zrake i zračenje (45, 46). HPV virusi se dijele prema riziku za nastanak karcinoma vrata maternice na tipove niskog rizika, srednjeg rizika i visokog rizika (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42-45, 51, 52, 58). Procjenjuje se kako će oko 15% HPV infekcija progredirati u CIN ili karcinom vrata maternice unutar 2-3 godine, ukoliko se ne liječi (47,48). Infekcija najčešće nestaje (postane nedetektibilna) nakon 6 mjeseci, u 70% slučajeva nestaje unutar godinu dana, a u 91% tijekom 2 godine. Tip 16 duže perzistira, najčešće 2 godine (49). Čimbenici koji utječu na perzistenciju infekcije su: starija dob, HPV tipovi visokog rizika, infekcija s više tipova virusa i imunosupresija. Perzistentna HPV infekcija s visoko rizičnim tipovima virusa vodi ka karcinomu (50).

LJEČENJE

Antivirusni lijek licenciran za liječenje HPV infekcije trenutno ne postoji. Kožne bradavice (*verrucae*) u 60-70% bez liječenja nestanu u razdoblju od 3 do 24 mjeseca (51, 52). Kondilomi zahtijevaju intervenciju, no ablativne tehnike, koje se najčešće i koriste, imaju samo u 75% slučajeva uspjeh tj. u 25% se vraćaju, što je usporedivo s rezultatima imunomodulacijskog liječenja (53).

Postoji niz različitih postupaka kojima se kondilomi više ili manje uspješno otklanjaju, no niti jedan nije metoda izbora, jer se u 30 do 70% slučajeva vraćaju unutar 6 mjeseci od liječenja (54).

Izbor načina liječenja ovisi o morfologiji, broju i distribuciji kondiloma. Mekani nekeratinizirani kondilomi dobro reagiraju na podofilin, podofilotoksin i trikloroctenu kiselinu. Keratinizirane kondilome je bolje tretirati fizikalnim ablativnim zahvatima (krioterapija, ekscizija ili elektrokauterizacija). Imiquimod je prikladan za oba tipa kondiloma (55). Manji broj malih kondiloma je preporučljivo liječiti ablativnim zahvatima.

Liječenje kod kuće se preporuča podofilotoksinom tijekom 4 tjedna ili imiquimodom do 16 tjedana. Kombinirano liječenje podofilinom i krioterapijom je uobičajena praksa u Velikoj Britaniji, iako nema ispitivanja koja su dokazala vrijednost takvog načina liječenja (56). Liječenje se razlikuje prema: postotku uspješnosti otklanjanja lezija, slobodnom razdoblju i vraćanju lezija, te cijeni i neugodnostima tj. nuspojavama (57).

Liječenje se dijeli prema vrsti na:

- Ablacijske zahvate (krioterapija tekućim dušikom, laser terapija, ekscizija)
- Imunomodulatore (imiquimod, interferon)
- Sredstva koja djeluju fizički ili kemijski (podofilin, podofilotoksin, trikloroctena kiselina i 5-fluorouracil)
- Antimikrobne lijekove (cidofovir i BCG) koji se u novije vrijeme ispituju

U literaturi se često opisuje i podjela prema mjestu gdje se tretman preporuča: na liječenje kod kuće (*Home therapy*) i liječenje u medicinskoj ustanovi (*Office therapy*).

Liječenje kod kuće (Home therapy):

Podofilotoksin (Podofilox) je ekstrakt podofilina, *otrov* za mitozu. Otopina 0,5% se koristi za kondilome penisa, a 0,15% krema za tretiranje lezija vulve i anusa. Aplicira se svaki drugi dan, tijekom 3 tjedna ili 2 puta na dan, tijekom 3 dana, zatim 4 dana pauze, kroz 4 ciklusa. Kontraindiciran je u trudnoći (58).

Imiquimod (Aldara) je imunomodulator. Aplicira se 5% krema navečer, a ujutro se ispere (nakon 6-10h). Koristi se 3 puta na tjedan, sve dok lezije ne nestanu, a najduže 16 tjedana. Ne preporuča se njegova primjena u trudnoći (59).

