

# Infezione genitale da Papillomavirus (HPVi)

# quadri colposcopici

B. Stefanon - Milano



Associazione Ginecologi  
Extra Ospedalieri

CORSO BASE

## COLPOSCOPIA

Diagnostica e Operativa del Basso Tratto Genitale  
26-27-28 Novembre 2015 MILANO



Presidenti: B. Stefanon, G. Bandieramonte

# Infezione da HPV cervice uterina

## Papilloma virus umano: caratteristiche

Famiglia

PAPOVa-Viridae(JCV,BKV,SV40)

Core

DNA virus,50nm(oncoDNAvirus)

sequenze ORF

Geni virali(Early-Late-URR)

struttura

Doppia elica circolare 8000bp

capside

Icosaedrico con envelope

specie specifici

Umano,bovino,del coniglio,ecc

tessuto specifici

Cutanei,mucoso-cutanei,mucosi

individuati ad oggi

170 caratterizzati, 200 in

attesa di caratterizzazione

2 gruppi

Basso e Alto Rischio(LR-HR)

# **HPV :vecchio virus con nuovi sviluppi**

- **virus responsabile dei condilomi acuminati (genital warts) ben noto nella letteratura antica Greca e Romana.**
- **I condilomi acuminati erano considerati una malattia sessualmente trasmessa,in quanto osservati in soggetti con abitudini sessuali promiscue o di tipo omosessuale (Celsus, A.D.)**

# **PAPILLOMA VIRUS UMANO E CANCRO CERVICALE**

- **MST più comune in USA: 6.2 milioni n.c./anno  
CDC 2004**
- **Seconda per costi sanitari, dopo l'HIV ,in USA:  
3.4 bilioni \$/anno. CDC 2004**
- **E' uno dei più importanti agenti cancerogeni  
che siano mai stati identificati dall' IARC**

# Infezione da HPV

## EPIDEMIOLOGIA

**% HPV sulla popolazione generale maschi/  
femmine in età fertile in USA**

**1% Florido (13% HIV+)**

**4% Subclinico/IN**

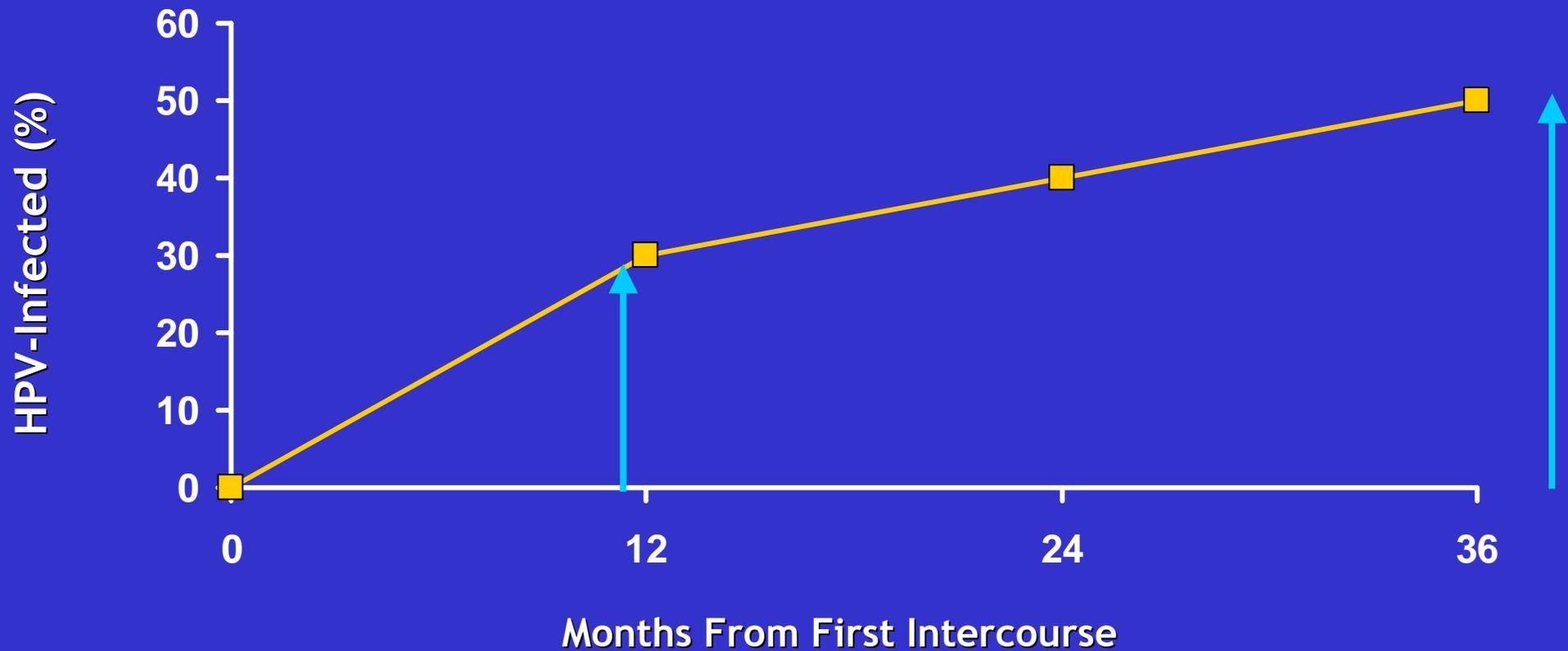
**10% Latente**

**60% hanno ospitato l'HPV (Ab presenti)**

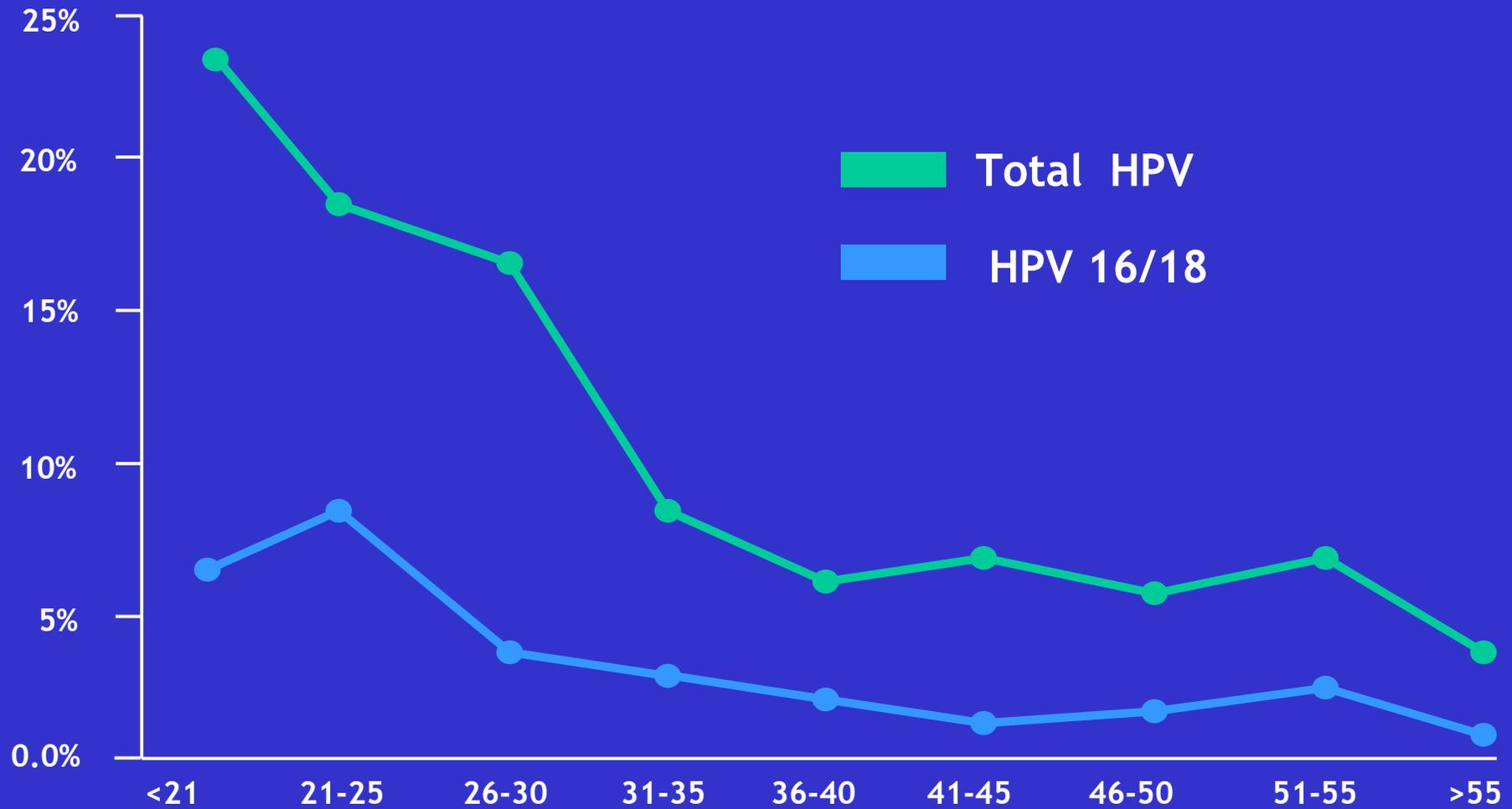
**25% Nessun contatto**

Suligoi,3M, gennaio 2000

# ***Most women become infected with HPV soon after beginning intercourse***

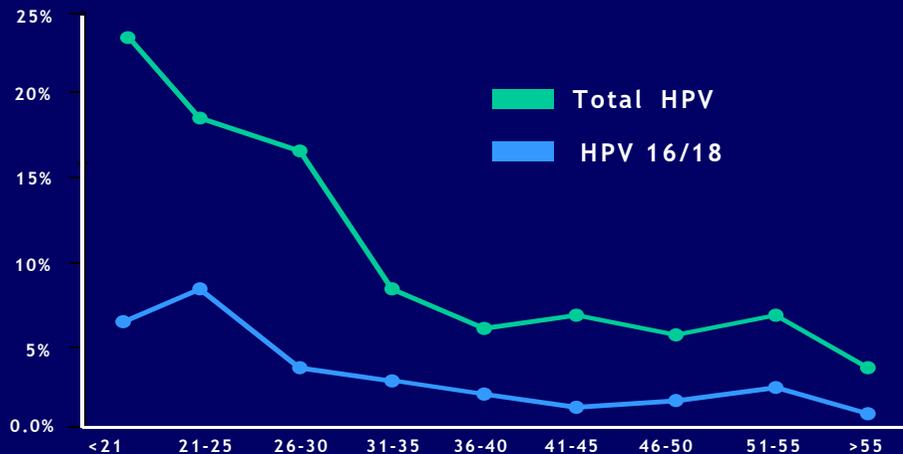


# HPV Prevalence by Age



# L'INFEZIONE DA HPV NEL MASCHIO

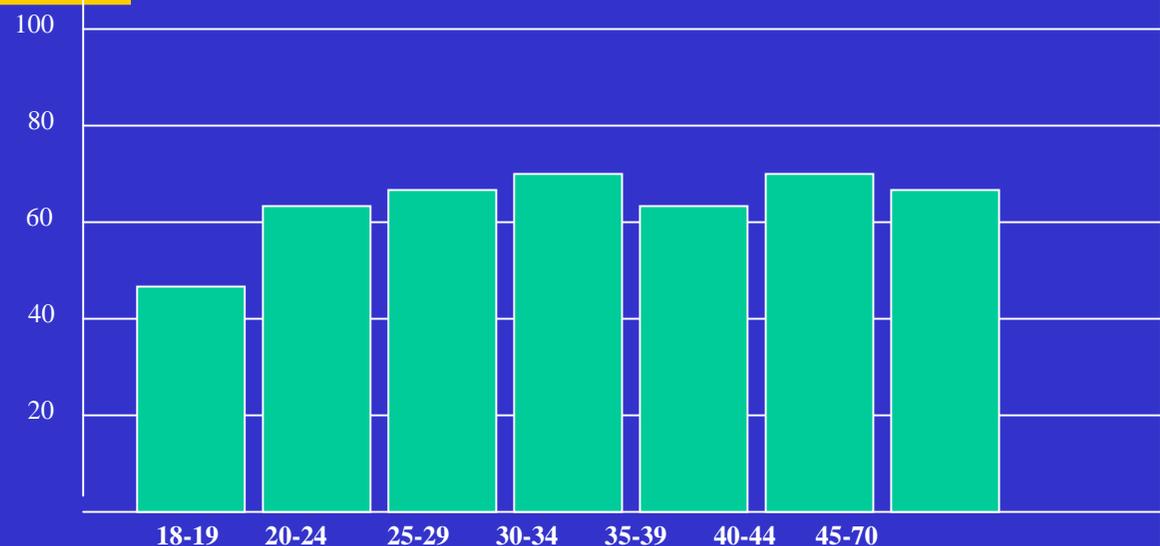
## HPV Prevalence by Age (female)



Moscicki AB 2004 ASCCP Biennial

**Curva bimodale quella femminile**  
**1° picco fino 25% a 25-30 aa**  
**2° picco fino 8% intorno ai 50 aa.**

## HPV Prevalence by age (male)



**La prevalenza di HPV maschile non è sovrapponibile a quella femminile:**  
**Maschile 50-70% : più alta e senza declino**

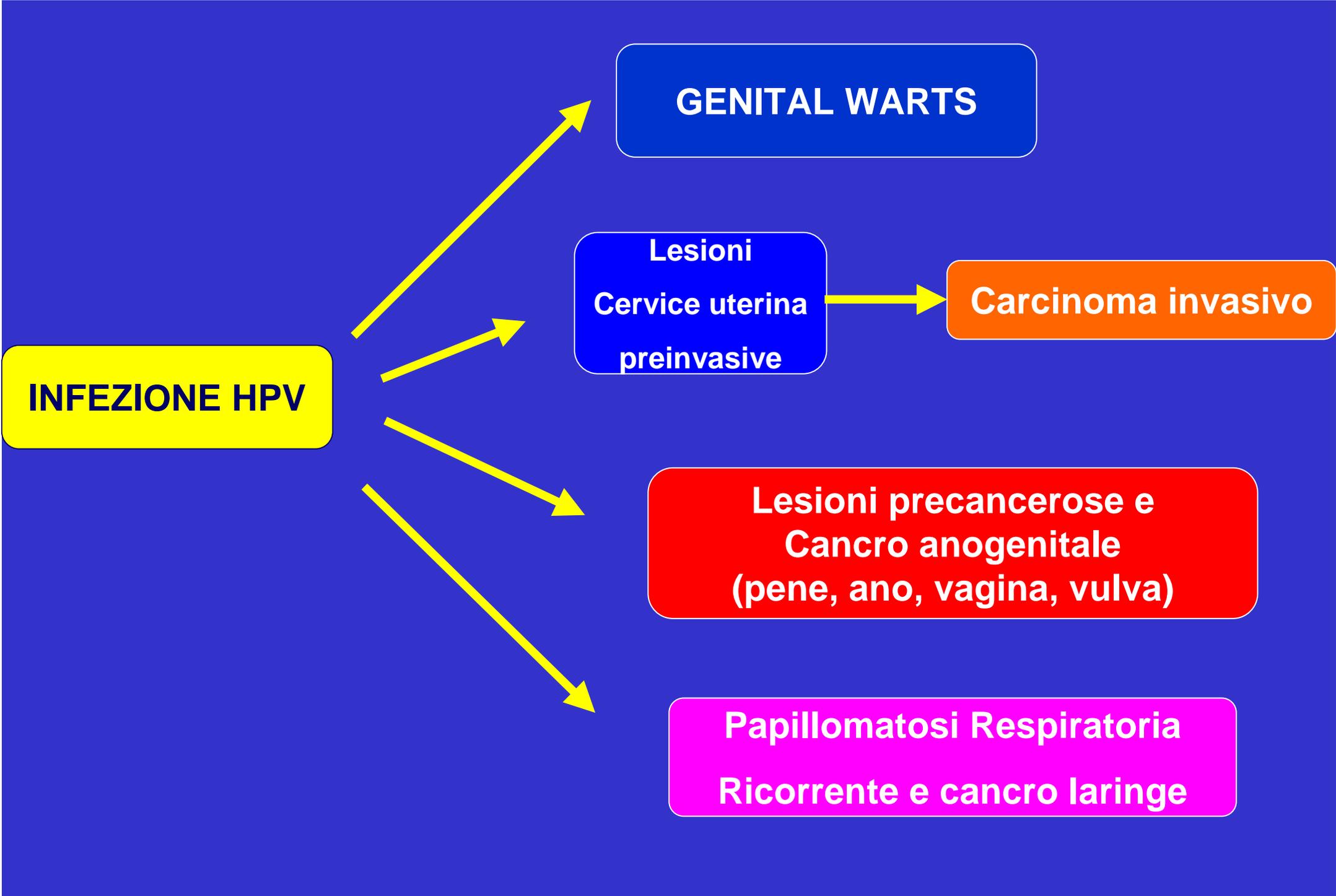
# Infezione da HPV

## Tipi di HPV (da studi epidemiologici)

- \* **Basso Rischio:** 6,11,40,42,43,44,54,61, 70,72,81 e CP6108
- \* **Alto Rischio:** 16,18,31,33,35,39,45,51, 52,56,58,59,68,73
- **Probabile alto rischio:** 26,53,66

N.Munoz et al.N.Engl.J.Med.vol.348,2003

**INFEZIONE HPV**



```
graph LR; A[INFEZIONE HPV] --> B[GENITAL WARTS]; A --> C[Lesioni Cervice uterina preinvasive]; A --> D[Lesioni precancerose e Cancro anogenitale (pene, ano, vagina, vulva)]; A --> E[Papillomatosi Respiratoria Ricorrente e cancro laringe]; C --> F[Carcinoma invasivo];
```

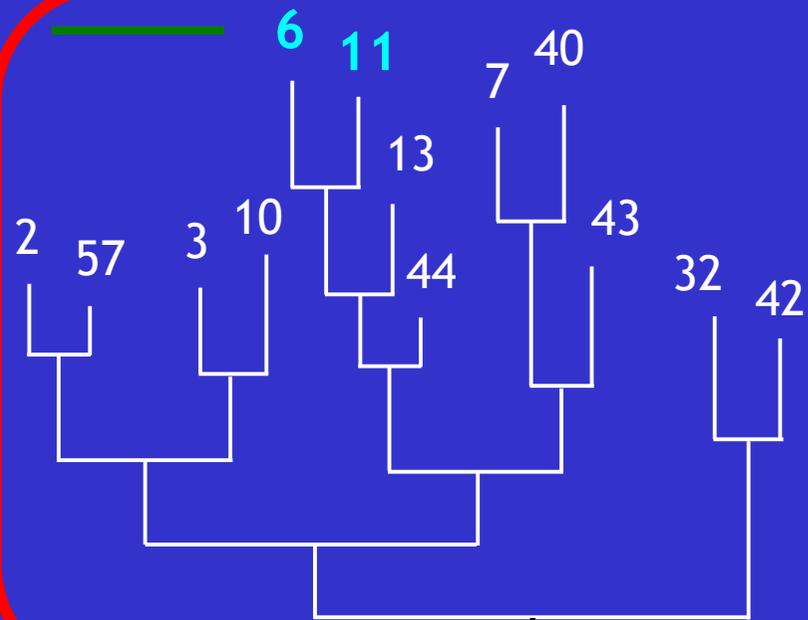
**GENITAL WARTS**

**Lesioni  
Cervice uterina  
preinvasive**

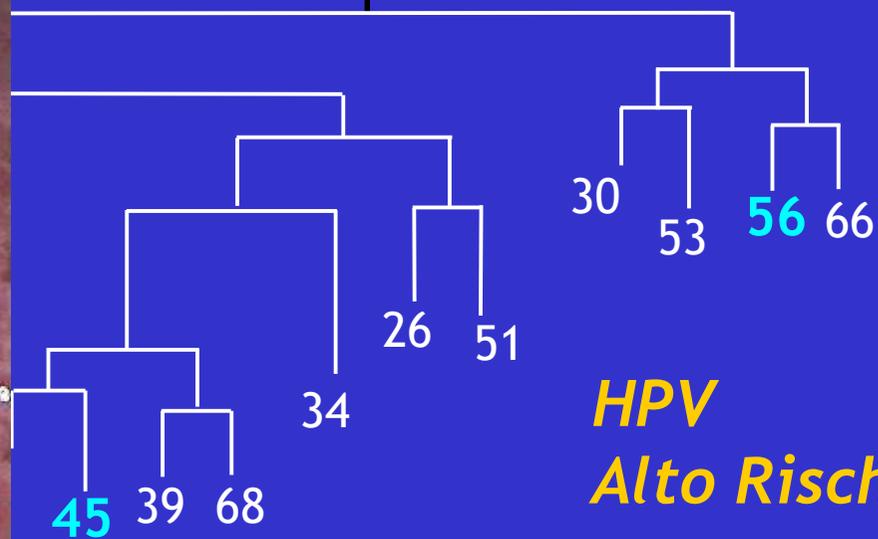
**Carcinoma invasivo**

**Lesioni precancerose e  
Cancro anogenitale  
(pene, ano, vagina, vulva)**

**Papillomatosi Respiratoria  
Ricorrente e cancro laringe**



*HPV  
Basso  
Rischio*



*HPV  
Alto Rischio*

## **concetto storico di un agente sessualmente trasmesso nella eziologia del cancro della cervice uterina**

**Nel 1842 un medico italiano, Domenico Rigoni Stern, riportava in un Giornale Veneziano “Giornale per servire ai progressi della patologia e della terapeutica” che dallo studio del Registro Generale Anagrafico di Verona, le donne decedute per cancro dell’utero erano tutte maritate, mentre il cancro dell’utero non era presente nelle donne vergini.**

**L’osservazione suggeriva l’idea che a causare il cancro della cervice uterina potesse essere un importante fattore sessualmente trasmesso.**

# Infezione da HPV

Gli HPV-HR sono oggi considerati la causa **necessaria, ma non sufficiente** del carcinoma della cervice uterina e altre sedi .

Sono importanti:

- la **presenza** di un HPV HR,
- la **persistenza** dell'infezione,
- l' **integrazione** nel genoma cellulare
- la **carica** virale (?).