Tablica 5.
Pregled uklanjanja i vraćanja kondiloma u odnosu na način liječenja (57)

Table 5
Overview of clearance and recurrence rates with different treatments for external genital warts (57)

Liječenje	postotak (%)		
	kondilomi uklonjeni	≥3 mjeseca	vraćanje
Krioterapija	63-88	63-92	0-39
Elektrokauterizacija	93-94	78-91	24
Interferon intralezijski	19-62	36-62	0-33
Interferon sistemski	7-51	18-21	0-23
Interferon lokalno	6-90	33	6
Laser	27-89	39-86	< 7-45
Podofilin	32-79	22-73	11-65
Podofilotoksin	42-88	34-77	10-91
Imiquimod	50-62	50-62	13-19
Kirurška ekscizija	89-93	36	0-29
Trikloroctena kiselina	50-81	70	36
5-fluorouracil epinefrin gel	61	50 - 60	
cidofovir	47		
Infracrvena koagulacija	82		

Liječenje u medicinskoj ustanovi
(Office therapy):

Podofilin, otopina 15 - 25%, primjenjuje se 1-2 puta u tjednu, tijekom 4 tjedna, a ispire se 4 sata nakon aplikacije. Primjenjuje se sve rjeđe radi: kemijskih opekotina, alergije, teratogenog i onkogenog djelovanja - dokazanog na životinjama radi čega je kontraindiciran u trudnoći, značajno slabijeg učinka na otklanjanje lezija u odnosu na podofilotoksin, a prema Kroghu podofilin ne bi trebalo ni koristiti, jer je podofilotoksin čak za 20% učinkovitiji u otklanjanju kondiloma (60-67). Zbog potencijalnog onkogenog i teratogenog učinka njegovo je korištenje kontraindicirano na cerviksu i anusu, a tijekom trudnoće na svim lokacijama. Zbog povećane sistemske apsorpcije i spomenutog potencijalno onkogenog i teratogenog djelovanja nikako ga ne bi trebalo aplicirati na površini većoj od 10 cm² ili više od 0,5 ml za vanjske veruke, niti na površini većoj od 2 cm² za vaginalne kondilome (68).

Triklorooctena kiselina, kao 80-90% otopina, primjenjuje se jednom na tjedan tijekom četiri tjedna. Djeluje kaustički uzrokujući staničnu nekrozu. Nuspojave su: bol, pečenje i ulceracije. Talk neutralizira djelovanje ove kiseline (69).

5-fluorouracil (5-FU) antimetabolit, sprječava sintezu DNK. Pet postotna krema se primjenjuje 5-7 dana, a ispire se 3-10 h nakon aplikacije. Nuspojave su neovaskularizacija i pečenje, a ima i teratogeni učinak pa je kontraindiciran u trudnoći. U kombinaciji s adrenalinom primijenjen intralezijski ima bolji učinak (70).

Interferon (alfa, beta i gama) modulira imuni odgovor, djeluje antiproliferativno i antiviralno. Primjenjuje se u obliku kreme ili se injicira u leziju (1 ml. ij.), 3 puta na tjedan, tijekom 4 tjedna. Upotreba je ograničena radi visoke cijene, sistemskih nuspojava i promjenjivog učinka (71, 72).

Cidofovir krema 1%, (nukleozidni analog) primjenjuje se 1 puta na dan, 5 dana, svaki drugi tjedan, najviše 6 ciklusa. Krema se ispire 4 sata nakon aplikacije (73). Pokazala se učinkovita i u tretiranju displazija cerviksa kada se

krema aplicirala na cerviks svaki drugi dan, ukupno tri puta, a mjesec dana nakon početka tretmana cerviks je kirurški odstranjen i patohistološki verificiran. Od 15 tretiranih bolesnica, 7 ih je nakon mjesec dana imalo normalan nalaz, 5 bolesnica smanjenje nalaza (CIN 2), 1 CIN I i dvije nisu imale promjena (74). Otopina, 2,5 mg/ml se primjenjuje intralezijski svakih 14 dana, tri puta. Uspjeh odstranjenja kondiloma iznosi oko 47% (75).

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) je cjepivo za tuberkulozu, koje je do sada primilo oko tri milijarde ljudi. Skromna su ispitivanja provedena i u tretiranju HPV infekcije. Lokalno primjenjivan BCG kod deset bolesnika s kondilomima imao je terapijski odgovor u šest, parcijalni kod jednog i bez odgovora kod tri bolesnika (76).