# Infezione da HPV

## Trasmissione dell'infezione da HPV:

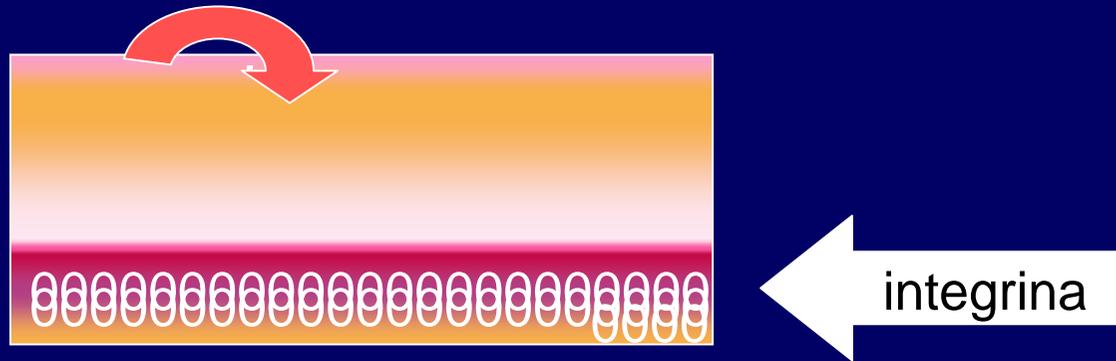
**Sessuale (orizzontale)**, più frequente

**Non Sessuale (fomiti)**, rara

**Materno-Fetale (verticale)**, intra e postpartum

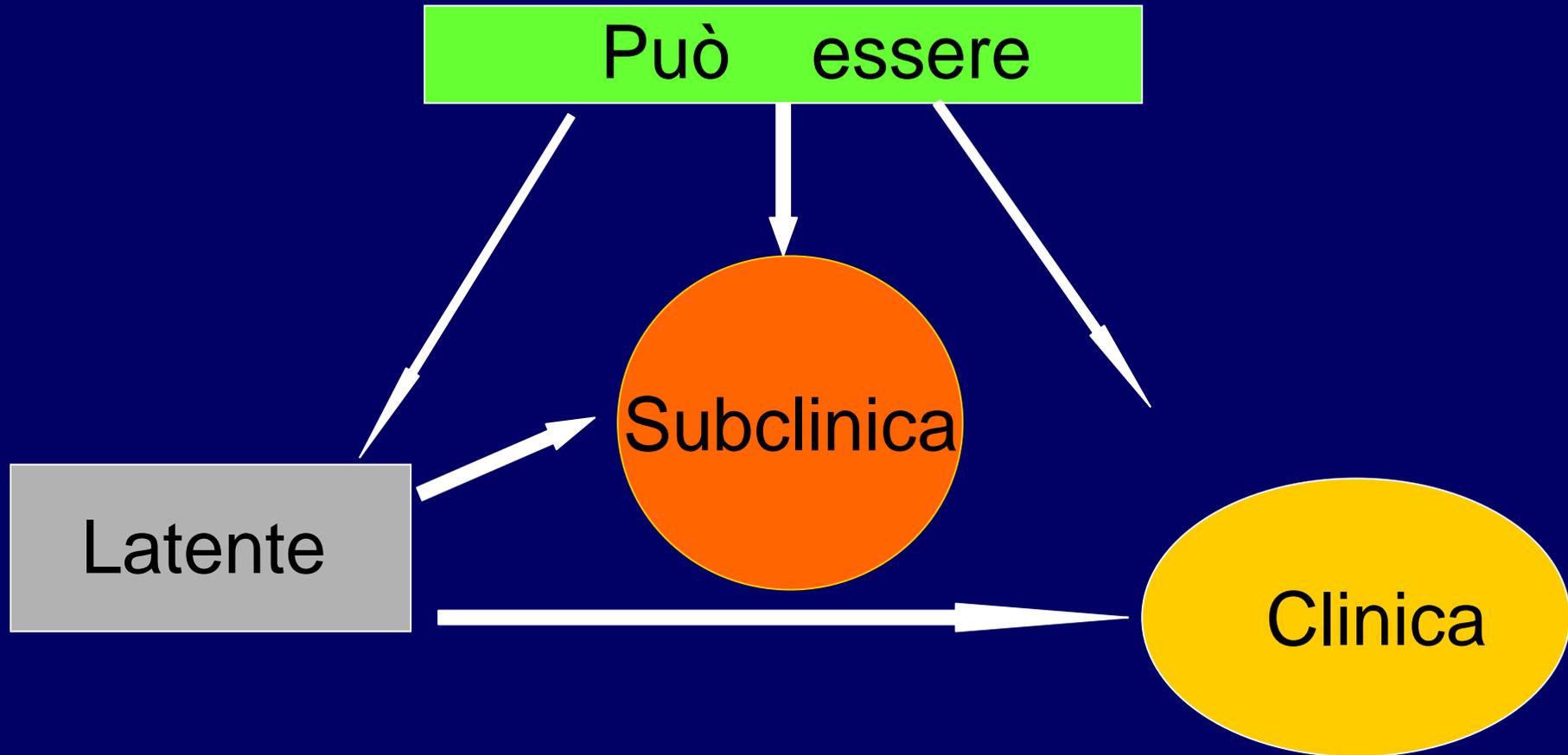
# Infezione da HPV

## Meccanismo d'infezione



il virus penetra nell'epitelio squamoso attraverso un'abrasione e entra nelle cellule basali aiutato da un'alfa-integrina, nel nucleo della cellula può permanere in fase episomiale ed in copie multiple (lesioni benigne) o integrarsi nel DNA cellulare come nelle lesioni maligne.

# Infezione da HPV



Tutte le forme possono regredire per buona risposta immunitaria

# Infezione da HPV

L'infezione quindi può essere:

**senza malattia = latente**

**con malattia**



**clinica o florida**



**subclinica o piatta**

# Infezione da HPV

## Alterazioni Morfologiche da HPV

- **Coilocitosi**
  - **Discariosi**
  - **Bi-plurinucleazione**
  - **Iper-paracheratosi**
- **Segni maggiori**
- **Segni minori**
- 

Le alterazioni sono le stesse nella forma clinica e subclinica,  
varia solo la componente stromale

# Infezione da HPV

Generalmente il contagio iniziale è rappresentato da **vari tipi virali**, di alto e basso rischio, l'infezione può avere quindi una **diversa evoluzione** a seconda del **ceppo** che prevarrà e persisterà nel tempo

# Infezione da HPV

- Il Papilloma virus può infettare in maniera **transitoria** (evenienza più frequente) o **persistente** cute e mucose.

La sua replicazione è legata alla maturazione del cheratinocita poiché non possiede sistemi enzimatici autonomi.

- **Biologicamente la cervice uterina con la Zona di Trasformazione, le cellule subcilindriche totipotenti, rappresenta il pabulum ideale.**

- **Il restante tratto basso genitale con epitelio in fase G0 è meno permissivo, quindi meno ospitale. Le lesioni precancerose e cancerose della cervice uterina sono infatti più frequenti rispetto al restante TBG.**

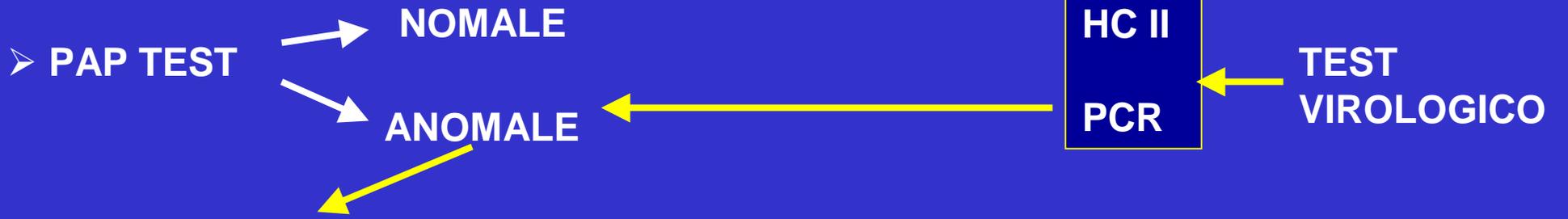
# Infezione da HPV cervice uterina

## DIAGNOSI

- **Biologia Molecolare**
- **Citologia**
- **Colposcopia**
- **Istologia**

Microscopia Elettronica e Immunoistochimica, hanno permesso di evidenziare rispettivamente il virione e i suoi Ag.

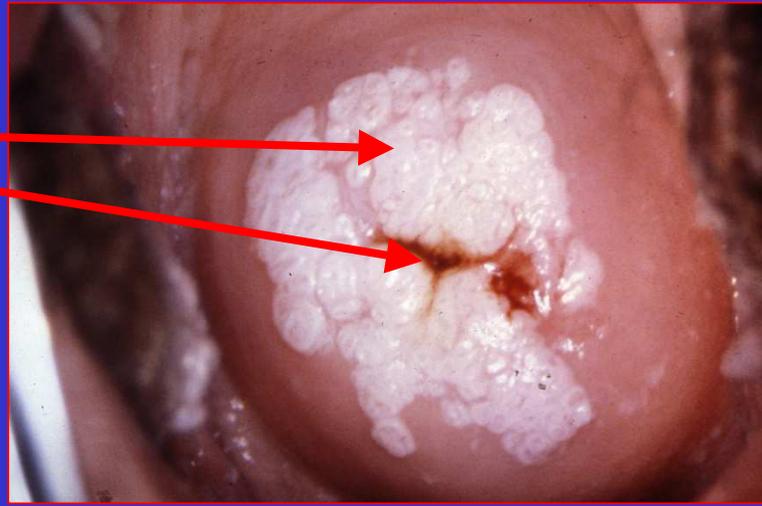
# DIAGNOSI



➤ COLPOSCOPIA



➤ BIOPSIA/E



# Infezione da HPV

## ASPETTI COLPOSCOPICI



# Infezione da HPV cervice uterina

## Colposcopic Classification of HPV of the Uterine Cervix

<b>Meisels et al. (1977)</b>	<b>De Palo and Stefanon (1983)</b>	<b>Walker et al. (1983)</b>	<b>Vayrynen et al. (1985)</b>
Florid	Florid-Leukoplakia like	Acuminatum	Warty
Early	Mosaic like	Papillary punctation	Mosaic-Leukoplakial
Flat	White patches	Coalescent wart atypia	Punctate
-	Mixed	-	Combination
-	Mixed with CIN	Mixed with CIN	-

# Infezione da HPV

## Quadri Colposcopicci

### PIATTA

- Punti bianchi
- Mosaiciforme-Puntato-EBS
- Mista

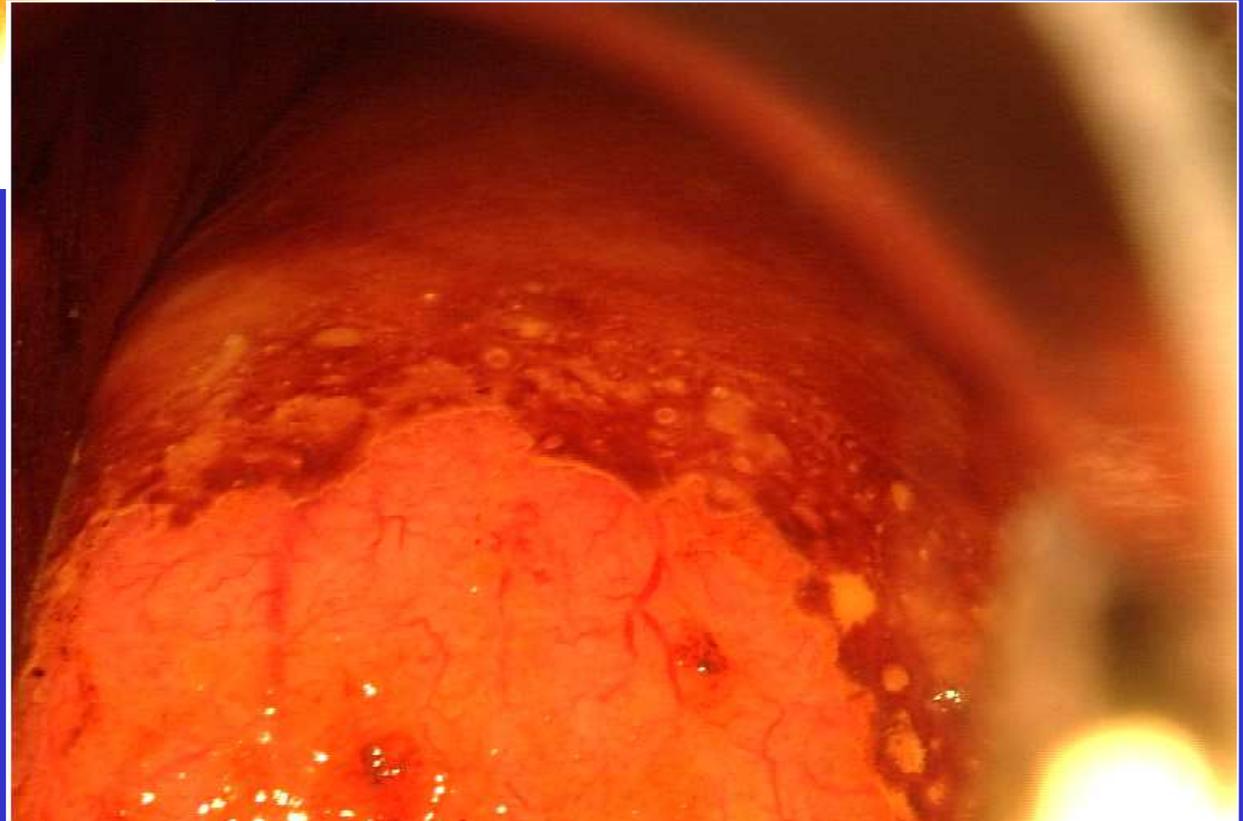
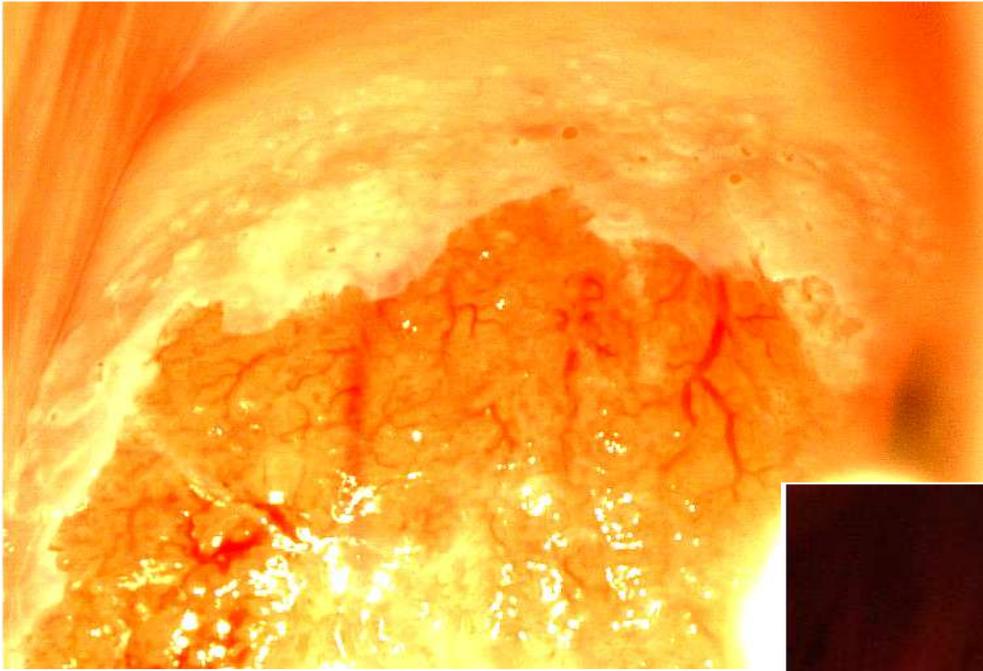
### FLORIDA

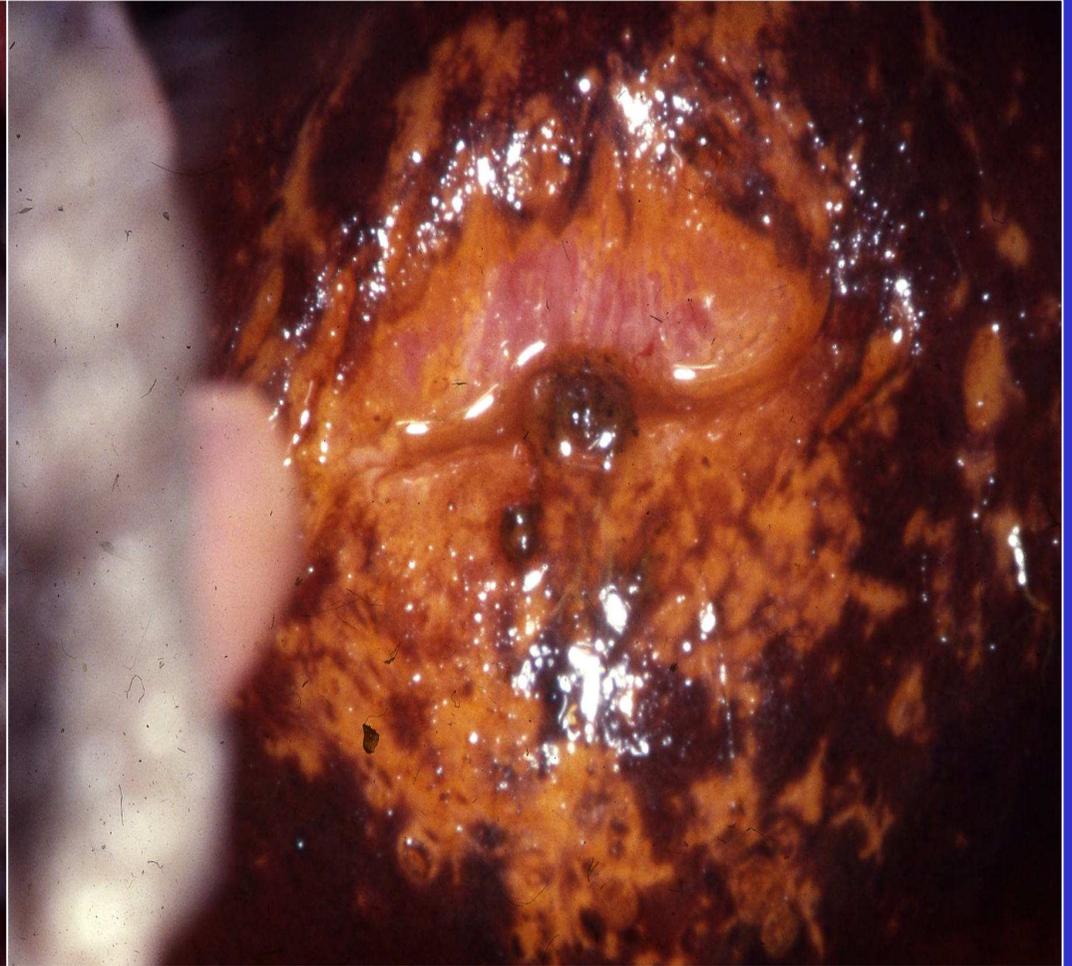
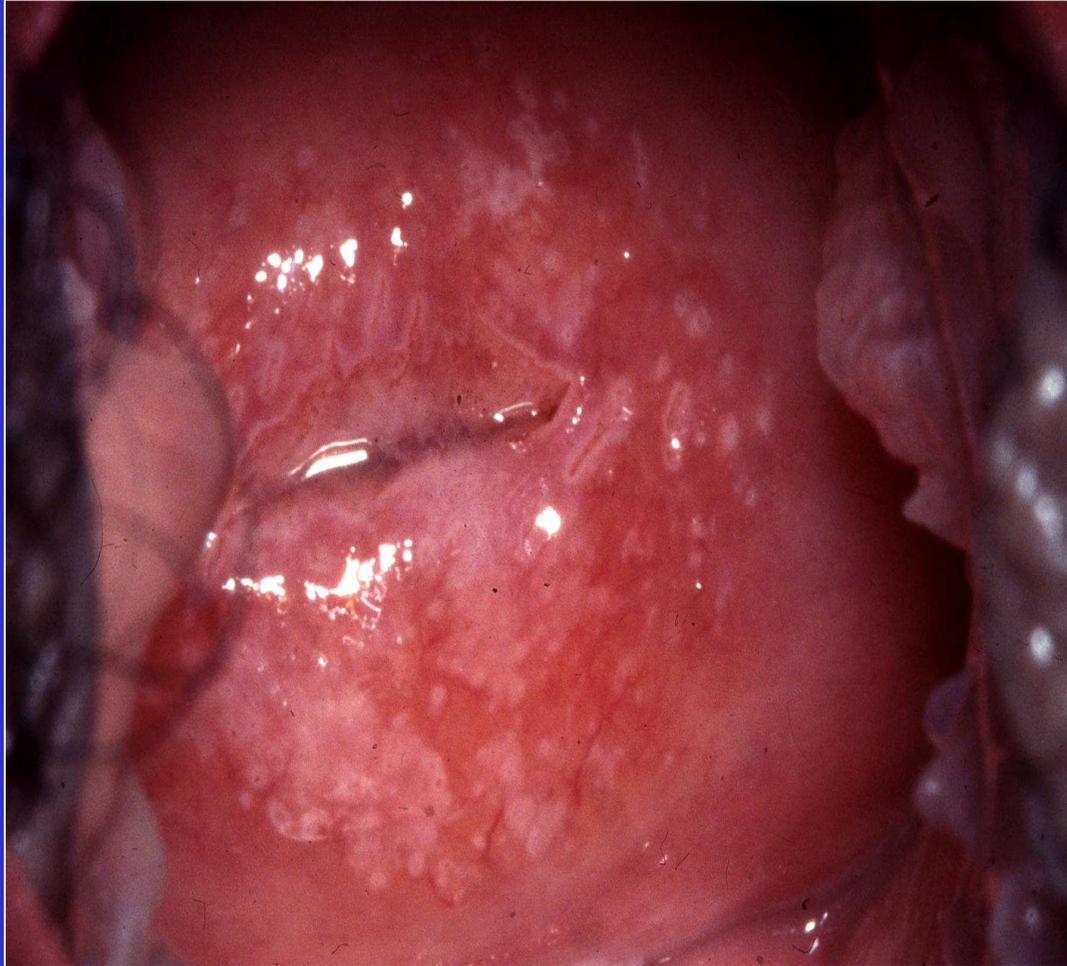
- Florida acuminata
- Papillare
- Papillomatosa
- Cheratosiforme



**Sede: dentro e fuori NTZ-ANTZ**

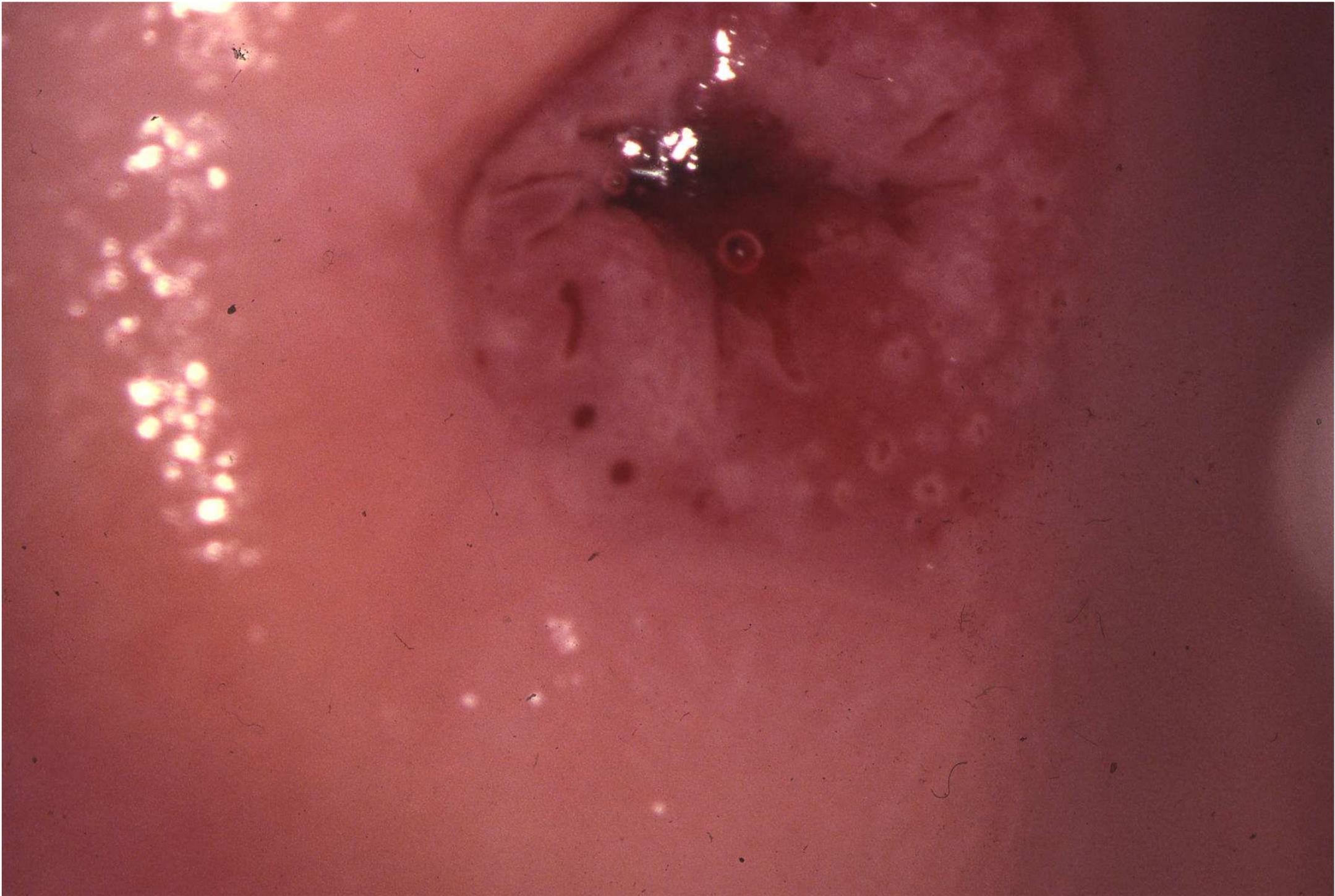
# Punti bianchi

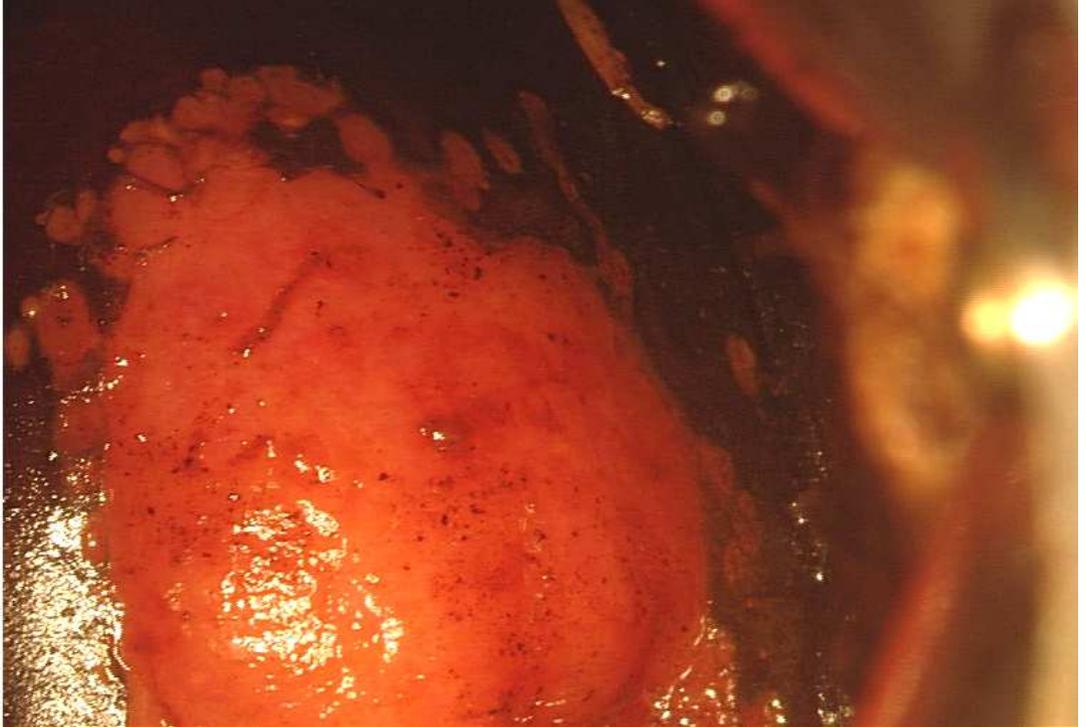
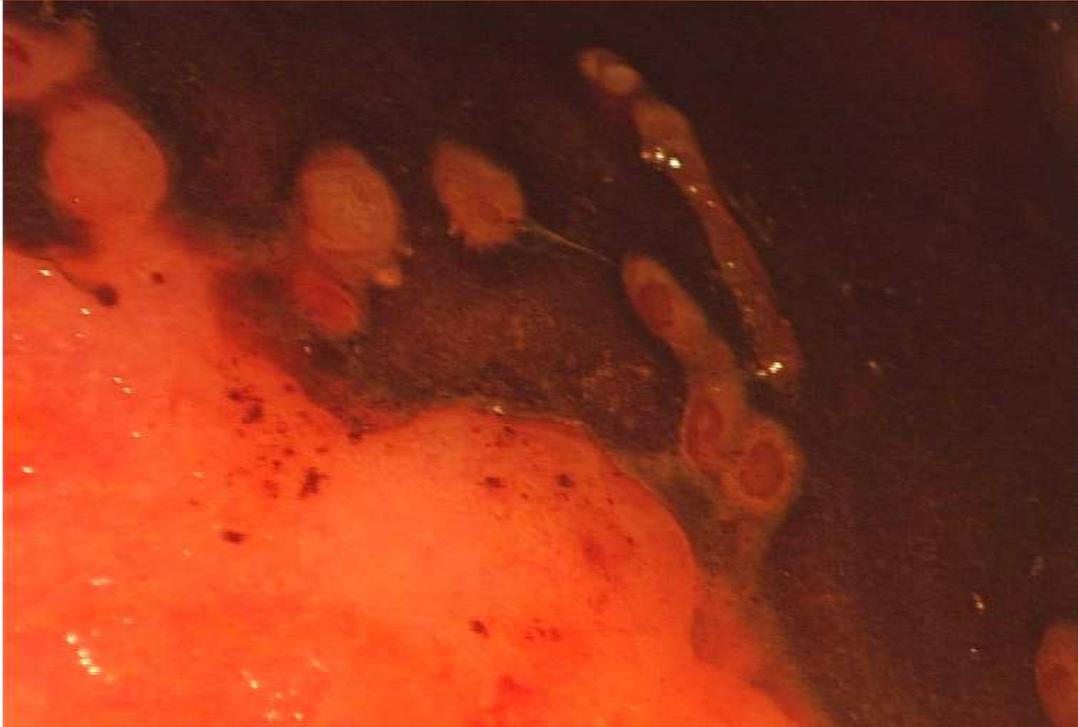
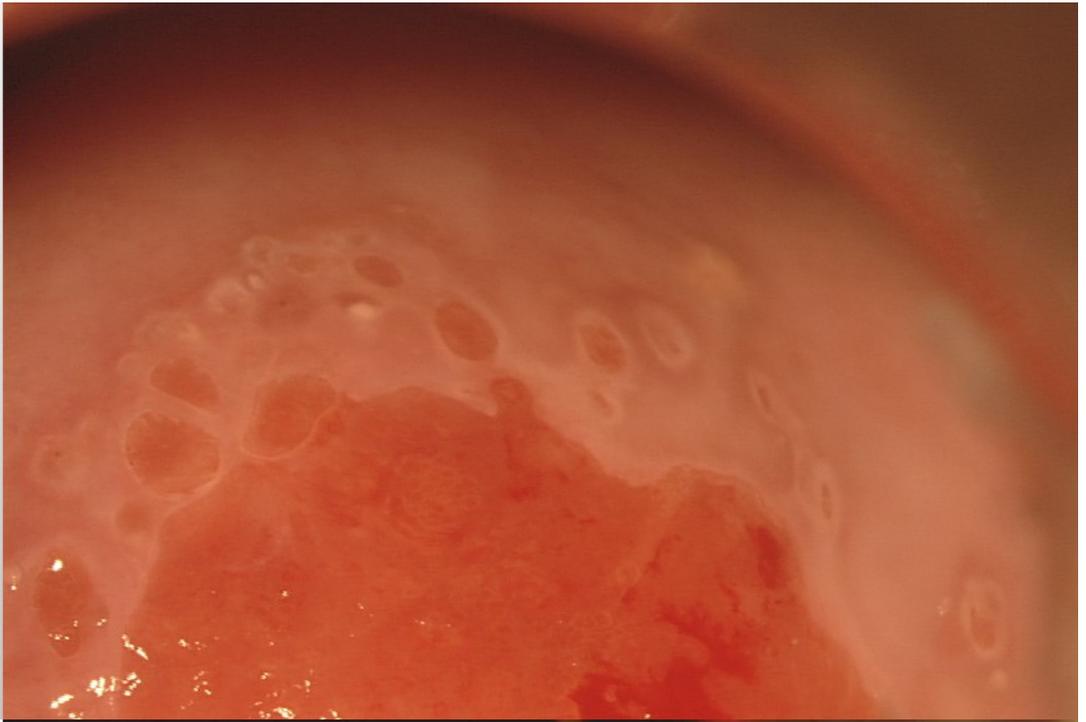
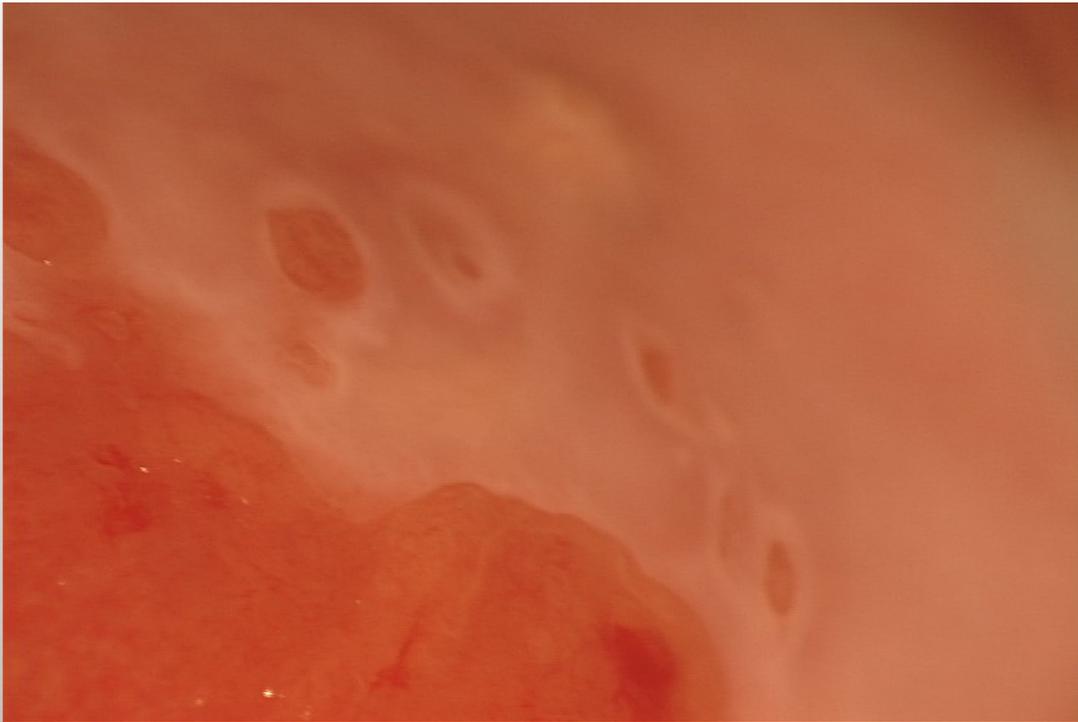


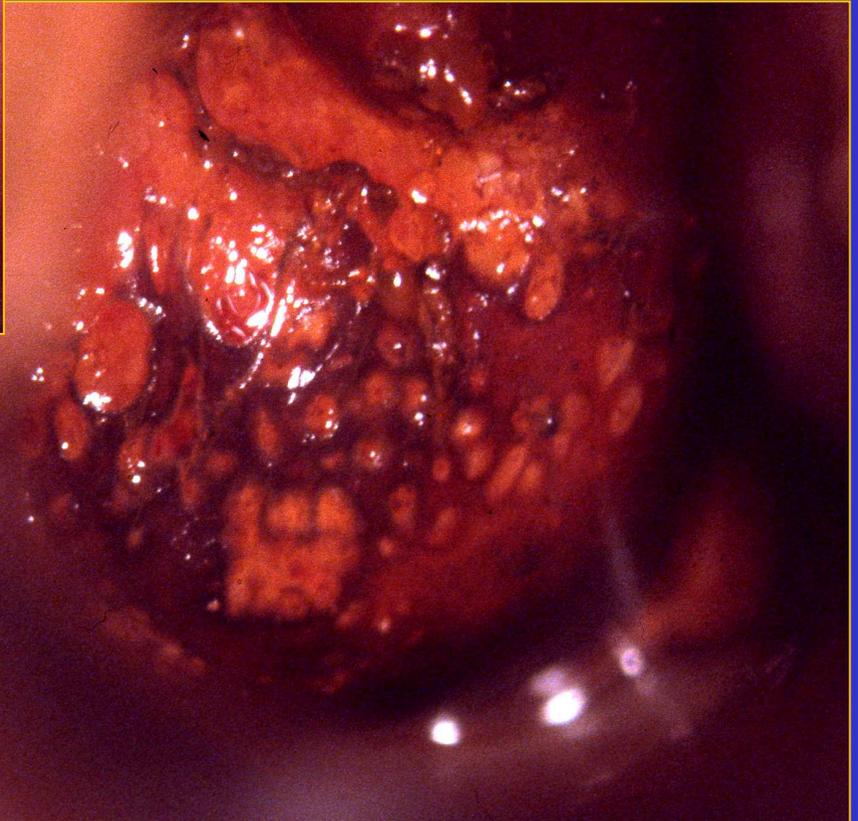
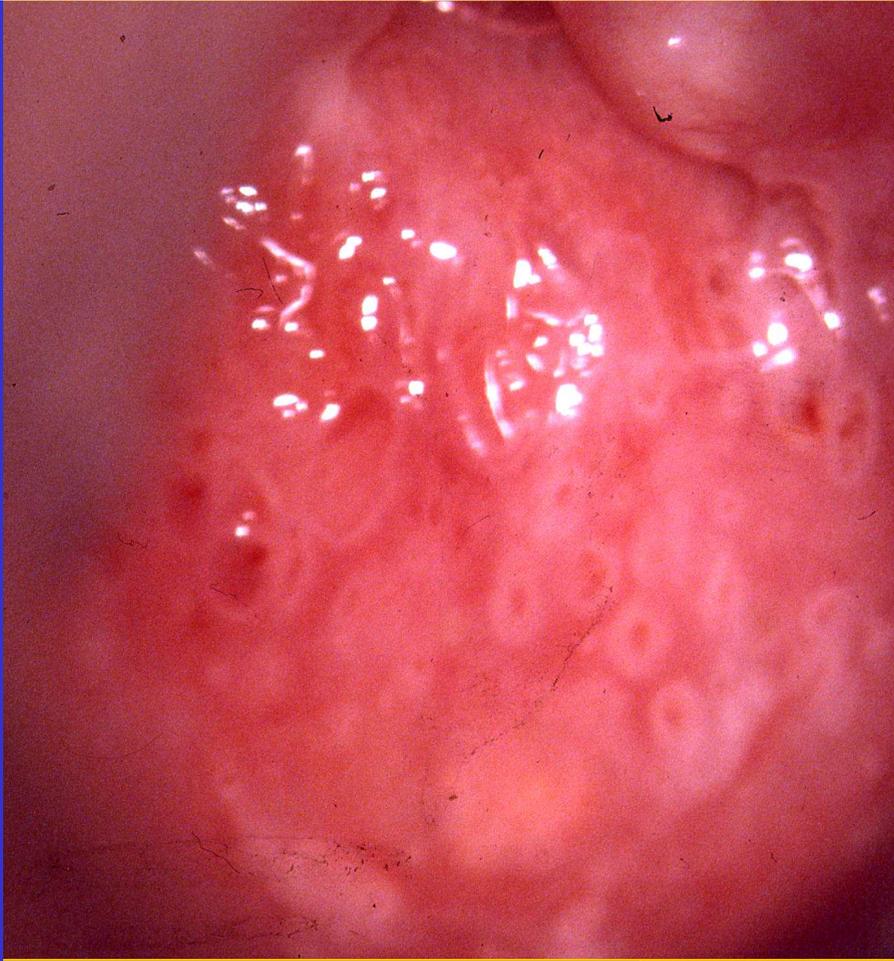


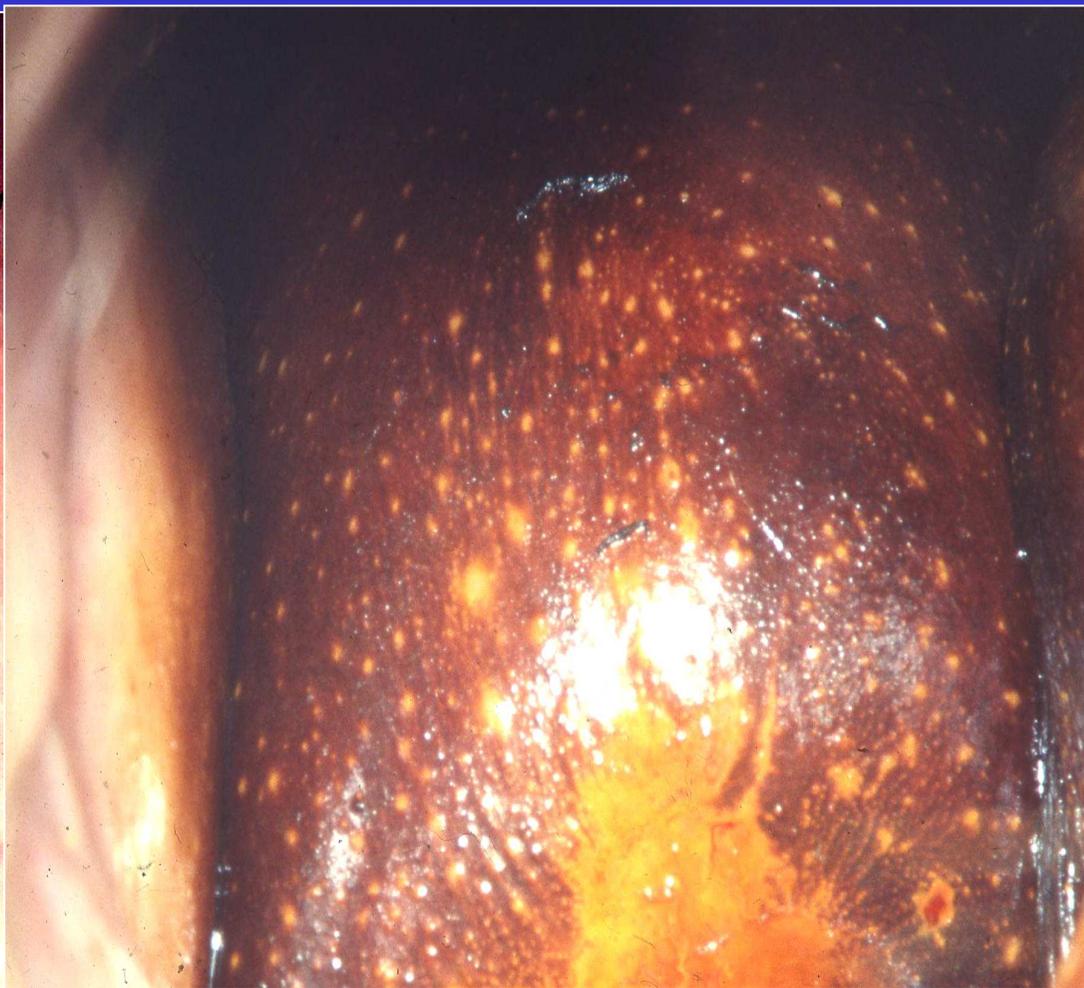


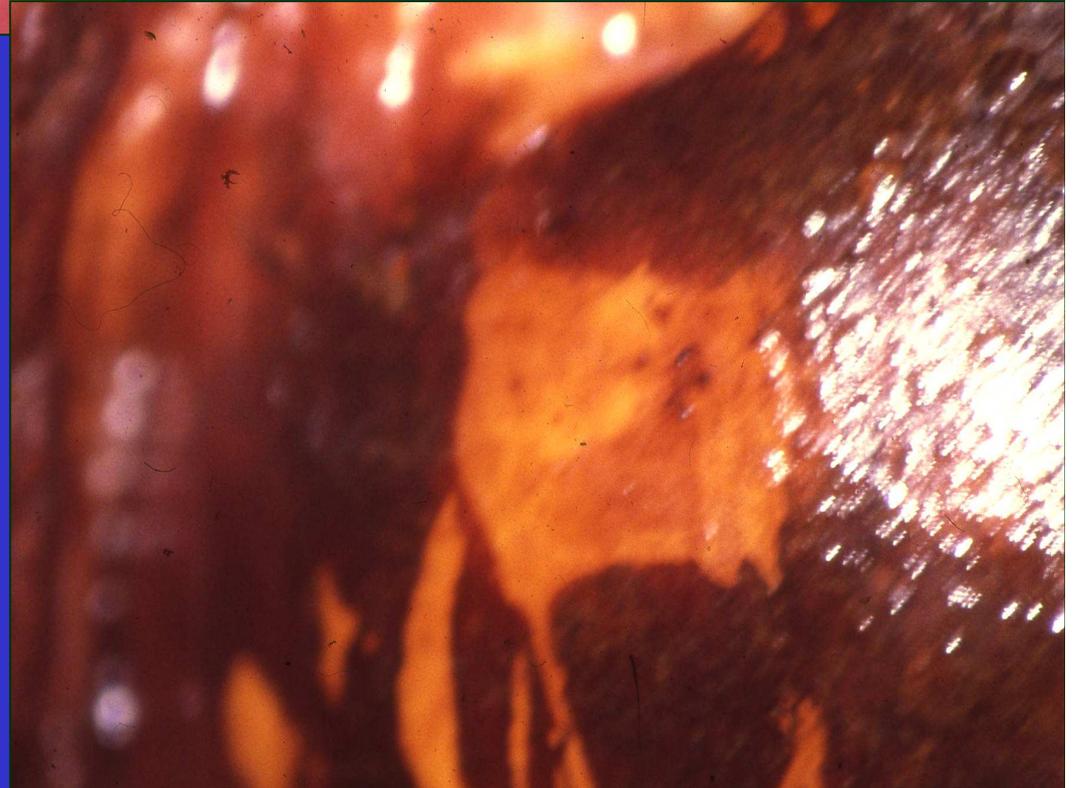
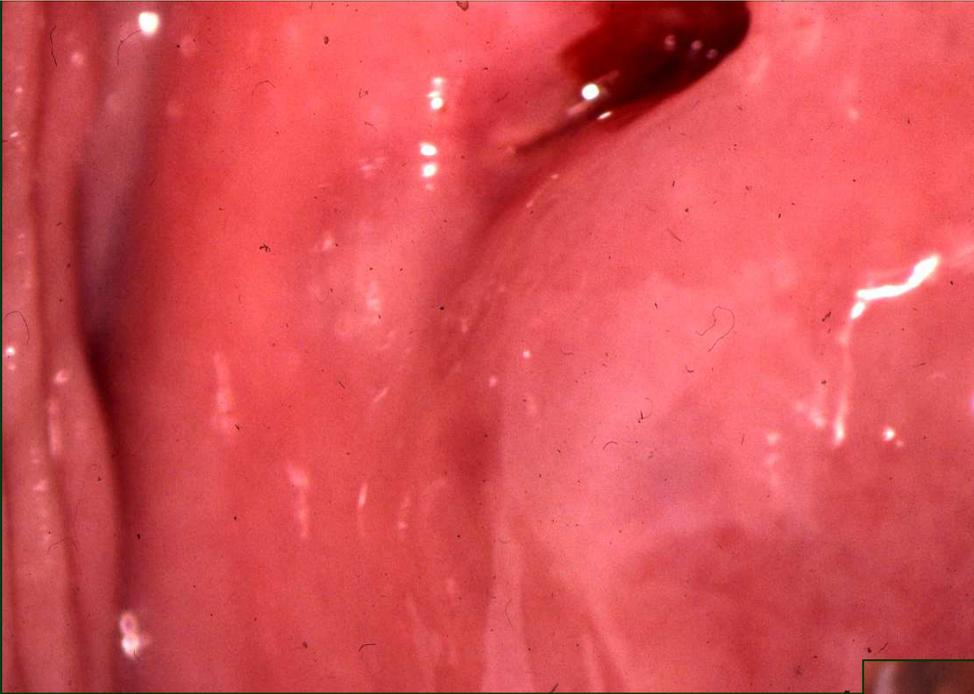
Ottobre725/2007

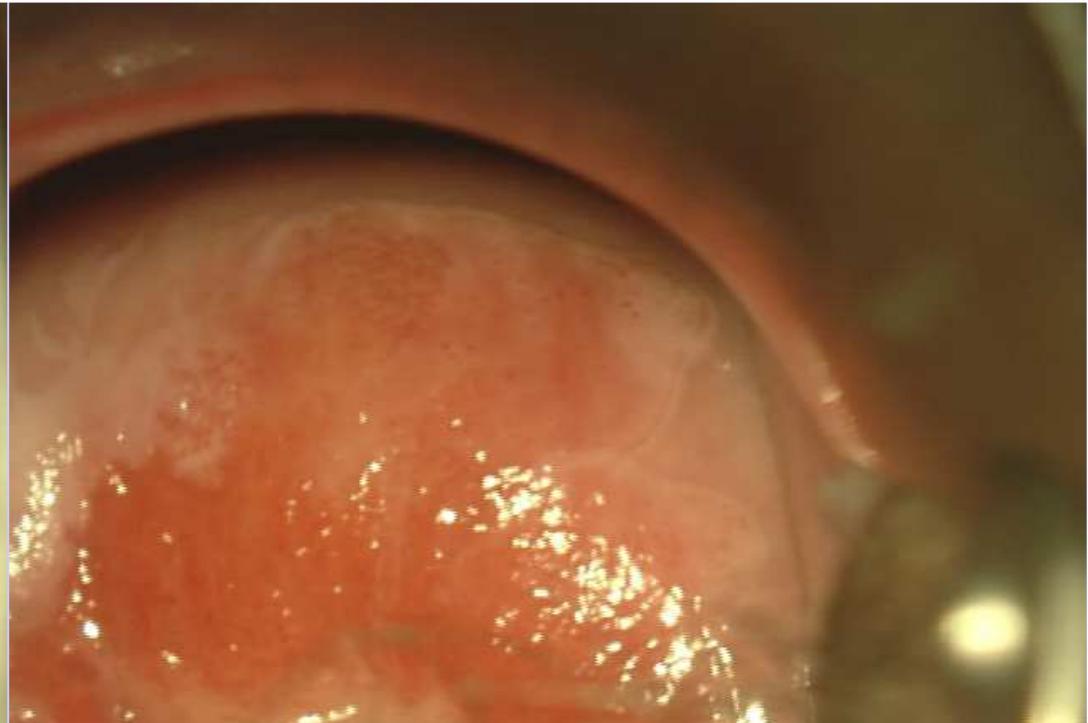
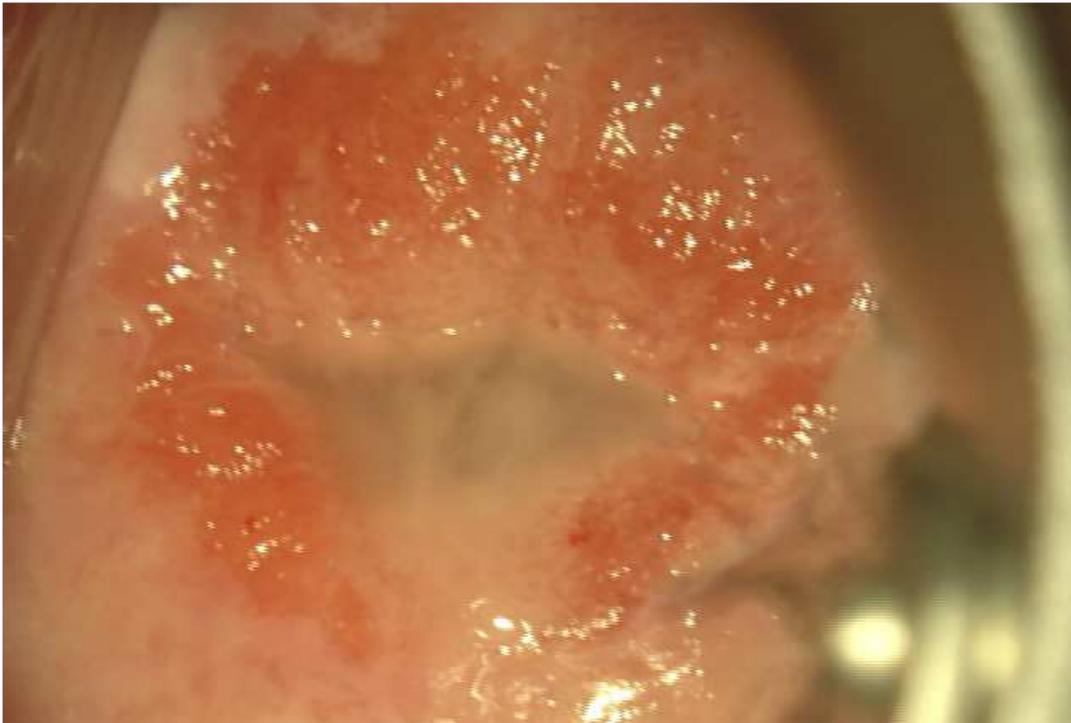