Ablativne ili ekscizijske metode su efikasnije, no zahtijevaju anesteziju i ostavljaju ožiljak. Ekscizija je prikladna za odstranjenje manjeg broja keratiniziranih lezija. Lokalni anestetik se daje prije ablativne terapije, no treba ga koristiti bez adrenalina ako se injicira u penis ili oko klitoris. Krioterapija s tekućim dušikom se primjenjuje u tjednim intervalima, a može i za vrijeme trudnoće. Najčešće predstavlja prvi izbor liječenja (69). Tretiranje laserom (CO₂) je najskuplji tretman (77). Infracrvena koagulacija, koja se već upotrebljava za liječenje hemoroida, kroničnog rinitisa i odstranjenje tetovaže, sada se koristi i za ablaciju veruka i kondiloma. Opisana je uspješnost u odstranivanju od čak 82% (78).

Preporuke za liječenje bradavica
prema lokaciji (79):

Koža anogenitalne regije. Liječenje kod kuće: podofilotoksin 0,5% otopina ili gel ili imiquimod 5% krema. Liječenje u ustanovi: krioterapija (tekući dušik, svakih 1-2 tjedna) ili podofilin 10-25% tinktura ili triklorooctena kiselina ili biklorooctena kiselina 80-90% ili kirurška ekscizija. Alternativni preporučeni postupci su: aplikacija interferona u leziju ili laserska kirurgija

Vrat maternice. Kolposkopski ciljana biopsija i patohistološka analiza bi-

optata prethodi odluci o liječenju (80). Ukoliko nema intraepitelijalne neoplazije preporuča se: krioterapija (tekućim dušikom) ili triklorooctenom kiselinom. Ukoliko su promjene tipa CIN preporuča se elektroterapija velikom omčom (engl. large loop excision of the transformation zone - LLETZ) ili nešto tradicionalniji zahvat - konizacija, prema protokolu.

Uretralni otvor. Krioterapija (tekućim dušikom), elektrokirurgija, podofilotoksin ili imiquimod. Lezije dublje unutar uretre treba liječiti endoskopski pod kontrolom oka.

Anus. triklorooctena kiselina, krioterapija (tekućim dušikom), elektrokirurgija i laser.

PREVENCIJA

Trenutno ne postoji učinkovita prevencija. Potrebno je isticati opasnost promiskuiteta. Broj spolnih partnera je najvažniji predisponirajući čimbenik infekcije. Valja izbjegavati kontakt s potencijalno inficiranim osobama, pa i kontaminiranim sredstvima. Zaštita kondomom je kontroverzna tema u literaturi, no njegova zaštita eventualno smanjuje mogućnost infekcije vrata maternice. Ipak kondom ne štiti kontaktnu infekciju koja se prenosi prstima, kontaktom skrotum/vulva (otuda se širi na vaginu i cerviks), jer ti organi nisu zaštićeni kondomom (17, 27, 81). U literaturi se opisuje zaštitni učinak mikrobicida na infekciju HPV virusom, kao i njihovo preventivno djelovanje na karcinom vrata maternice (82, 83). Spermicid nonoxynol-9 nije aktivan protiv HPV-a, ali sodium dodecyl sulfate (SDS) inaktivira HPV (53).

Razvoj cjepiva za prevenciju anogenitalne HPV infekcije je područje vrlo intenzivnog istraživanja (84). U tijeku je III faza internacionalnog ispitivanja Merkovog tetravalentnog cjepiva za HPV 6, 11, 16 i 18 tipove virusa, a III faza ispitivanja GSK-ovog (GlaxoSmith-Kline) bivalentnog cjepiva za HPV 16 i 18 viruse uskoro počinje (85). Cjepivo sadrži samo protein L1 i stoga ne može izazvati infekciju. Način davanja je kao kod cjepiva za hepatitis B: 2 i 6 mjeseci nakon prve doze, 40 µg HPV 16 L1 proteina. Potencijalno ciljana populacija će