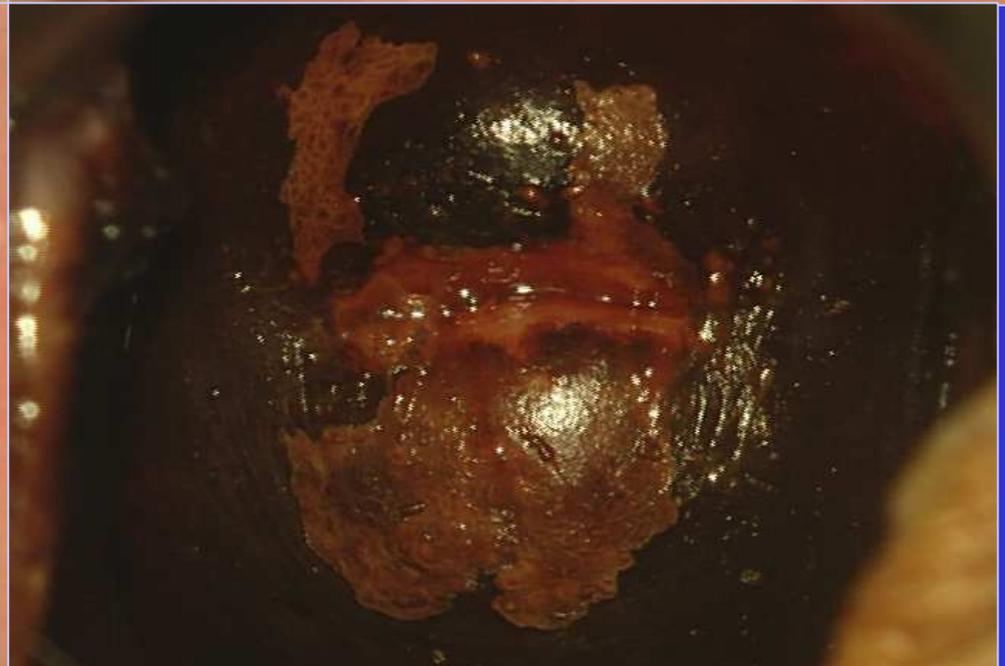
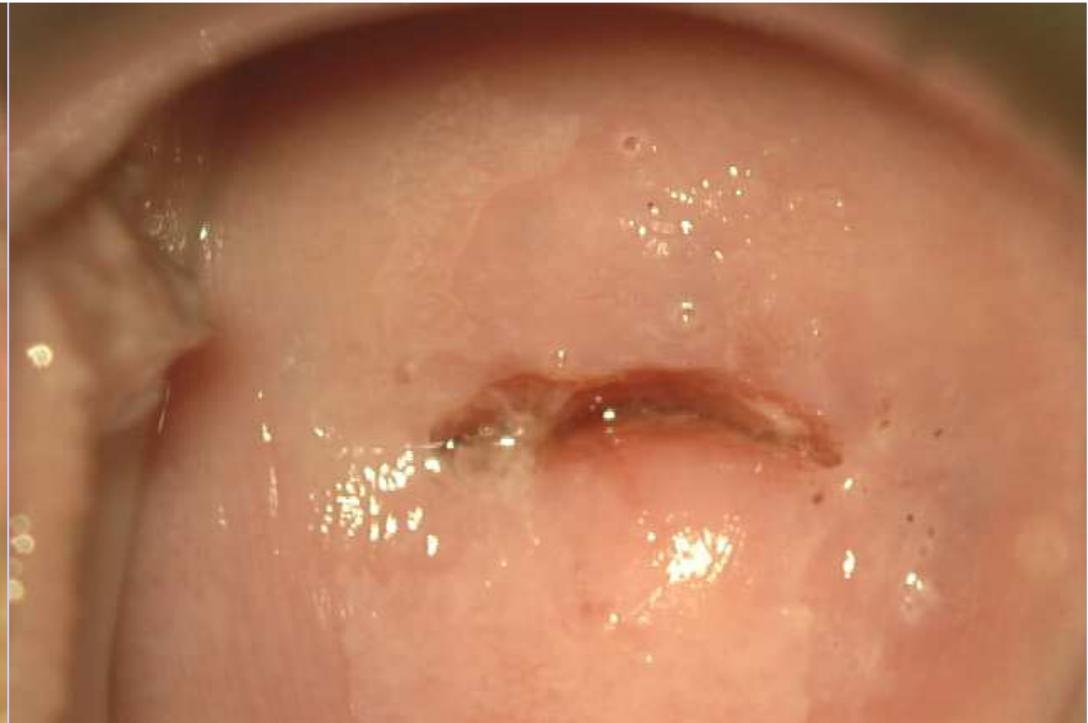






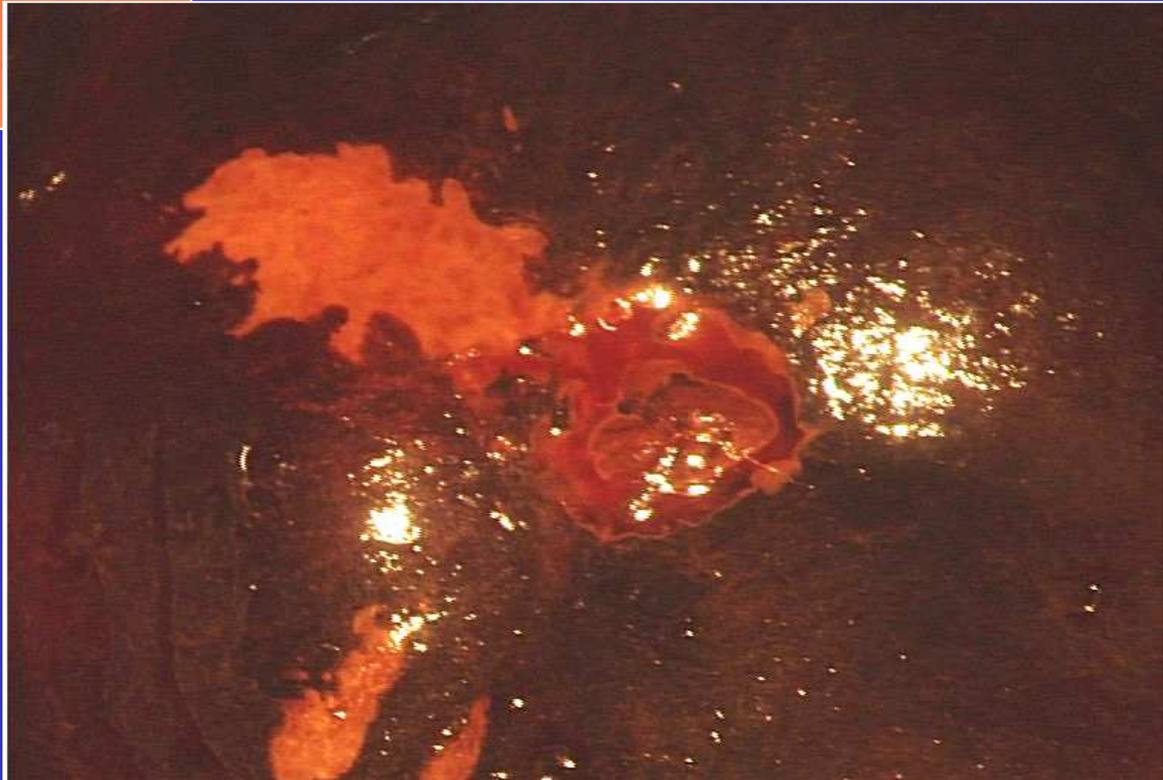


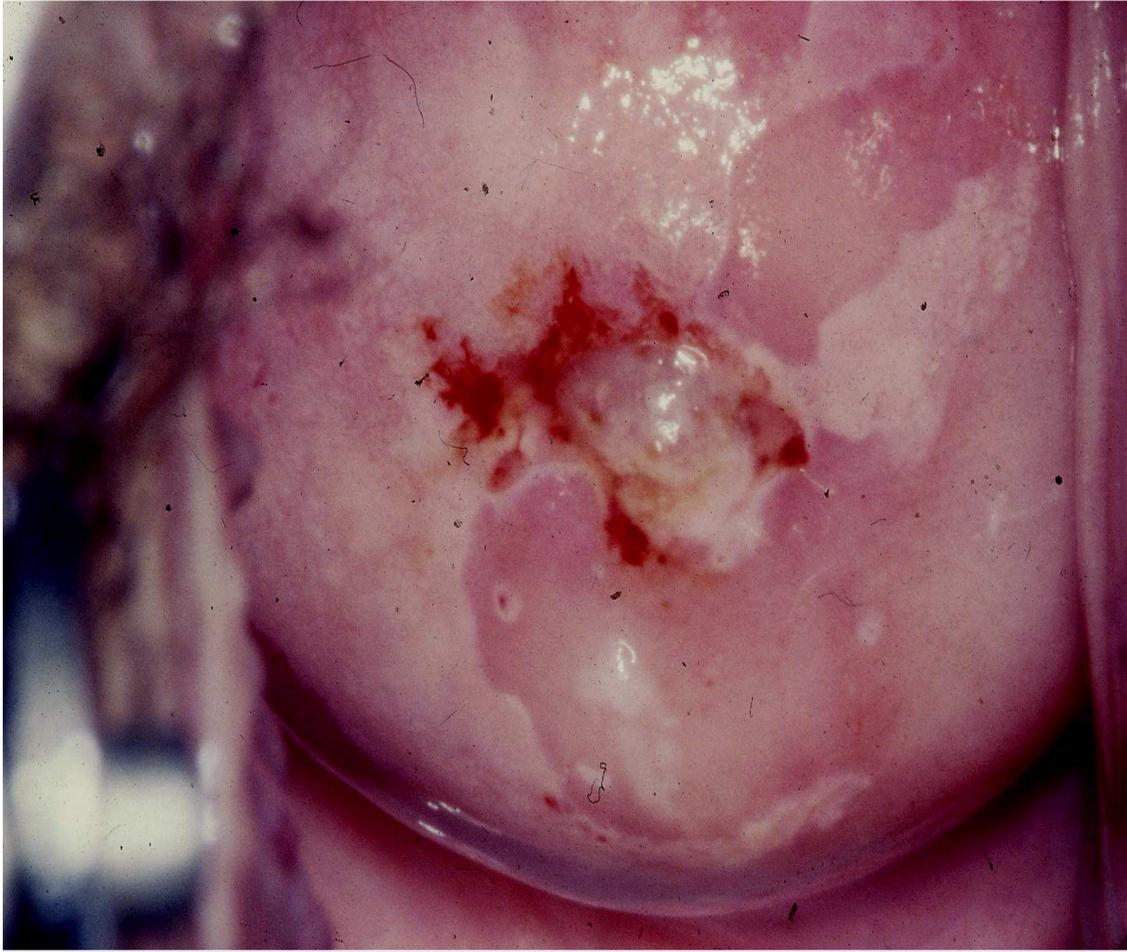


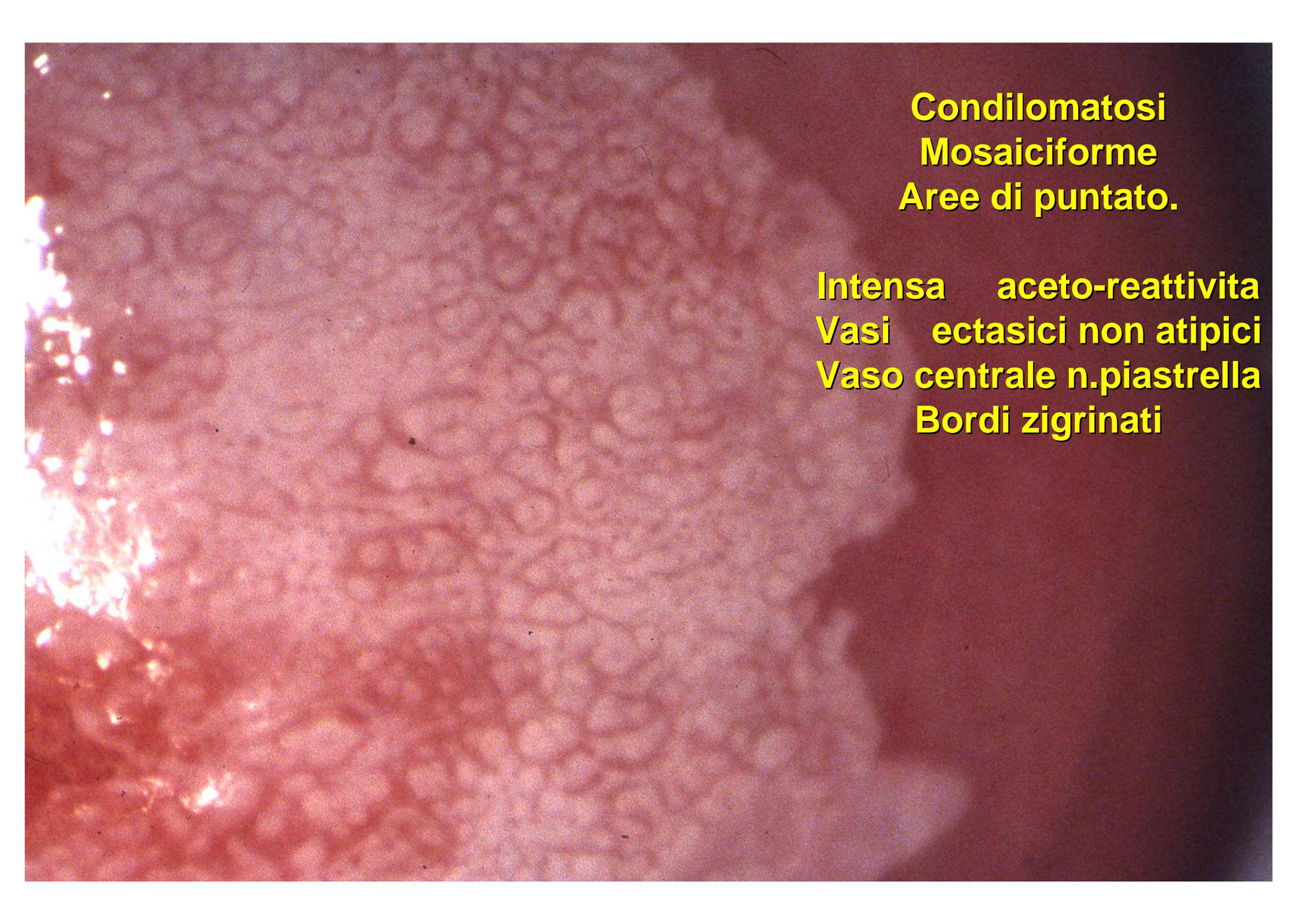




**Mosaïciforme**

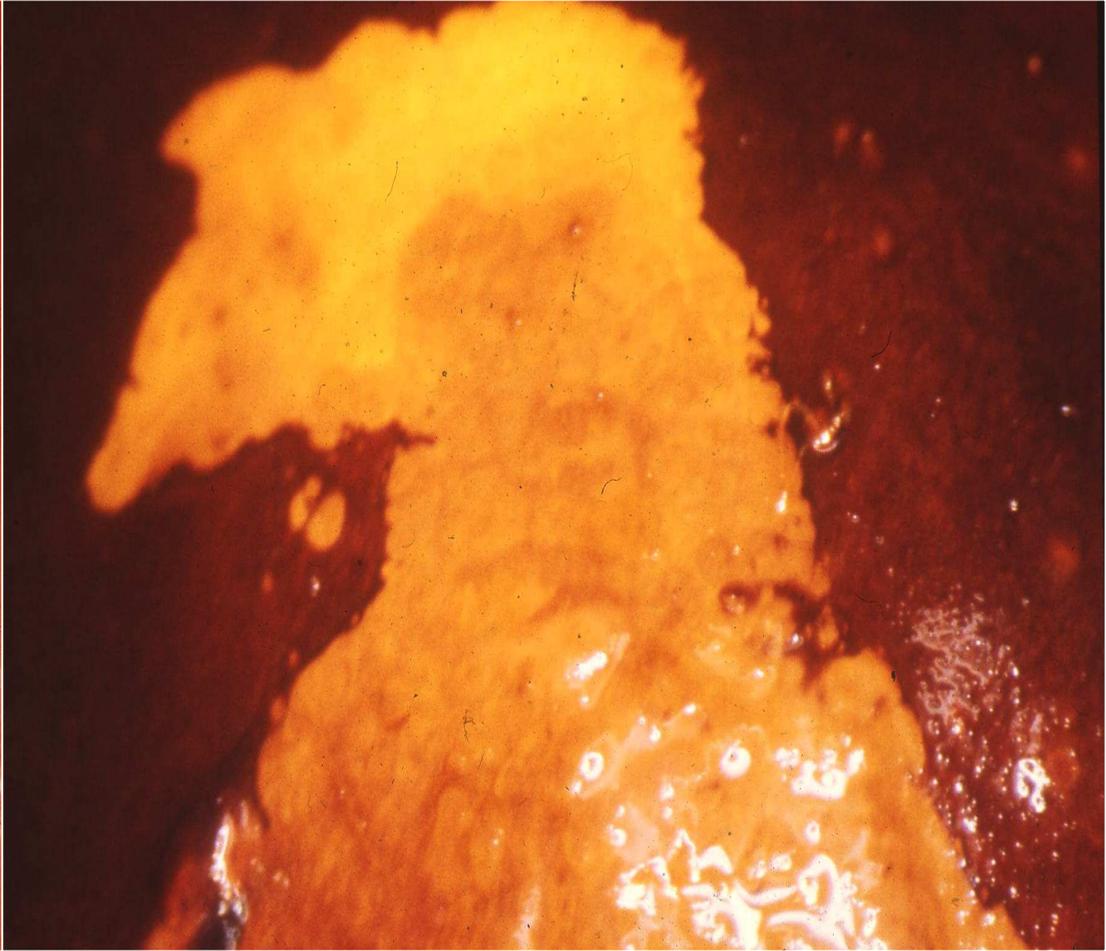
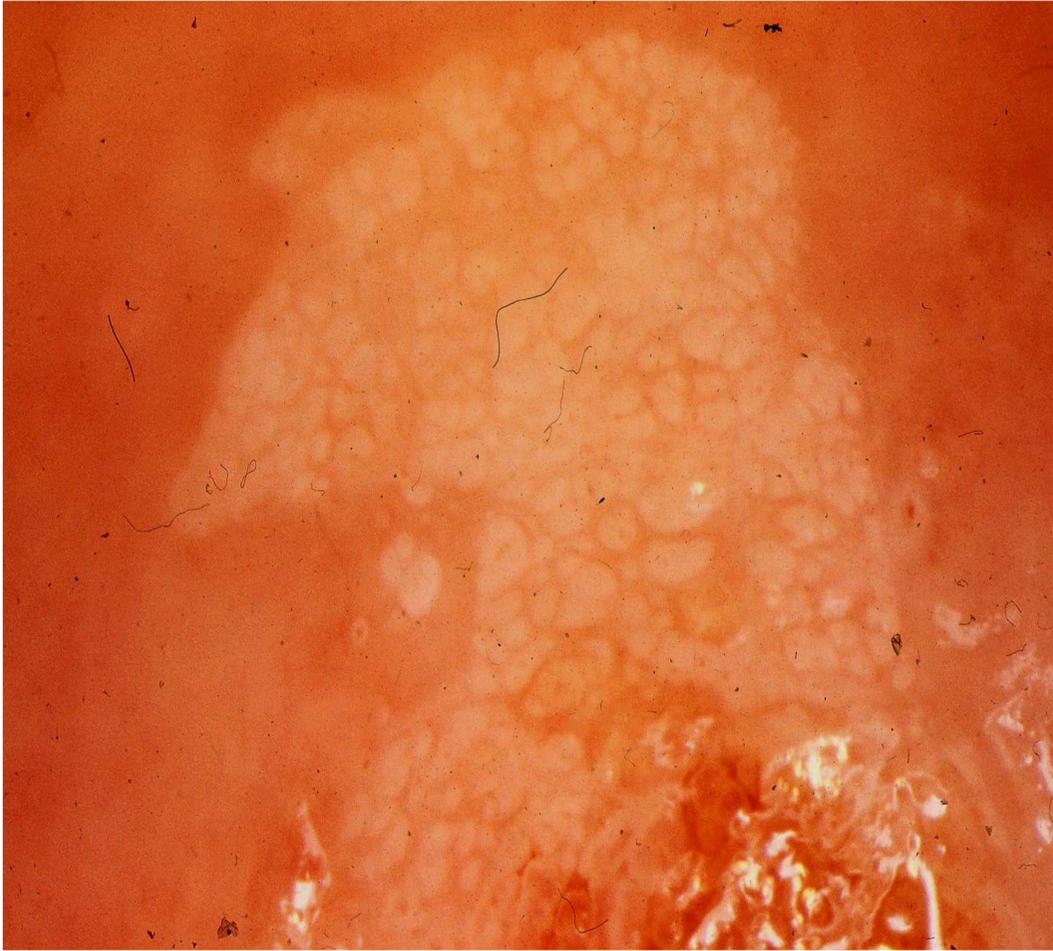


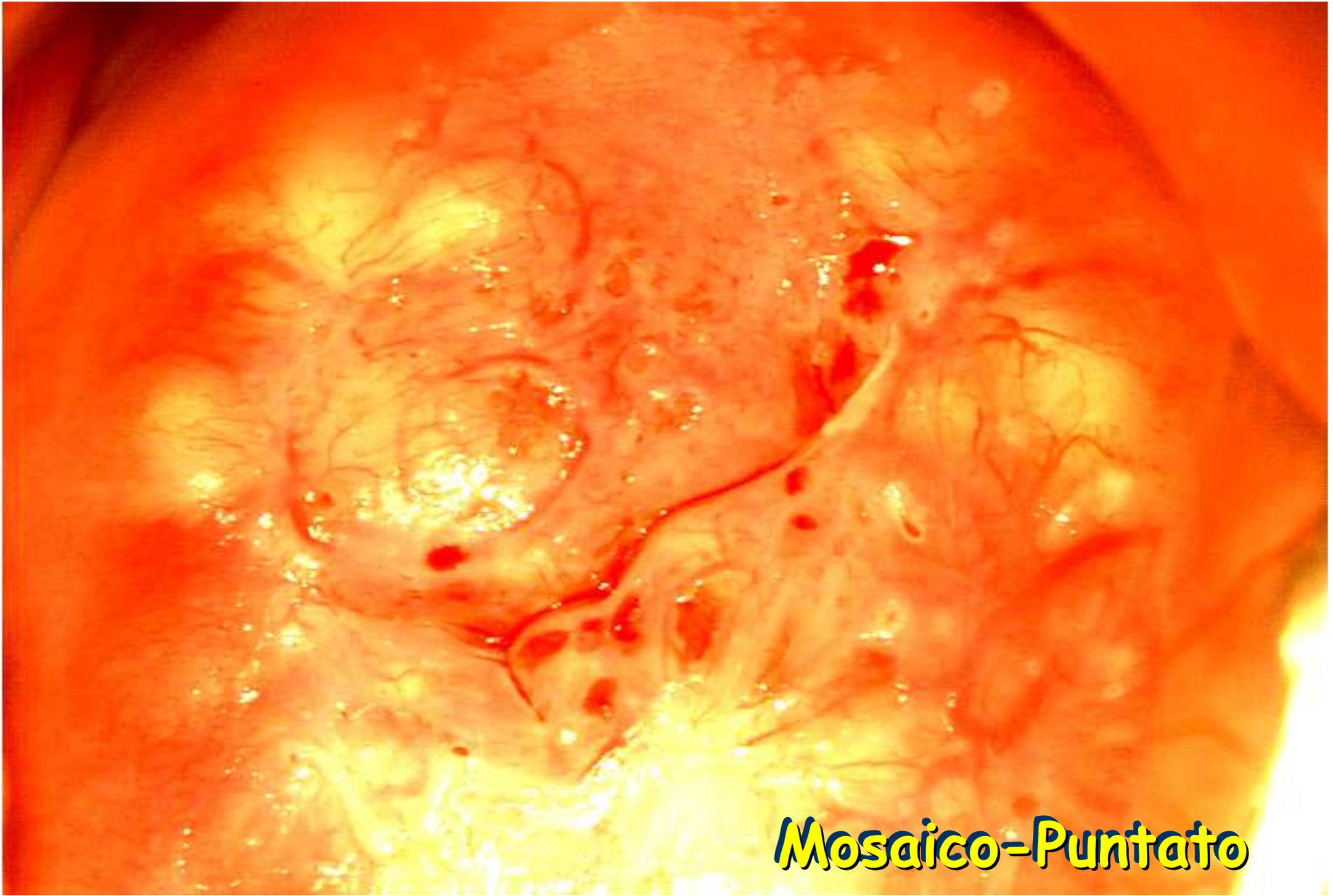




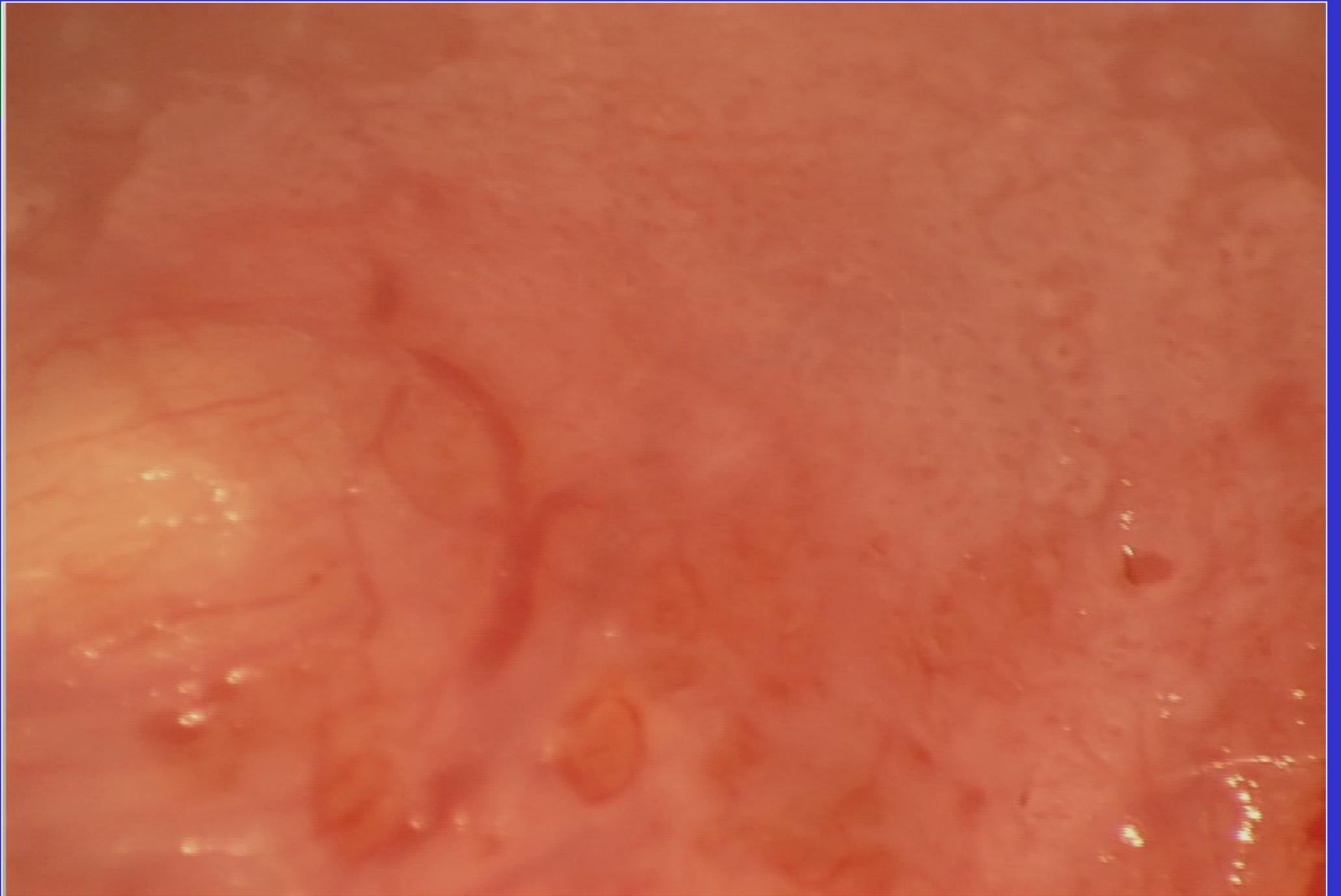
**Condilomatosi  
Mosaiciforme  
Aree di puntato.**

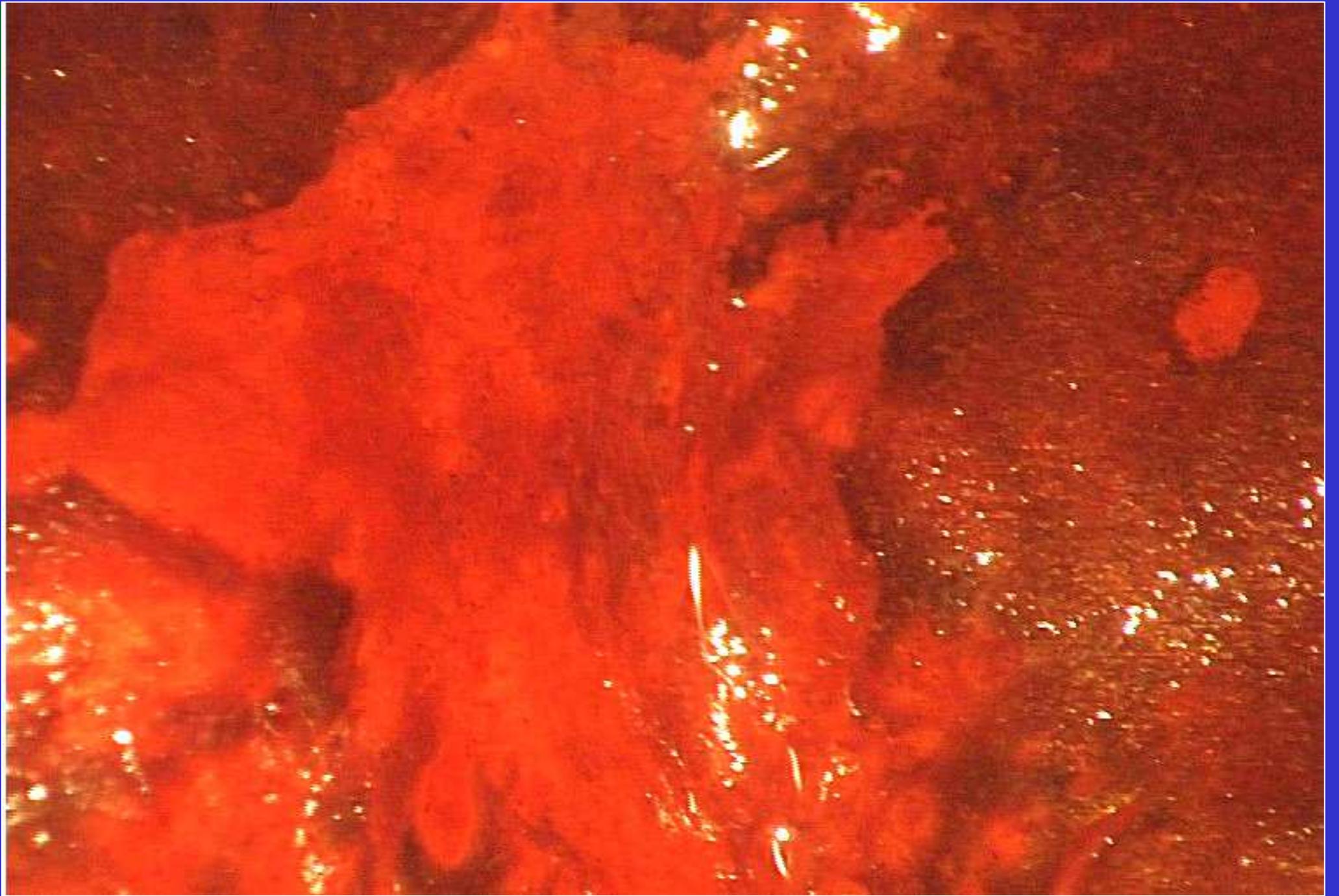
**Intensa aceto-reattività  
Vasi ectasici non atipici  
Vaso centrale n. piastrella  
Bordi zigrinati**

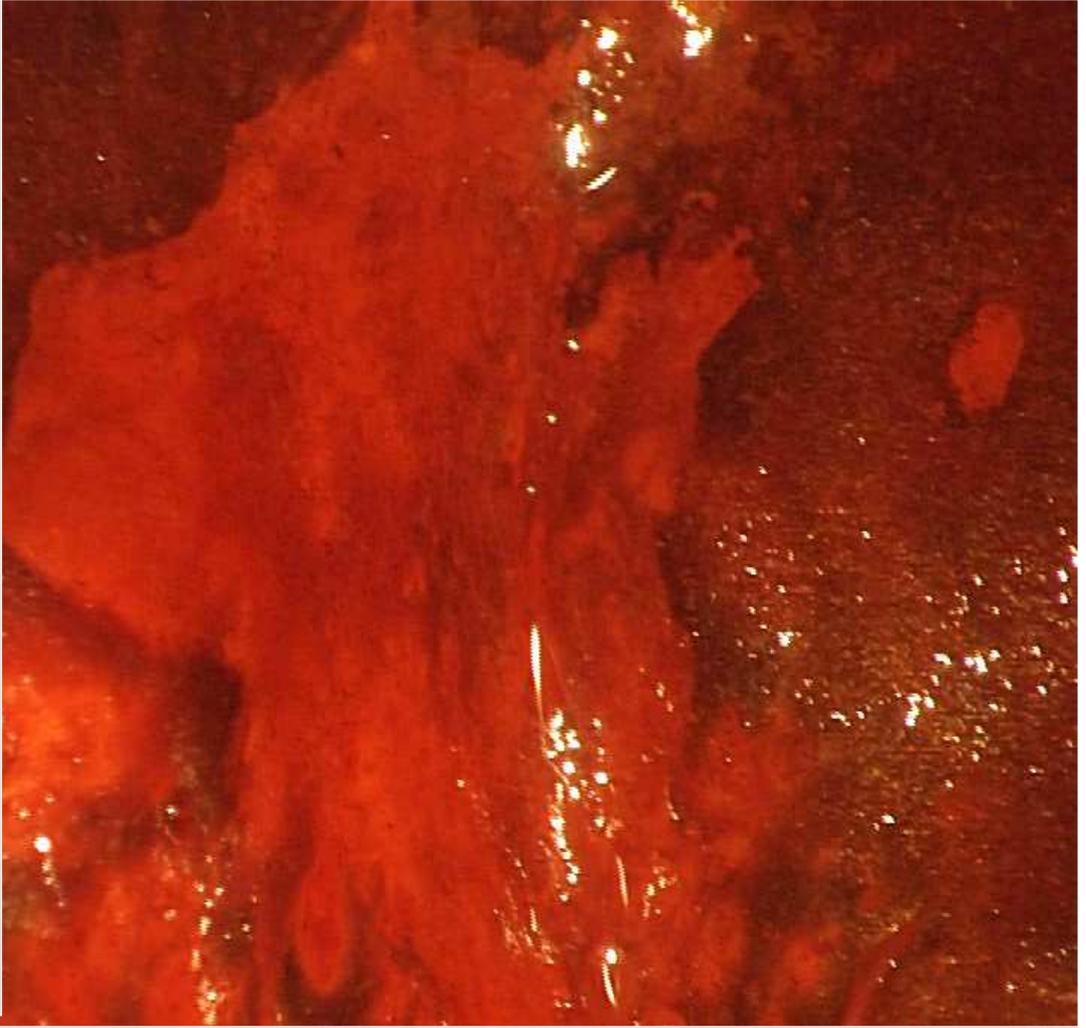


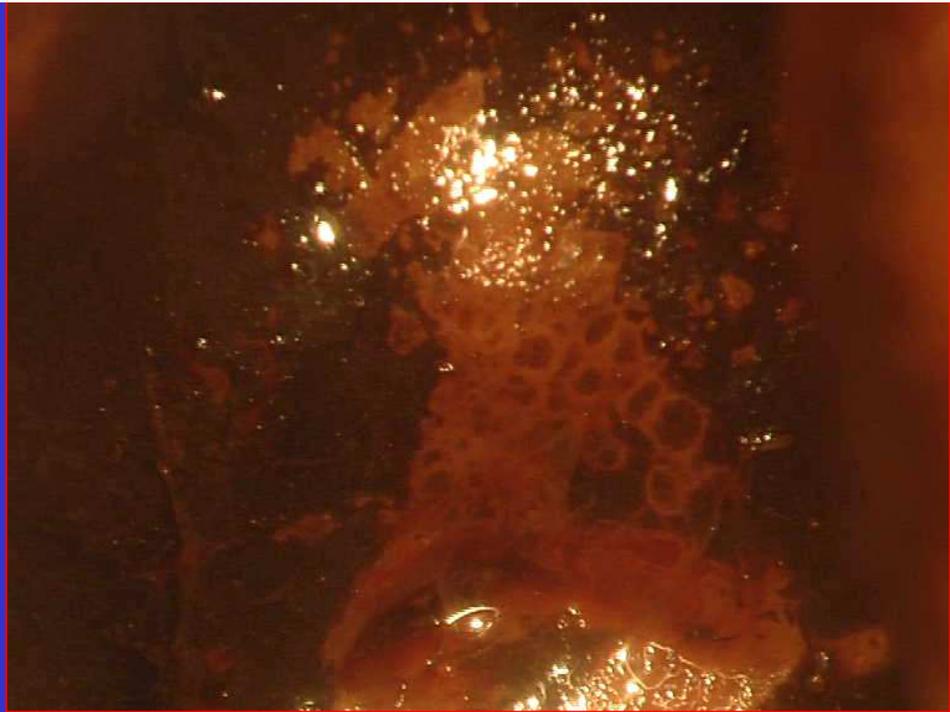


**Mosaico-Puntato**

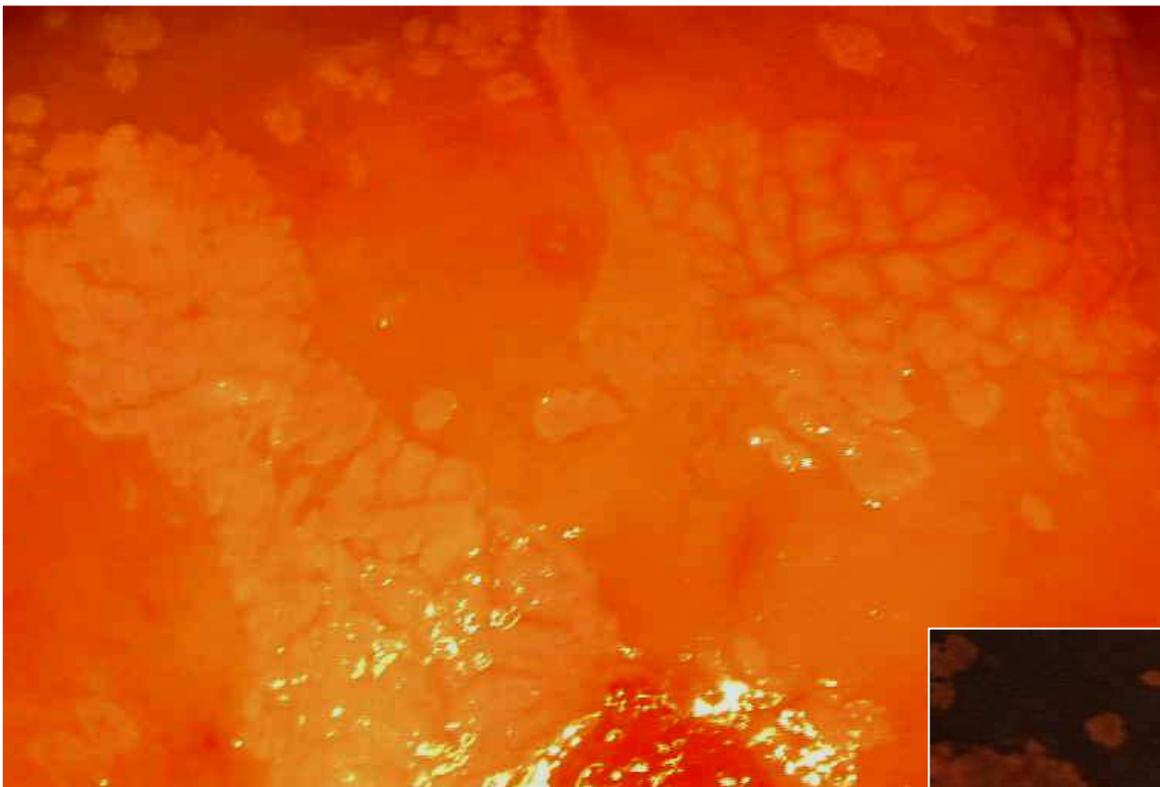




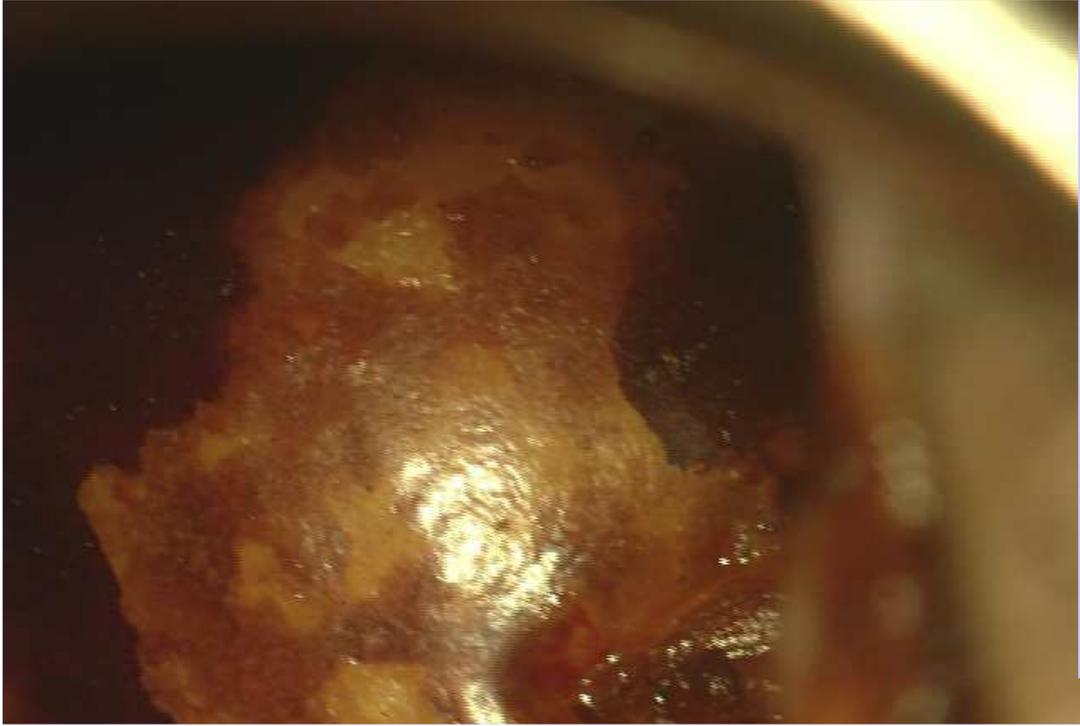


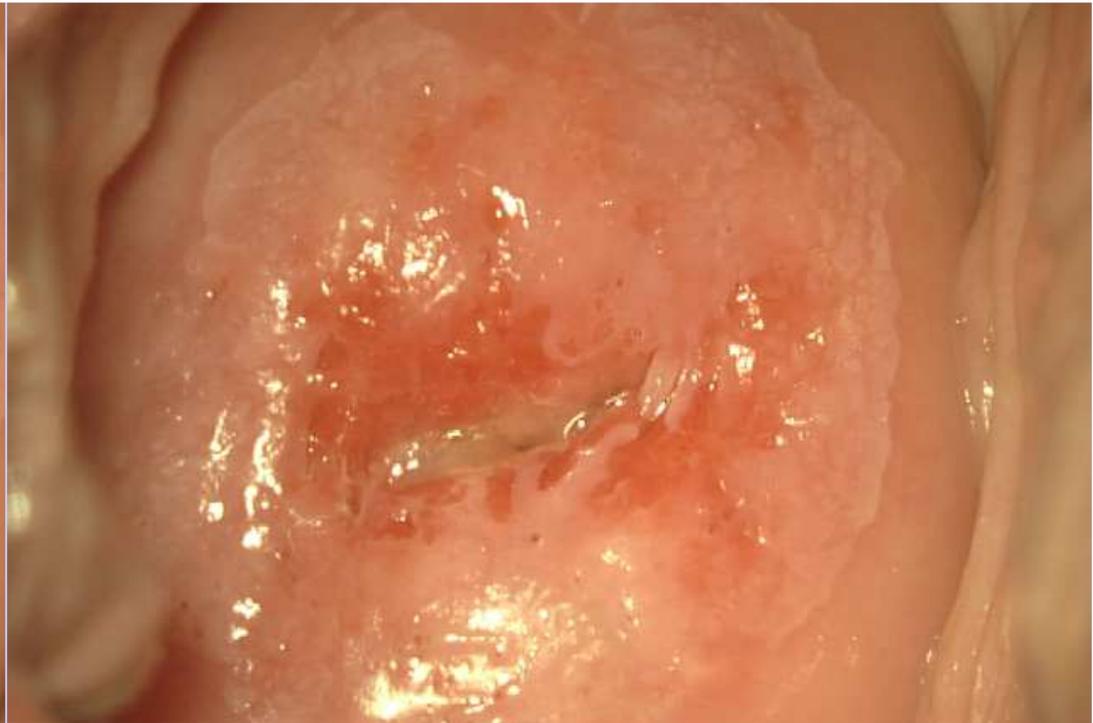
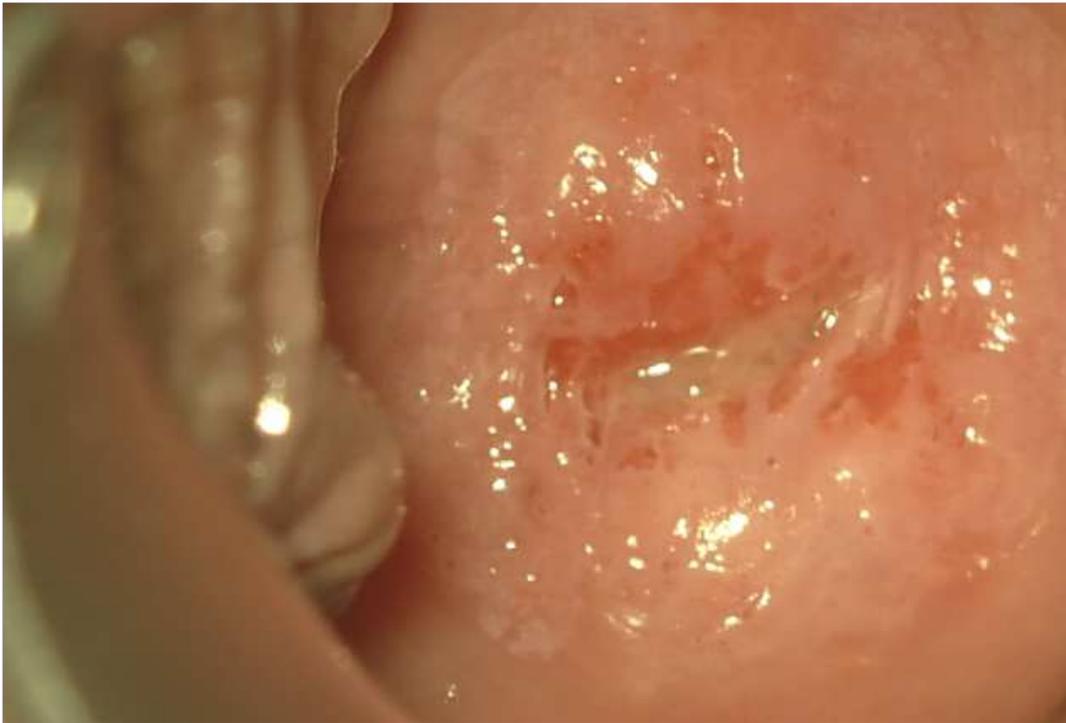