biti 9-12 godišnjaci, adolescentice i mlađi odrasli. Podaci o HPV cijepljenju u muškaraca ne postoje. HPV 6, 11, 16, i 18 cjevivo se može očekivati za 3 do 5 godina. S ekonomskog stajališta cjevivo će biti isplativo. Očekuje se kako će HPV 6, 11, 16, i 18 cjevivo utjecati na smanjenje broja: pregleda, kolposkopija, biopsija, kondiloma, displazija cerviksa, ASCUS-a i karcinoma vrata maternice. Procjenjuje se smanjenje učestalosti karcinoma vrata maternice za 70%, displazija visokog stupnja 60%, a genitalnih kondiloma 90%. Cjevivo je profilaksa, a ne liječenje i ne štiti od svih tipova HPV-a. Cjevivo za HPV-16 davano adolescenticama pokazalo se efikasno za prevenciju infekcije u 91% slučajeva, a za prevenciju karcinoma vrata maternice 100%. Stoga će PAPA test i dalje ostaje najvažniji test probira karcinoma cerviksa (86, 87).

LITERATURA

- Fleischer AB Jr, Parrish CA, Glenn R, Feldman SR. Condylomata acuminata (genital warts): Patient demographics and treating physicians. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 643.
- Husnjak K, Grce M, Magdić L, Pavelić K. Comparison of five different polymerase chain reaction (PCR) methods for detection of human papillomavirus (HPV) in cervical cell specimens. *J Virol Methods* 2000; 88: 125-34.
- Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164: 1017.
- Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796.
- Lerma E, Matias-Guiu X, Lee SJ, Prat J. Squamous cell carcinoma of the vulva: study of ploidy, HPV, p53, and pRb. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18 (3): 191-7.
- Tilston P. Anal human papillomavirus and anal cancer. *J Clin Pathol* 1997; 50: 625.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV- negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998; 177: 361.
- Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 19.
- Varma VA, Sanchez-Lanier M, Unger ER, et al. Association of human papillomavirus with penile carcinoma: a study using polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Hum Pathol* 1991; 22: 908.
- Cuzick J. Human papillomavirus infection of the prostate. *Cancer Surveys* 1995; 23: 91-5.
- Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95 (23): 1772-83.
- Syrjanen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55 (10): 721-8.
- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324 (1): 17-27.
- Presečki V, Papovaviridae U, Presečki V i sur. *Virologija*. Zagreb: Medicinska naklada 2002.
- Jordan LB, Monaghan H. Pathology of the Cervix: Recent Developments. *Clinical Oncology* 2004; 16: 248-54.
- Griep AE, Lambert PF. Role of papillomavirus oncogenes in human cervical cancer: transgenic animal studies. *Pro Soc Exp Biol Med* 1994; 206: 24-34.
- Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed, Mandell, GL, Bennett, JE, Dolin, R (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 1630.
- Cates W Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. *Sexually Transmitted Diseases* 1999; 26 (Supl 4): 2-7.
- Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *American Journal of Epidemiology* 2000; 151 (12): 1158-71.
- Fazel N, Wilczynski S, Lowe L, Su LD. Clinical, histopathologic, and molecular aspects of cutaneous human papillomavirus infections. *Dermatol Clin* 1999; 17: 521.
- Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, Hundley RS, Zhao M, Apple RJ et al. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *Journal of Infectious Diseases* 2001; 183 (11): 1554-64.
- Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 186 (4): 462-9.
- Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis* 2004; 189: 46.
- Hirsl-Hecej V, Stulhofer A. Urban adolescents and sexual risk taking. *Coll Antropol* 2001; 25 (1): 195-212.
- Allen AL, Siegfried EC. What's new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 365.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
- Sedlacek TV. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 206.
- Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 1-13.
- Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164: 1017.
- Lorincz AT. Molecular methods for the detection of human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 707.
- Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 2002; 287 (16): 2120-9.
- Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76 (3): 162-8.
- Wright TC, Schiffman M, Solomon D, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 304.
- Pakianathan MR, Ross JDC, McMillan A. Characterizing patients with multiple sexually acquired infections: a multivariate analysis. *Int J STD AIDS* 1996; 7: 359-61.
- Burk RD, Kelly P, Feldman J, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis* 1996; 23: 333.
- Husar K, Skerlev M, Paleček-Polančec T. Virusne i bakterijske bolesti kože u djece; problem *Mollusca contagiosa*. *Paediatr Croat* 2001; 45 (Supl 1): 193-201.
- Wikstrom A, von Krogh G, Hedblad M-A, et al. Papillomavirus-associated balanoposthitis. *Genitourin Med* 1994; 70: 175-81.
- Boden E, Eriksson A, Rylander E, et al. Clinical characteristics of papillomavirusvulvova-