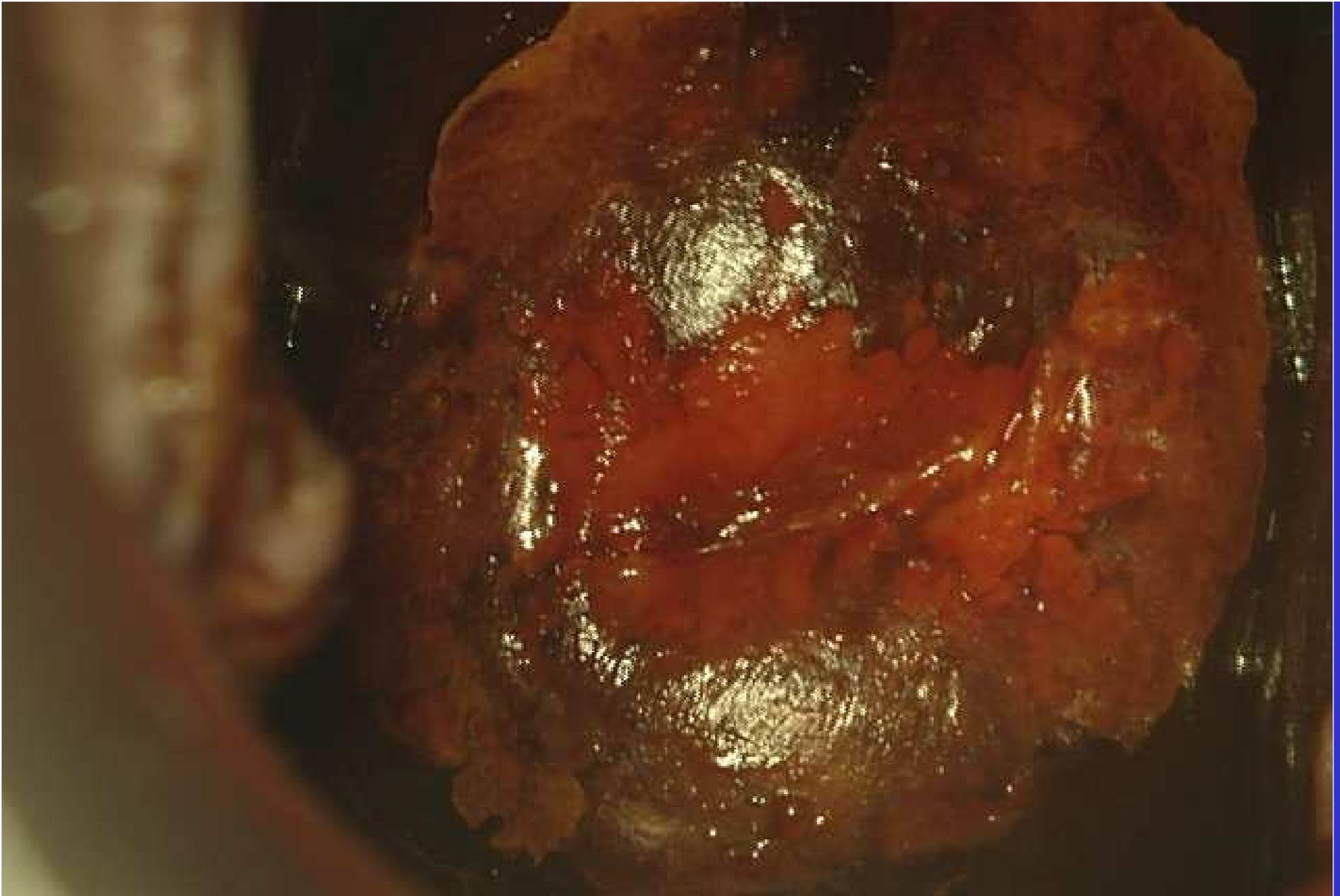
# Condilomatosi mista





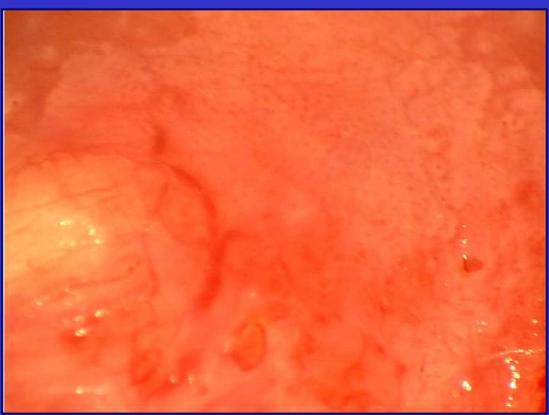
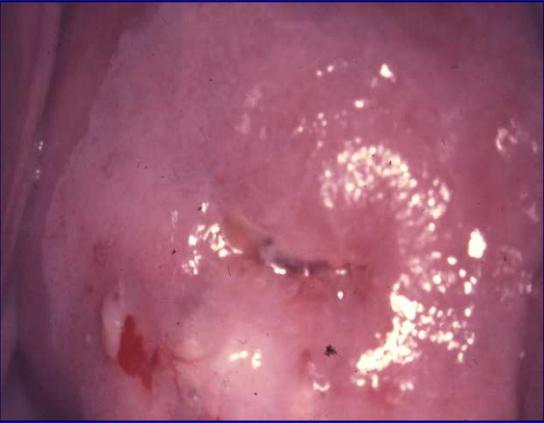
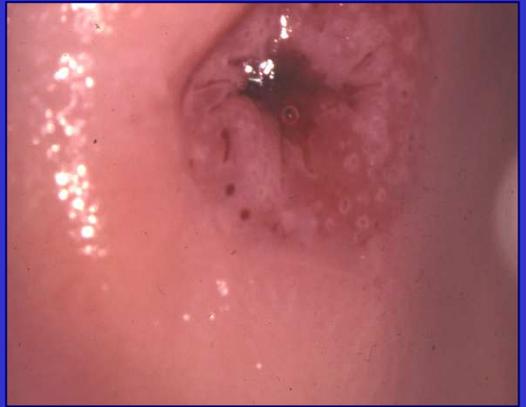






**C  
O  
N  
D  
I  
L  
O  
M  
A  
T  
T  
O  
S  
I**

**P  
I  
A  
T  
T  
A**



# Infezione da HPV cervice uterina

## CONDILOMATOSI PIATTA (visibile solo dopo acido acetico)

**Sede:** dentro e fuori la ZT

**Estensione:** multicentricità ,lesioni satelliti

**Aspetto:** Punti Bianchi, Epitelio Bianco Sottile,  
Mosaico Reg., Puntato Reg., Misto (mima ANTZ)

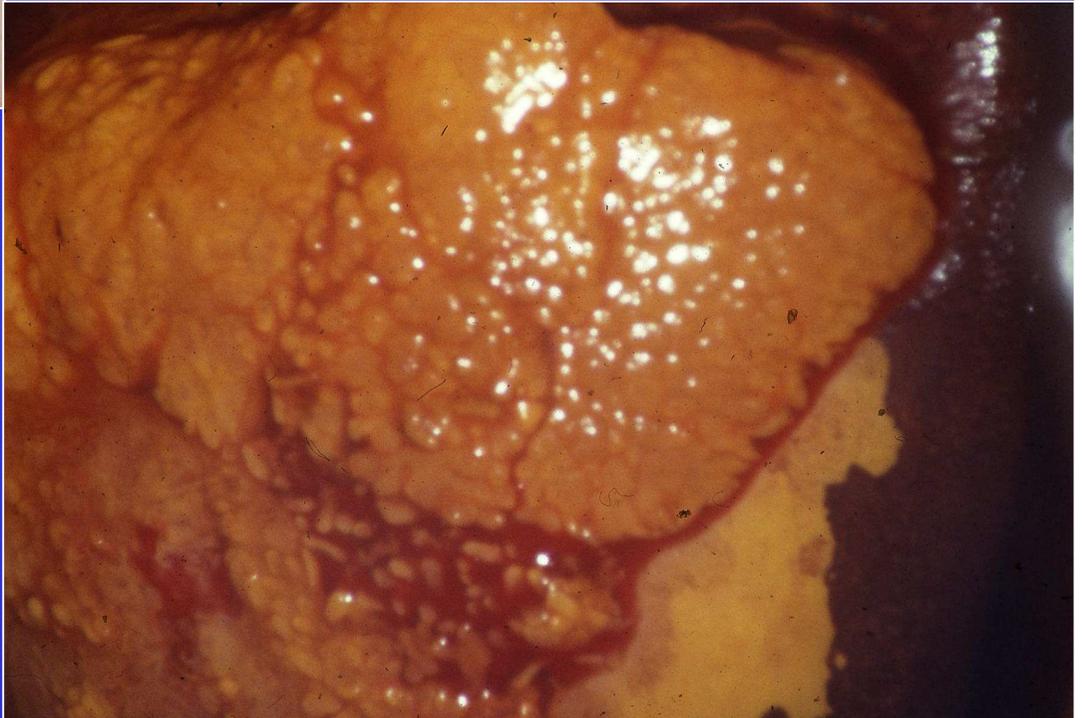
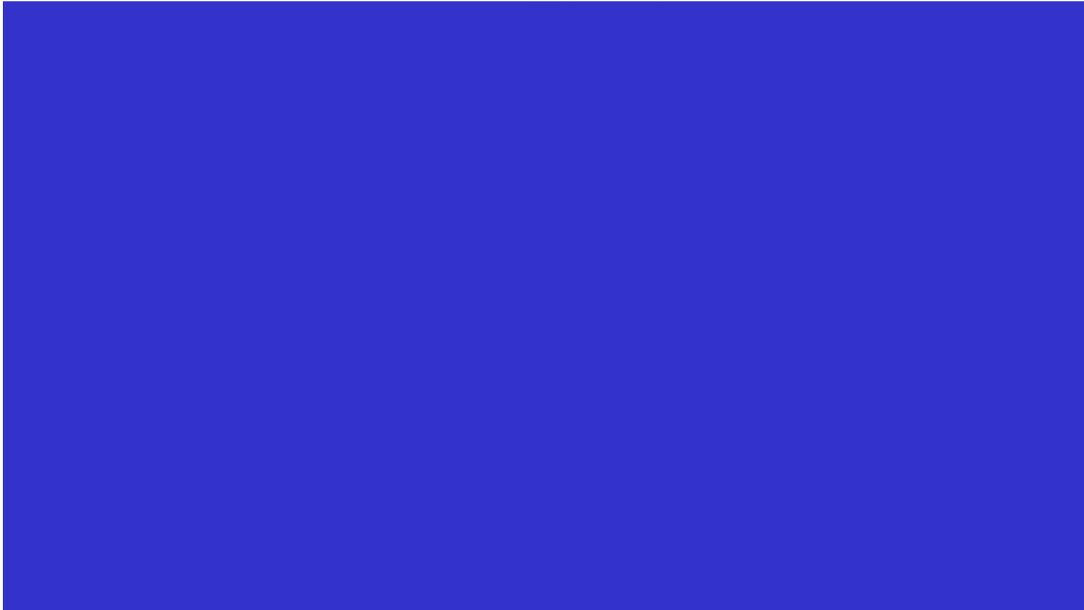
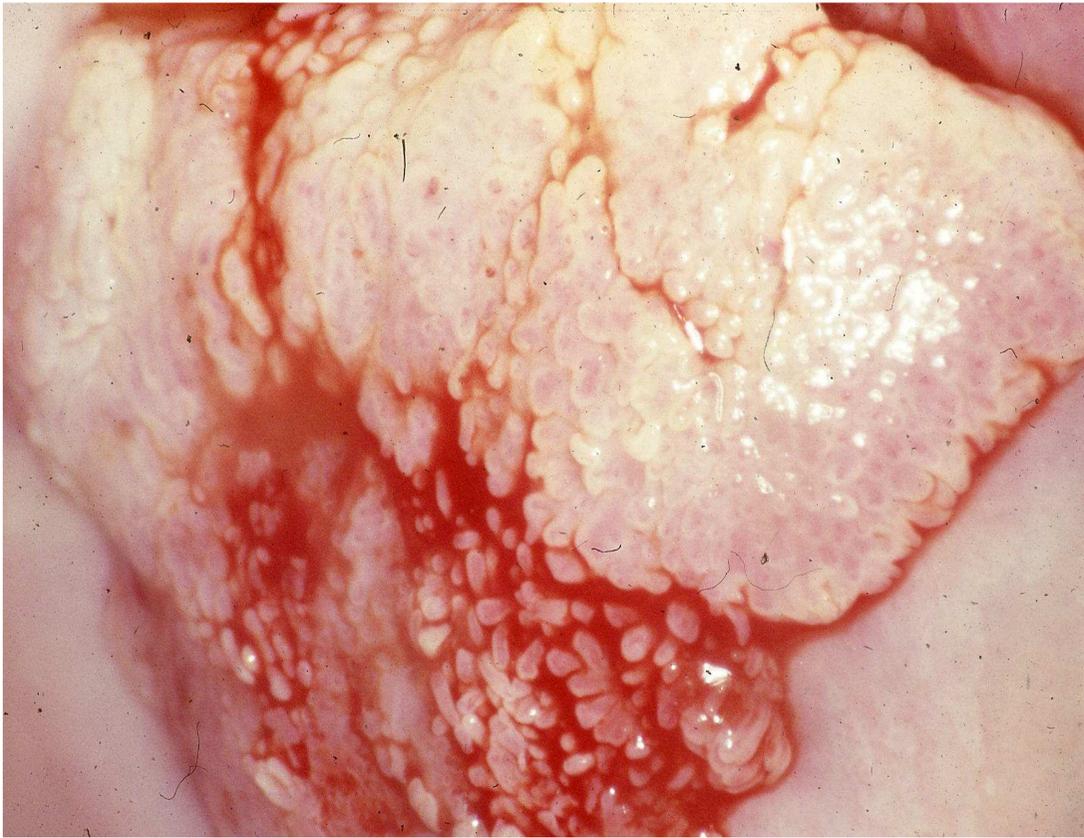
**Vasi:** ectasici non atipici

**Acetoreattività:** intensa, non immediata

**Test di Lugol:** iodopositività o iodoscreziatura

Florida

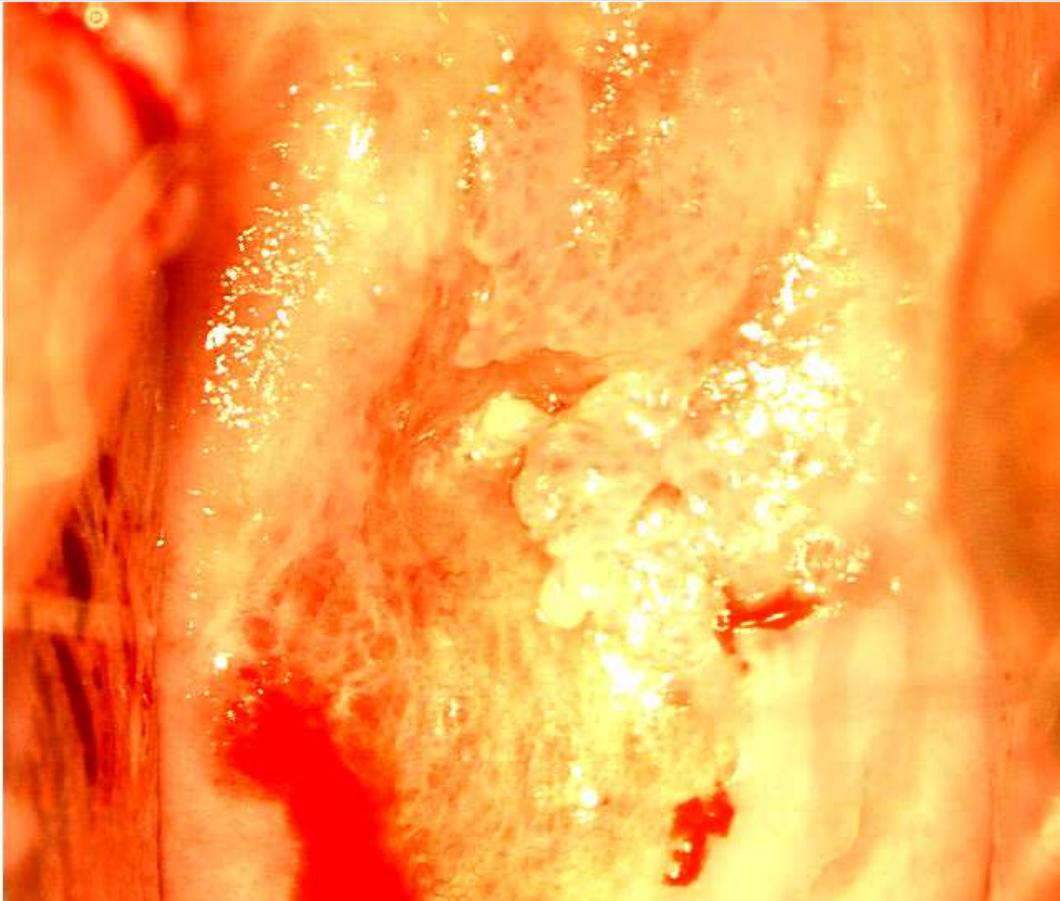


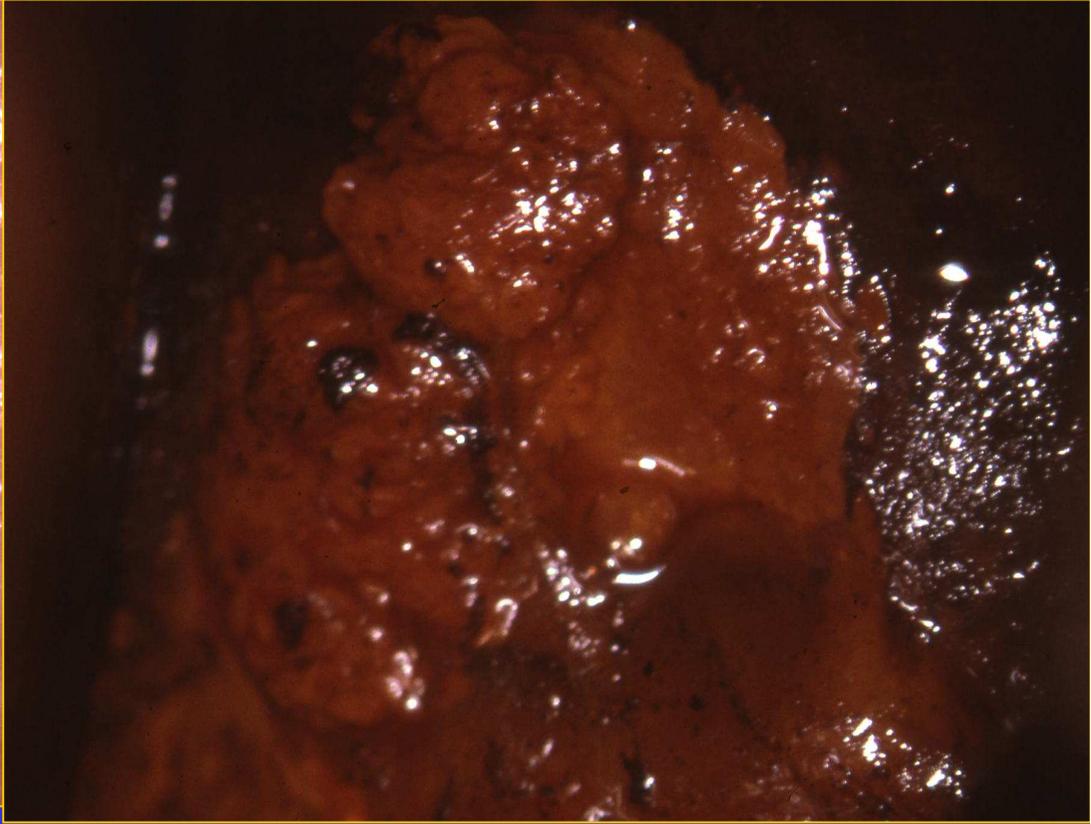
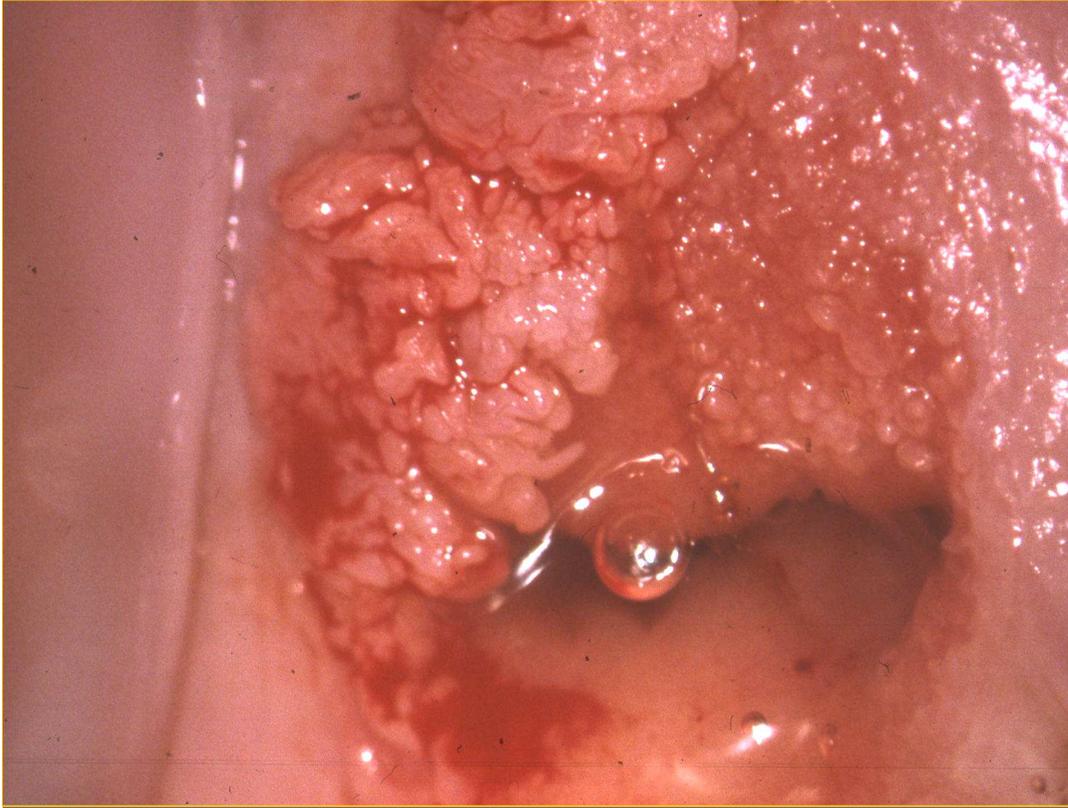


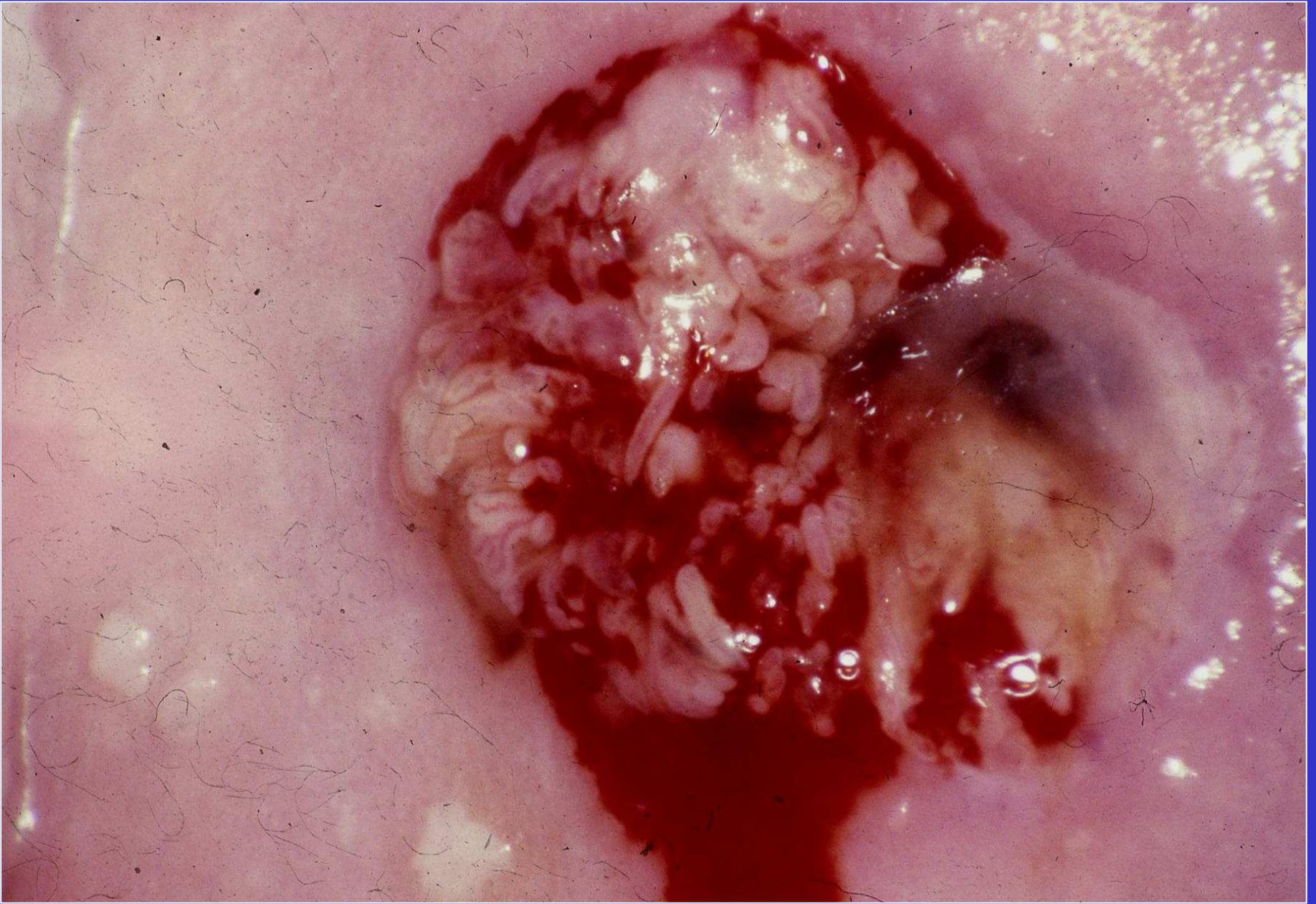


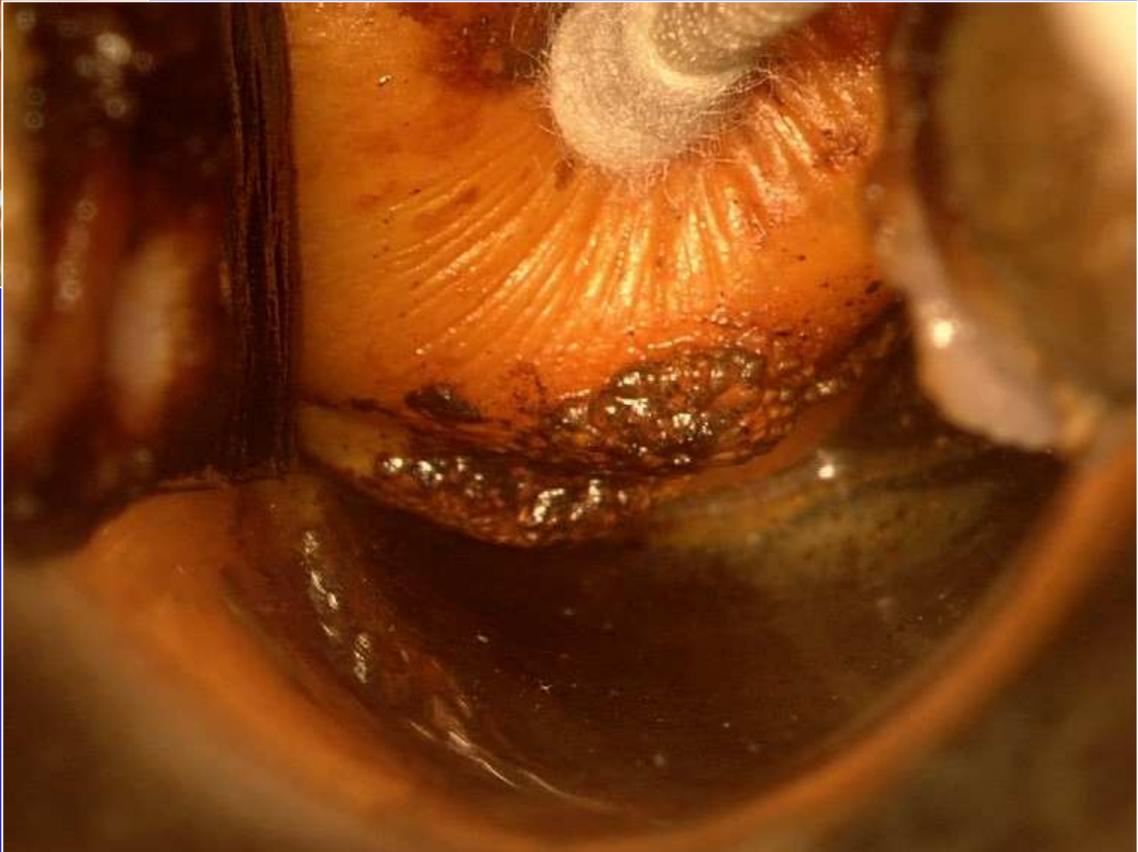
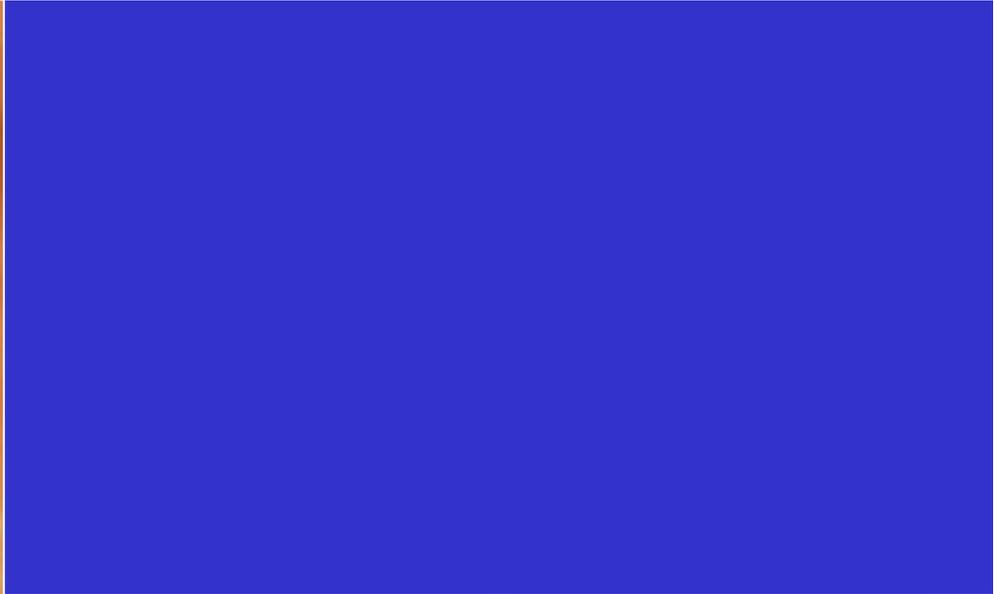


# Papillare

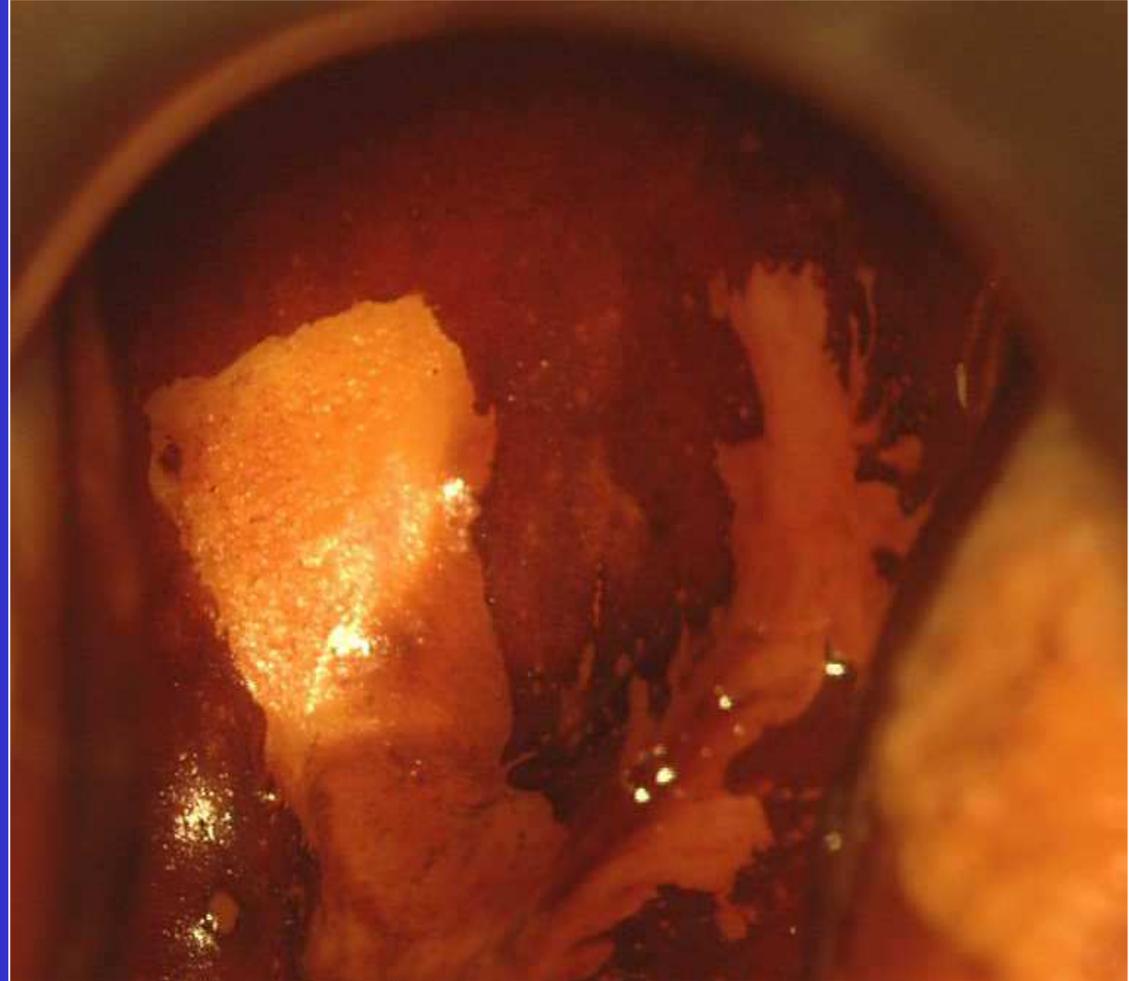
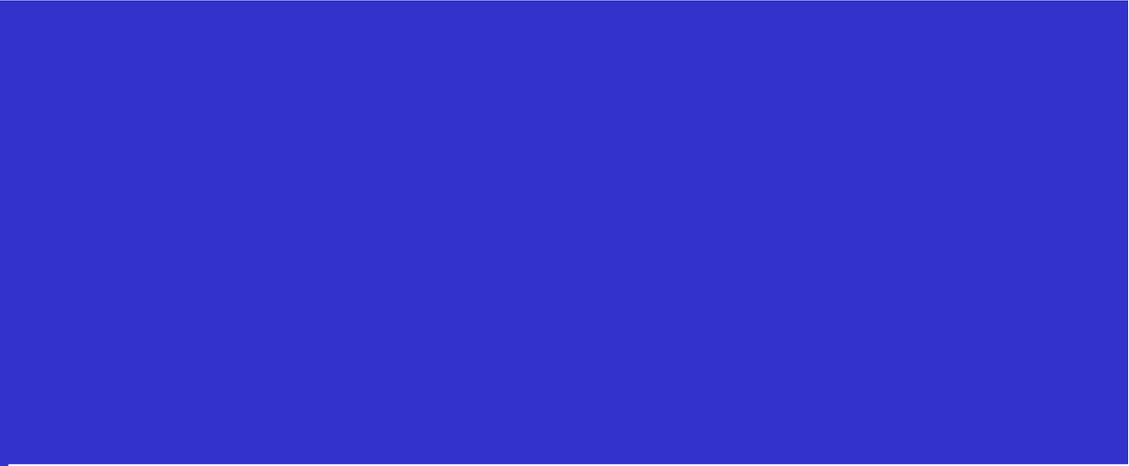




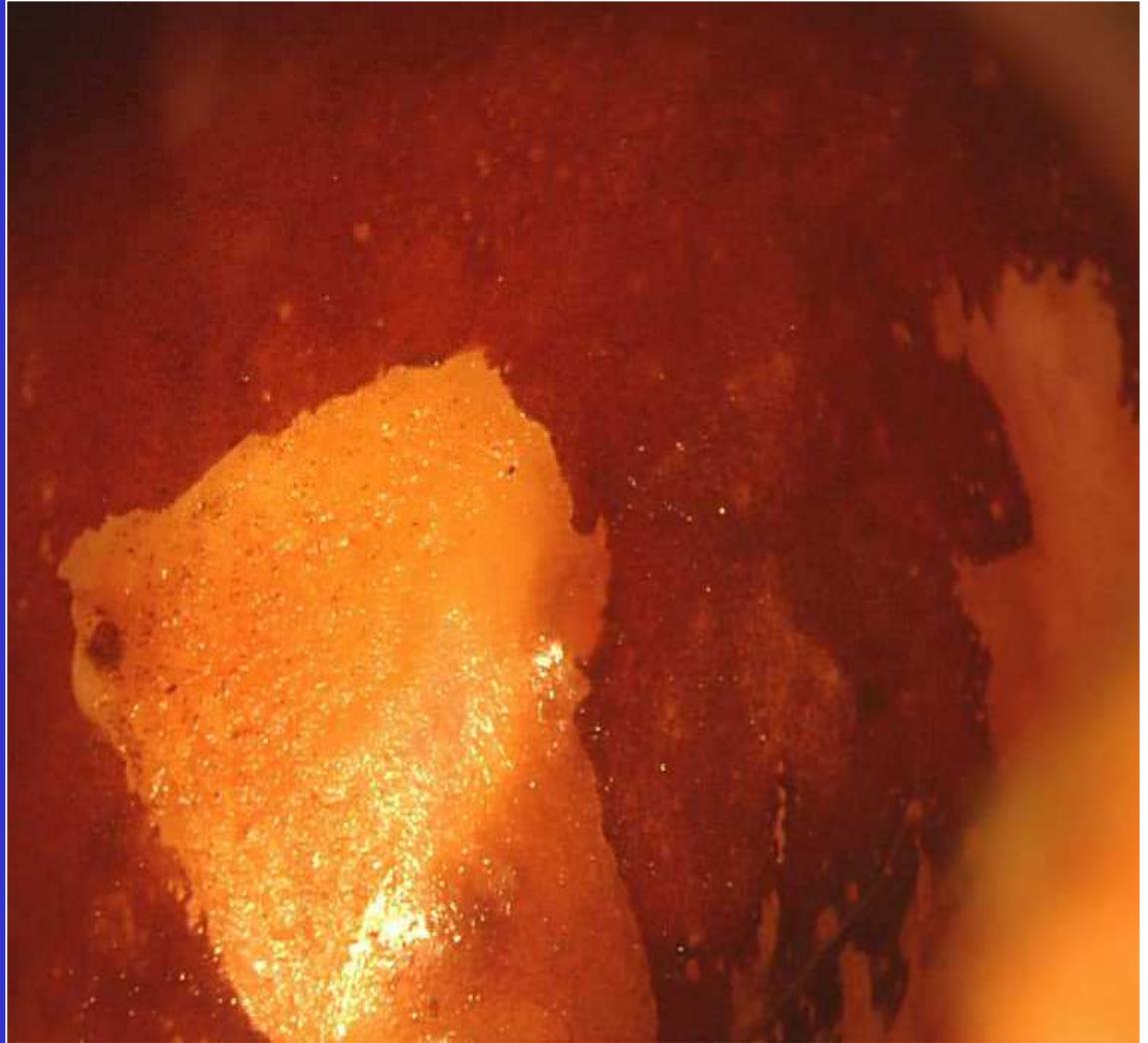


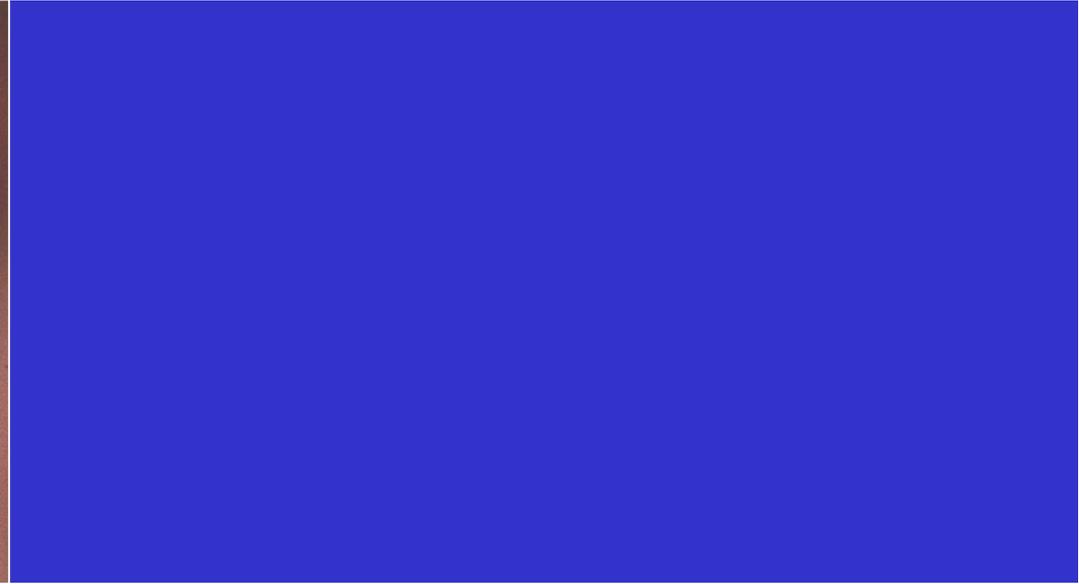
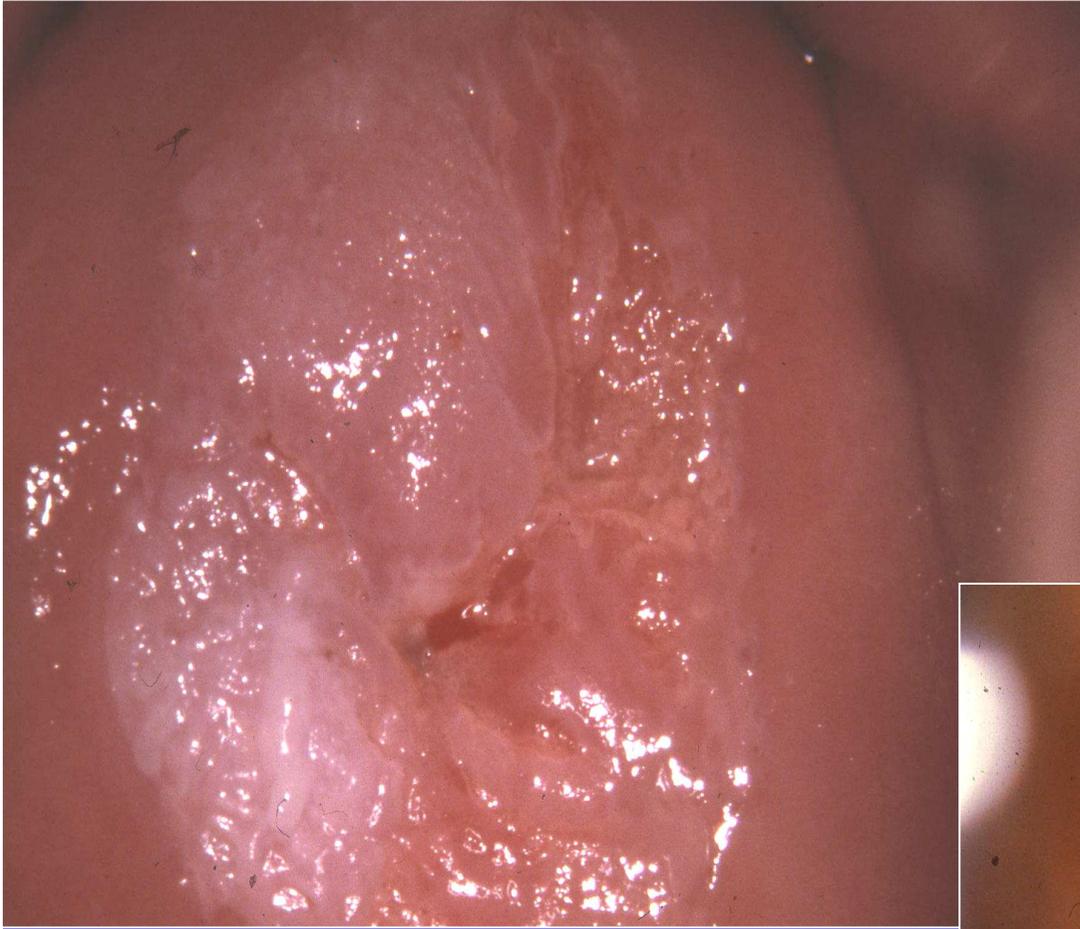


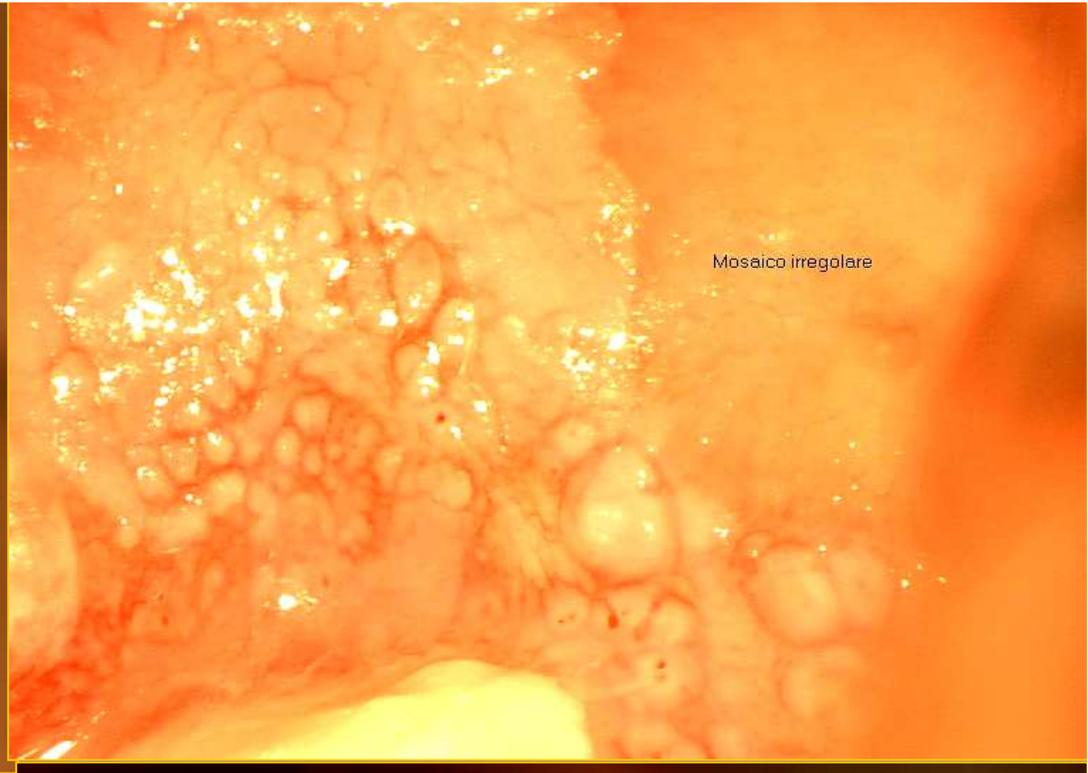
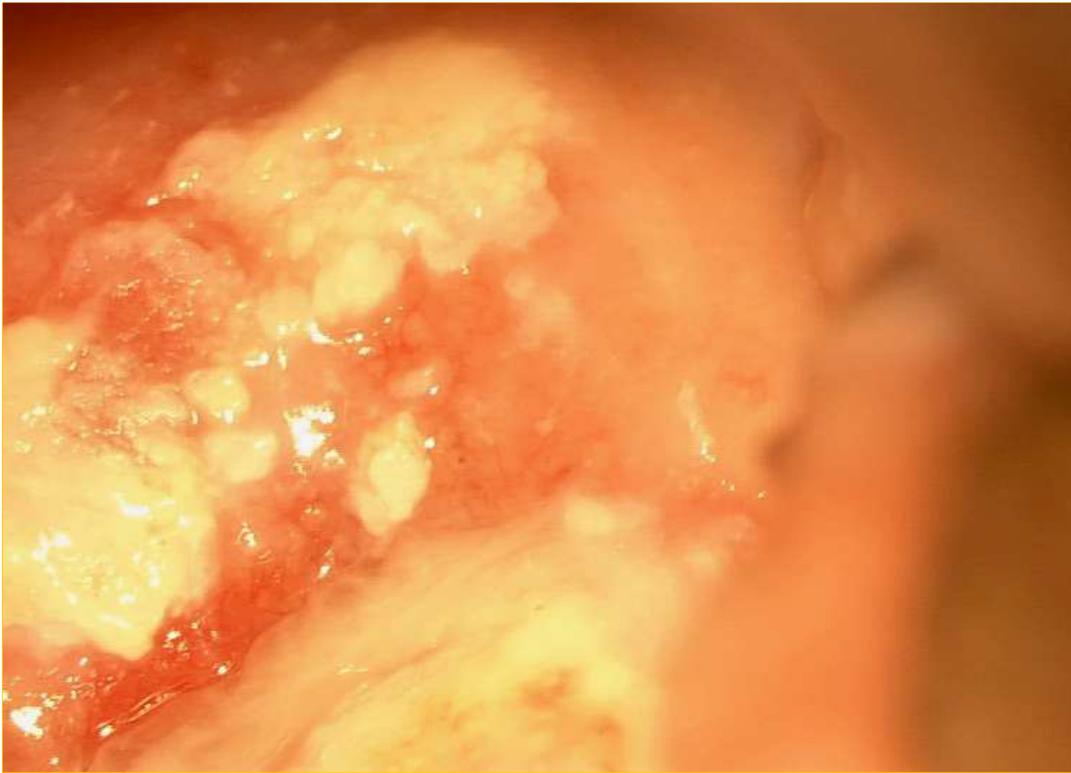
**Papillomatosa**