- ginitis. *Acata Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 147-51.
39. Wikstrom A, Hedblad M-A, Johansson B, et al. The acetic acid test in evaluation of subclinical genital papillomavirus infection: a comparative study on penoscopy, histopathology, virology and scanning electron microscopy findings. *Genitourin Med* 1992; 68: 90-9.
 40. Voog E. Genital viral infections. Studies on human papillomavirus and Epstein-Barr virus. *Acta Dermato-Vener (Suppl)* 1996; 198: 1-55.
 41. Pfister H. The role of human papillomaviruses in anogenital cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 579.
 42. Siegfried E, Rasnick-Conley J, Cook S, Leonard C, Monteleone J. Human Papillomavirus Screening in Pediatric Victims of Sexual Abuse. *Pediatrics* 1998; 101: 43-7.
 43. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Human papillomaviruses, vol. 64. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
 44. Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 690.
 45. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
 46. Smith JS, Munoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 185 (3): 324-31.
 47. Nebesio CL, Mirowski GW, Chuang TY. Human papillomavirus: clinical significance and malignant potential. *Int J Dermatol* 2000; 40: 373.
 48. Wick MJ. Diagnosis of Human Papillomavirus Gynecologic Infections. *Clin Lab Med* 2000; 20: 271.
 49. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine* 1998; 338 (7): 423-8.
 50. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87 (18): 1365-71.
 51. Allen AL, Siegfried EC. What's new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 365.
 52. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson, PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2001; 144: 4.
 53. Auborn KJ, Carter TH. Treatment of Human Papillomavirus Gynecologic Infections. *Clin Lab Med* 2000; 20: 407.
 54. Jablonska S. Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata (genital warts). *Australas J Dermatol* 1998; 39 (Supl 1): 2.
 55. Eron LJ. Human papillomaviruses and anogenital disease. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious diseases*. Philadelphia: WE Saunders, 1992: 952-6.
 56. Wardropper A, Woolley P. Treatment of anogenital warts in genitourinary clinics in England and Wales. *Int J STD AIDS* 1992; 3: 439-41.
 57. Beutner KR, Wiley DJ. Recurrent external genital warts: a literature review. *Papillomavirus Rep* 1997; 8: 69-74.
 58. Thiersch JB. Effect of podophyllin (P) and podophyllotoxin (PT) on the rat litter in utero. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963; 113: 124-7.
 59. Fife KH, Ferenczy A, Douglas JM Jr, et al. Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily, or three times a day. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 226.
 60. Kaminetsky HA, Swerdlow M. Podophyllin and the mouse cervix: assessment of carcinogenic potential. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93 (4): 486-90.
 61. Joneja MG, L Liever WC. Effects of vinblastine and podophyllin on DBA mouse fetuses. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 27: 408-14.
 62. Ferguson LR, Pearson A. Chromosomal changes in Chinese hamster AA8 cells caused by podophyllin, a common treatment for genital warts. *Mut Research* 1992; 266: 231-9.
 63. Lasso A. Comparison of podophyllotoxin and podophyllin in treatment of genital warts. *Lancet* 1987; 2: 512-13.
 64. Edwards A, Atma-Ram A, Thin RN. Podophyllotoxin 0.5% versus podophyllin 20% to treat penile warts. *Genitourin Med* 1988; 64: 263-5.
 65. Marzukiewicz W, Jablonska S. Clinical efficacy of condylone (0.5% podophyllotoxin) solution and cream vs Podophyllin in the treatment of external condylomata acuminata. *J Dermatol Treatment* 1990; 1: 123-6.
 66. Kinghorn GR, McMillan A, Mulcahy F et al. An open comparative study of the efficacy of 0.5% podophyllotoxin lotion and 25% podophyllin solution in the treatment of condylomata acuminata in males and females. *Int J STD & AIDS* 1993; 4: 194-9.
 67. Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, et al. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Trans Inf* 2000; 76: 162-8.
 68. Centres for Disease Control and Prevention. 1993 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Human papillomavirus infection. *MMWR* 1993; 42: 14.
 69. Maw RD. Treatment of Anogenital Warts. *Dermatol Clin* 1998; 16: 829.
 70. Swinehart JM, Sperling M, Phillips S, et al. Intralesional fluorouracil/epinephrine injectable gel for treatment of condylomata acuminata. A phase 3 clinical study. *Arch Dermatol* 1997; 133: 67.
 71. Reichman RC, Oakes D, Bonnez W, et al. Treatment of condyloma acuminatum with three different interferon-alpha preparations administered parenterally: A double-blind placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1990; 162: 1270.
 72. Benedetti Panici P, Scambia G, Baiocchi G, et al. Randomized clinical trial comparing systemic interferon with diathermocoagulation in primary multiple and widespread anogenital condyloma. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 393.
 73. Snoeck R, Bossens M, Parent D, et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 597-602.
 74. Snoeck R, Noel JC, Muller C, De Clercq E, Bossens M. Cidofovir, a new approach for the treatment of cervix intraepithelial neoplasia grade III (CIN III). *J Med Virol*. 2000; 60 (2): 205-9.
 75. Stragier I, Snoeck R, De Clercq E, Van Den Oord JJ, Van Ranst M, De Greef H. Local treatment of HPV-induced skin lesions by Cidofovir. *J Med Virol*. 2002; 67 (2): 241-5.
 76. Bohle A, Buttner H, Jocham D. Primary treatment of condylomata acuminata with viable bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2001; 165: 834.
 77. Bellina JH. The use of the carbon dioxide laser in the management of condyloma acuminatum with eight year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 375.
 78. Bekassy Z, Westrom L. Infrared coagulation in the treatment of condyloma acuminata in the female genital tract. *Sex Transm Dis* 1987; 14: 209.
 79. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Recommendations and Reports *MMWR* 2002; 51: 1-27.
 80. Murphy M, Fairley I, Wilson J. Exophytic cervical warts- an indication for colposcopy? *Genitourin Med* 1993; 69: 81-2.
 81. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital

- human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218.
82. Christensen ND, Reed CA, Culp TD, Hermonat PL, Howett MK, Anderson RA et al. Papillomavirus microbicidal activities of high-molecular-weight cellulose sulfate, dextran sulfate, and polystyrene sulfonate. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2001; 45 (12): 3427-32.
83. Anwar H, Coetzee N, Blanchard K, Dangor Y, de Kock A, Friedland B et al. A randomized, placebo-controlled double-blind expanded safety trial of carraguard microbicide gel in South Africa: RTI/STI at Baseline and Follow-up. Antwerp, Belgium, 2002; 12-5.
84. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645.
85. Lowy DR, Frazer IH. Chapter 16: Prophylactic human papillomavirus vaccines. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2003; 31: 111-6.
86. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003; 290 (6): 781-9.
87. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerging Infectious Diseases* 2003; 9 (1): 37-48.

Summary

PEDIATRICS GENITAL HUMAN PAPILOMAVIRUS INFECTION

D. Karelović, V. Krželj, D. Pezelj

Human papillomaviruses (HPV) belong to the family Papovaviridae and genus Papillomavirus. Today more than 150 HPV types are known and approximately 40 types infect the female genital tract. Genital HPV infection is the most common sexually transmitted disease. HPV infection of the uterine cervix can be found in as many as 65% urban adolescent girls. Warts occur in 10% of children, with a peak between the ages of 12 and 16. HPV infection is increasingly the subject of investigation because it is the major factor for the development of cervical, vulvar, anal and penile cancers but may also be implicated in the prostate cancer and cancers of the oropharynx, oral cavity and gullet. HPV infection is a global public health problem so every state should create prevention programs. The incubation period of condylomata after exposure ranges from three weeks to eight months. Most infections are often asymptomatic and transient. No antiviral drugs are currently licensed for the treatment of HPV infection. Treatment choice depends on the morphology, number, and distribution of genital warts. Treatment of genital warts includes ablative therapy, immune modulations, chemical or physical agents and antimicrobial therapy. From data literature HPV treatments can be classified by mode of action as either patient - applied (home) or physician applied (office) therapies. HPV vaccines are likely to become available in the next few years and may become an important prevention tool.

Descriptors: HPV INFECTION, HUMAN PAPILOMAVIRUSES, ADOLESCENTS