**Cheratosiforme**

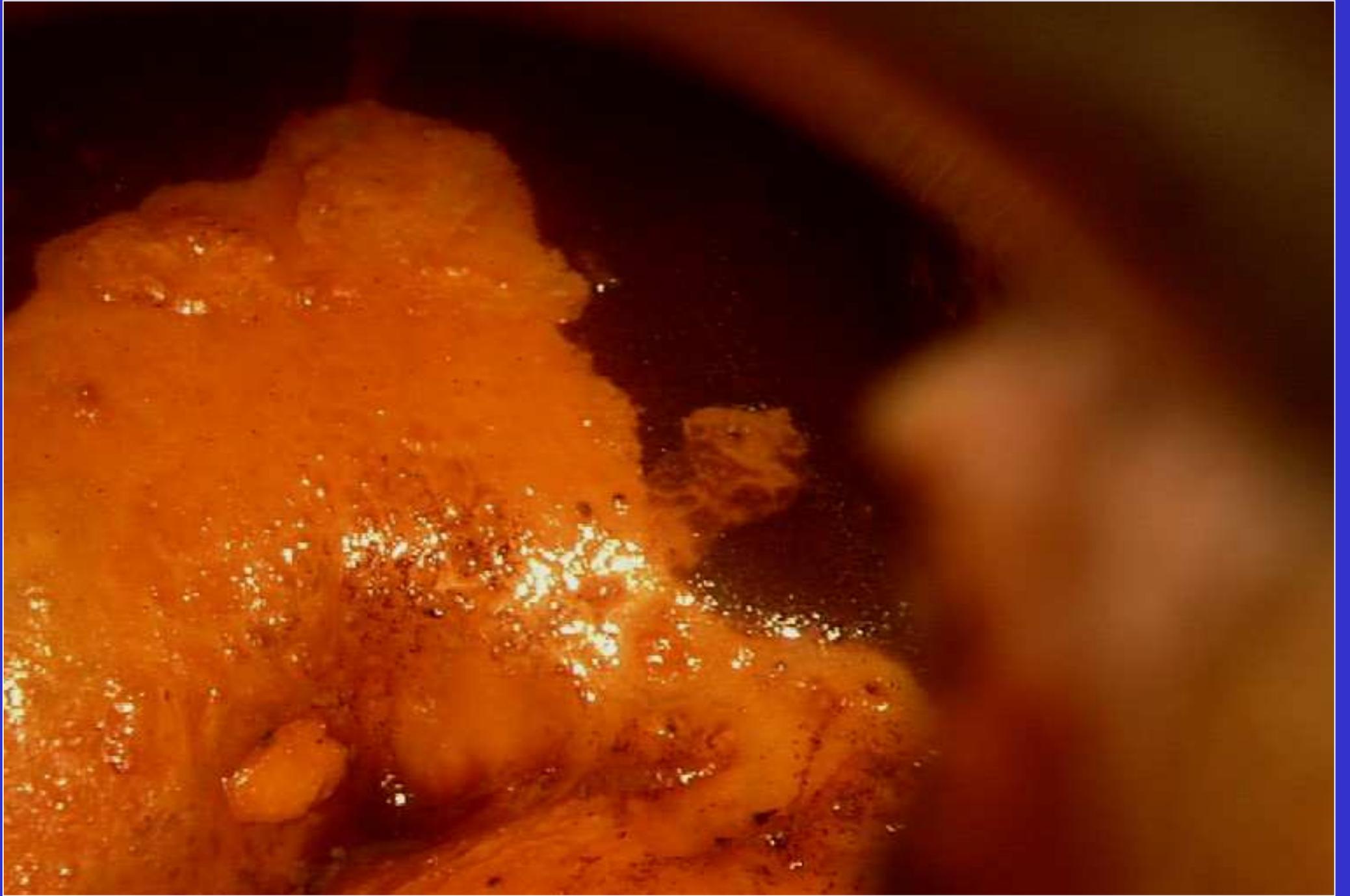


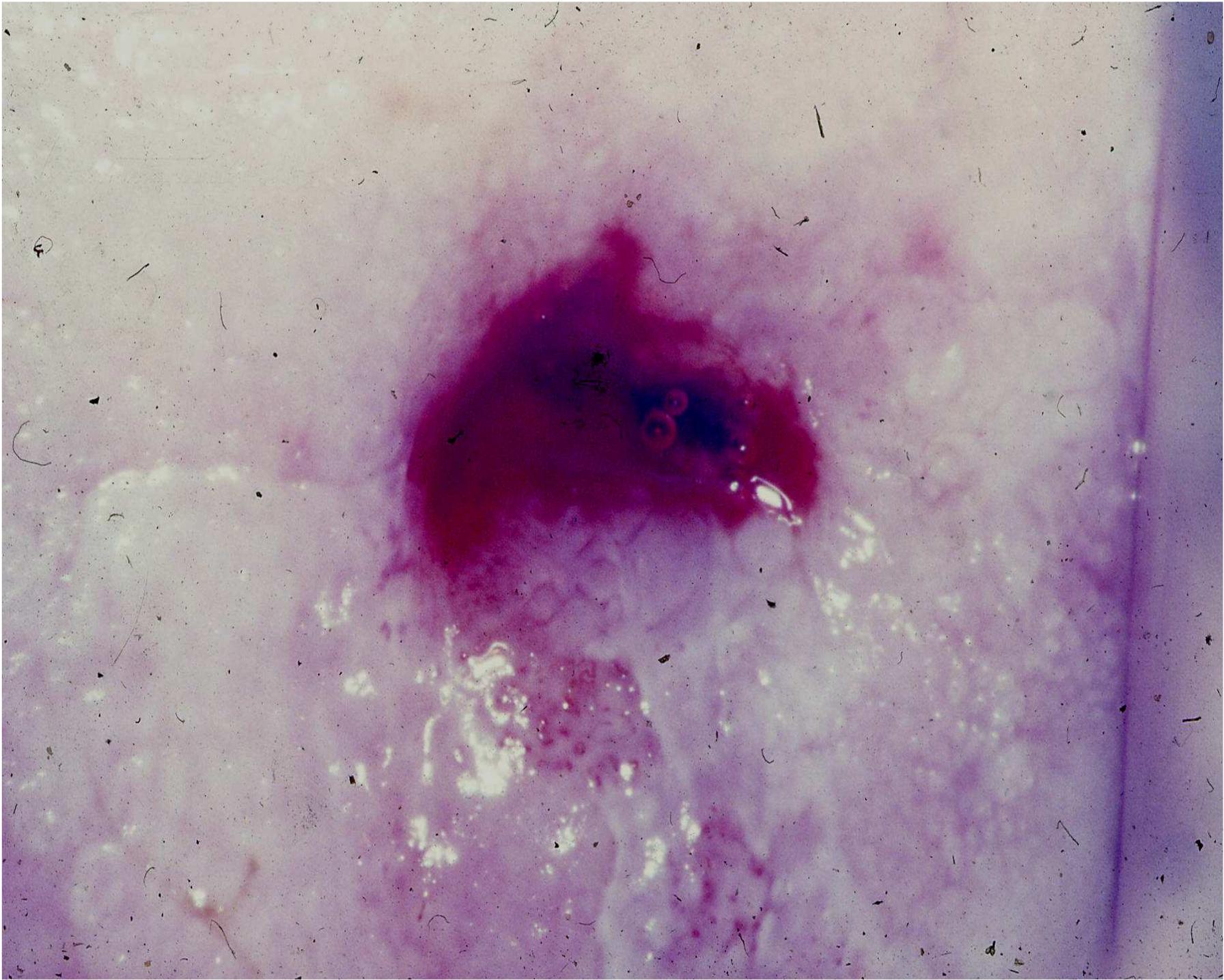




**Colposcopia diretta : cheratosi**  
**Dopo fisiologica e sol ac.acetico:**  
**MI,EBI,VA**  
**Dopo Lugol: iodonegativa/iodo -**  
**Screziatura**  
**BM. E.I. CIN 3 + HPVi**

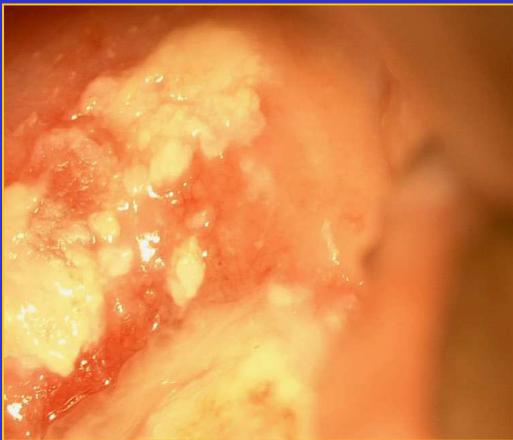






**CONDILOMATOSI**

**FLORIDA**



# Infezione da HPV cervice uterina

## CONDILOMATOSI FLORIDA (visibile ad occhio nudo)

**Sede:** dentro e fuori la ZT

**Estensione:** multicentricità ,lesioni satelliti

**Aspetto:** condiloma acuminato, papillare, papil-  
lomatoso, cheratosiforme

**Vasi:** ectasici non atipici

**Acetoreattività:** intensa

**Test di Lugol:** iodopositività o iodoscreziatura

# CONDILOMATOSI DELLA CERVICЕ UTERINA

**Elementi caratteristici per la diagnosi colposcopica:**

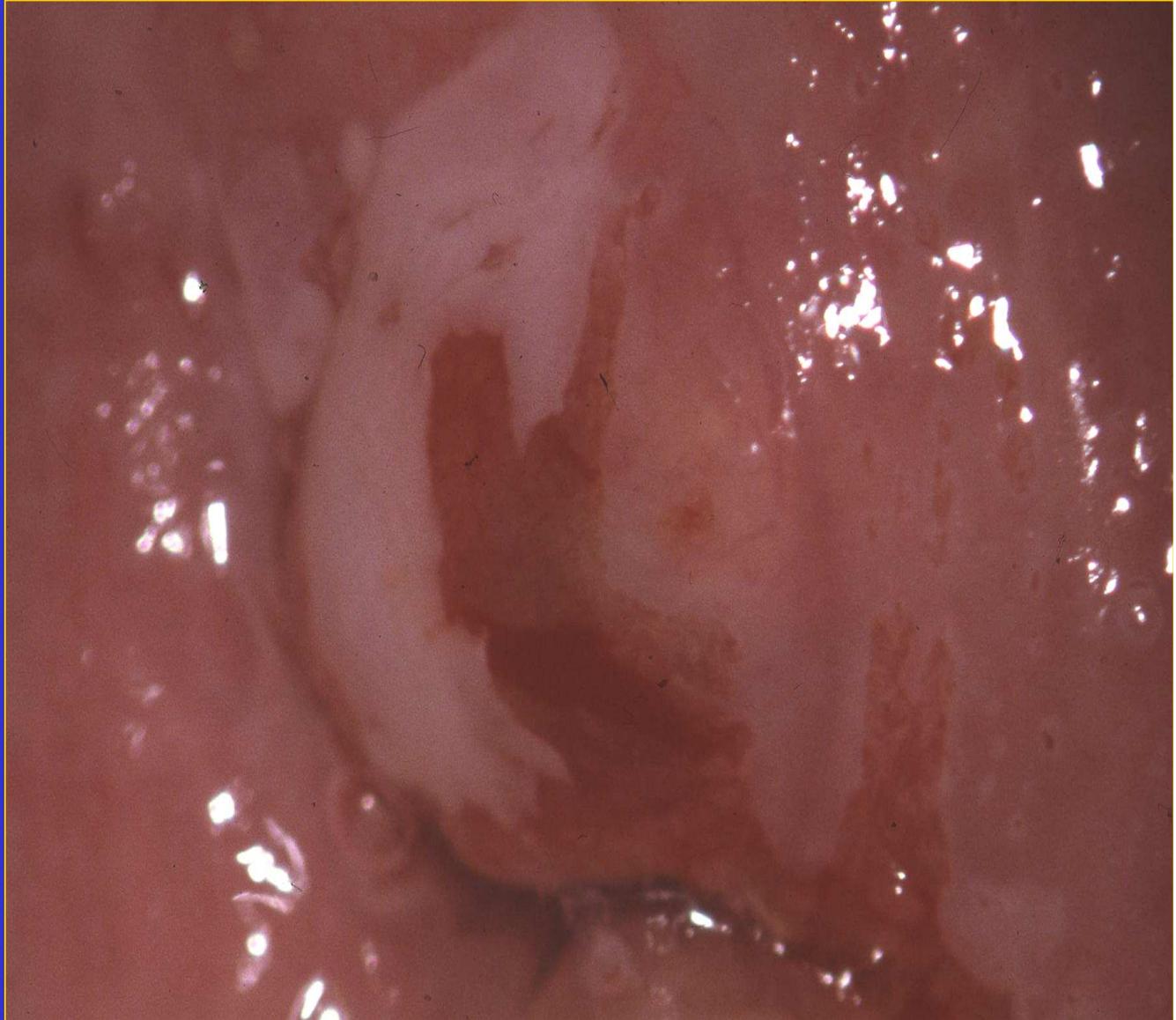
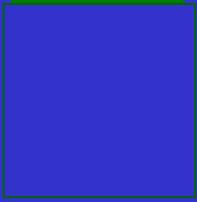
- **Intensa acetoreattività, bianco vitreo, ghiaccio**
- **Comparsa tardiva della stessa**
- **Multicentricità delle lesioni**
- **Bordi rilevati a carta geografica o zigrinati**
- **Lesioni satelliti**
- **Vasi ectasici ,ma non atipici**
- **Vaso nella piastrella del mosaico**
- **Iodopositività, iodoscreziatura**

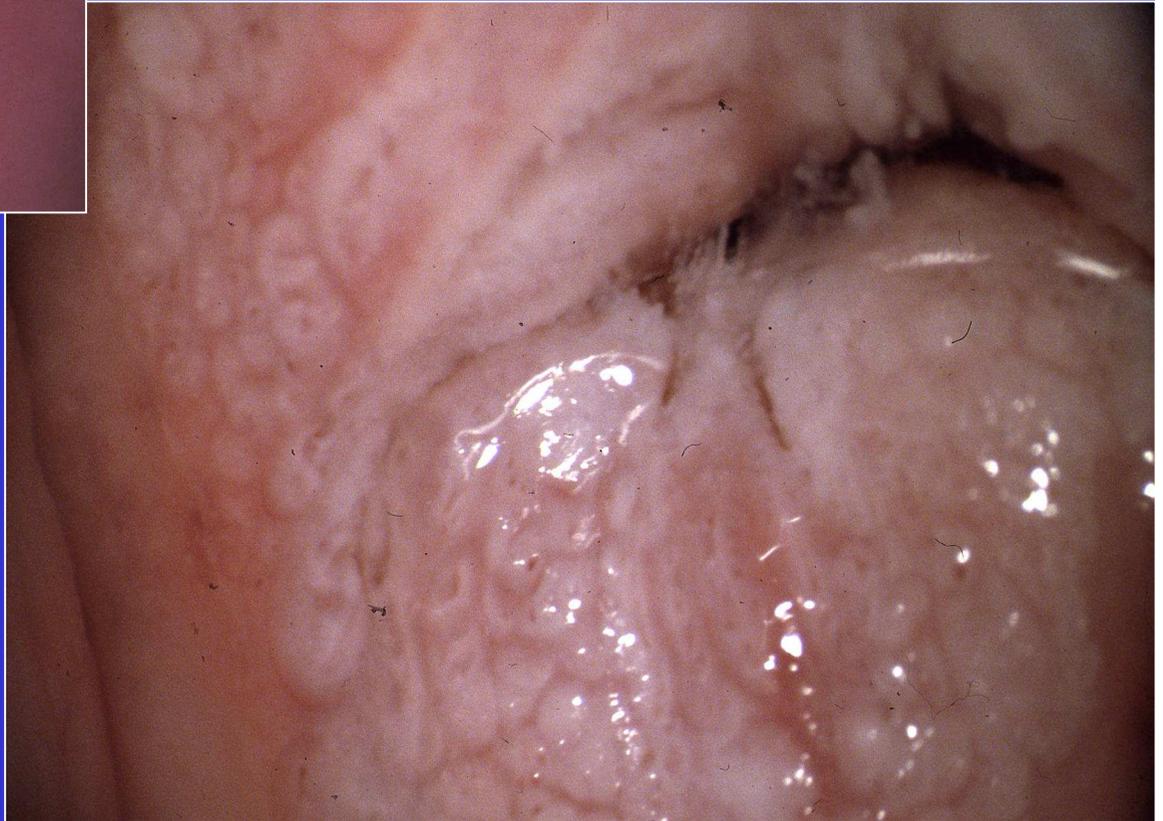
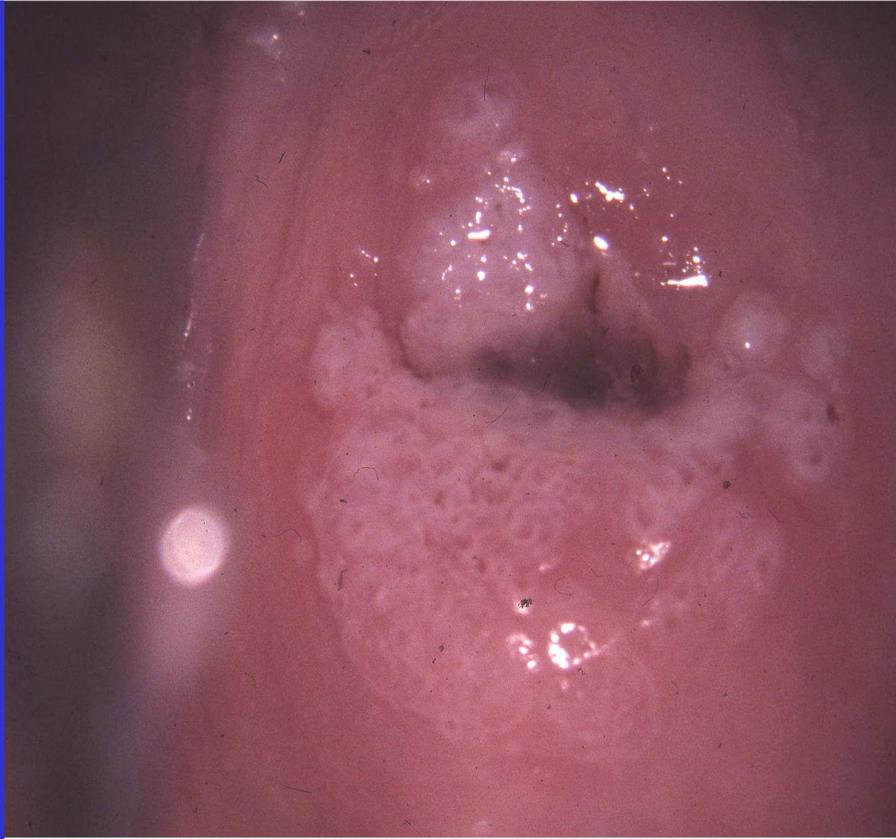
# Infezione da HPV cervice uterina

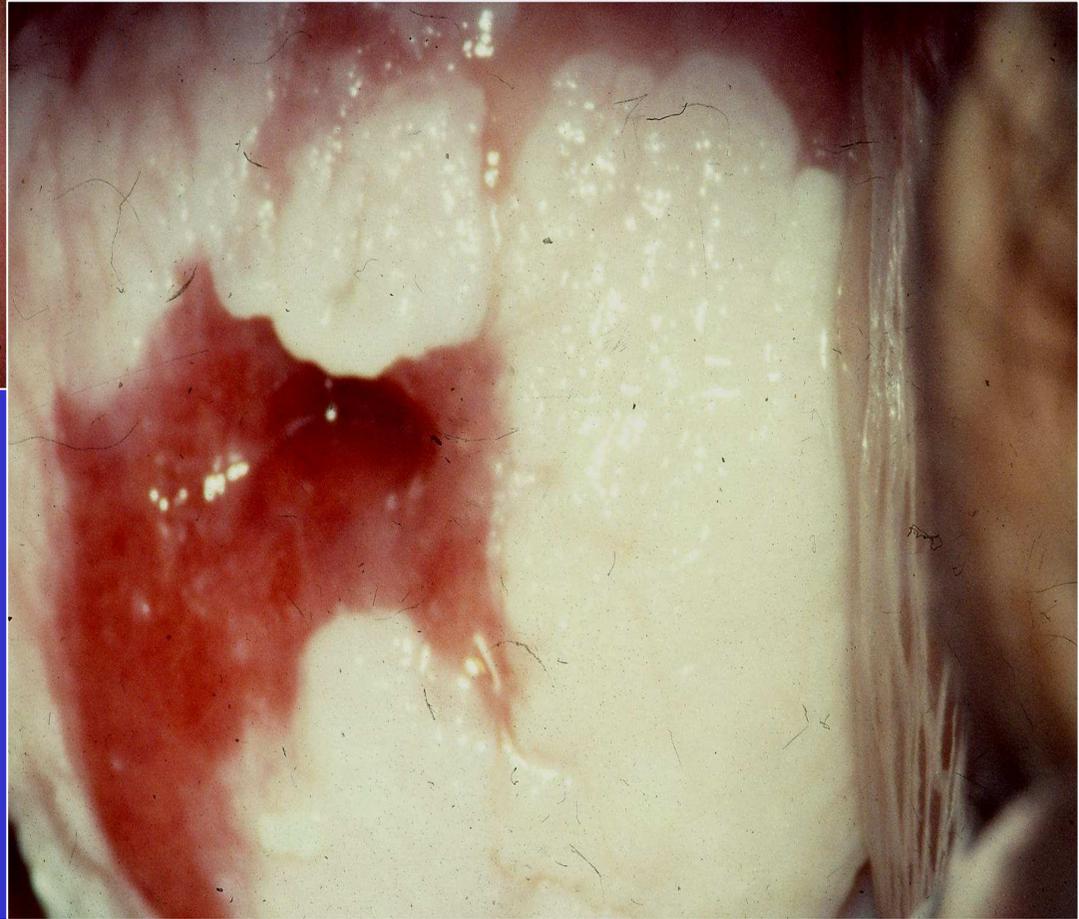
.....può essere complicata da una  
CIN,quindi  
il quadro può essere associato ad una  
ANTZ.

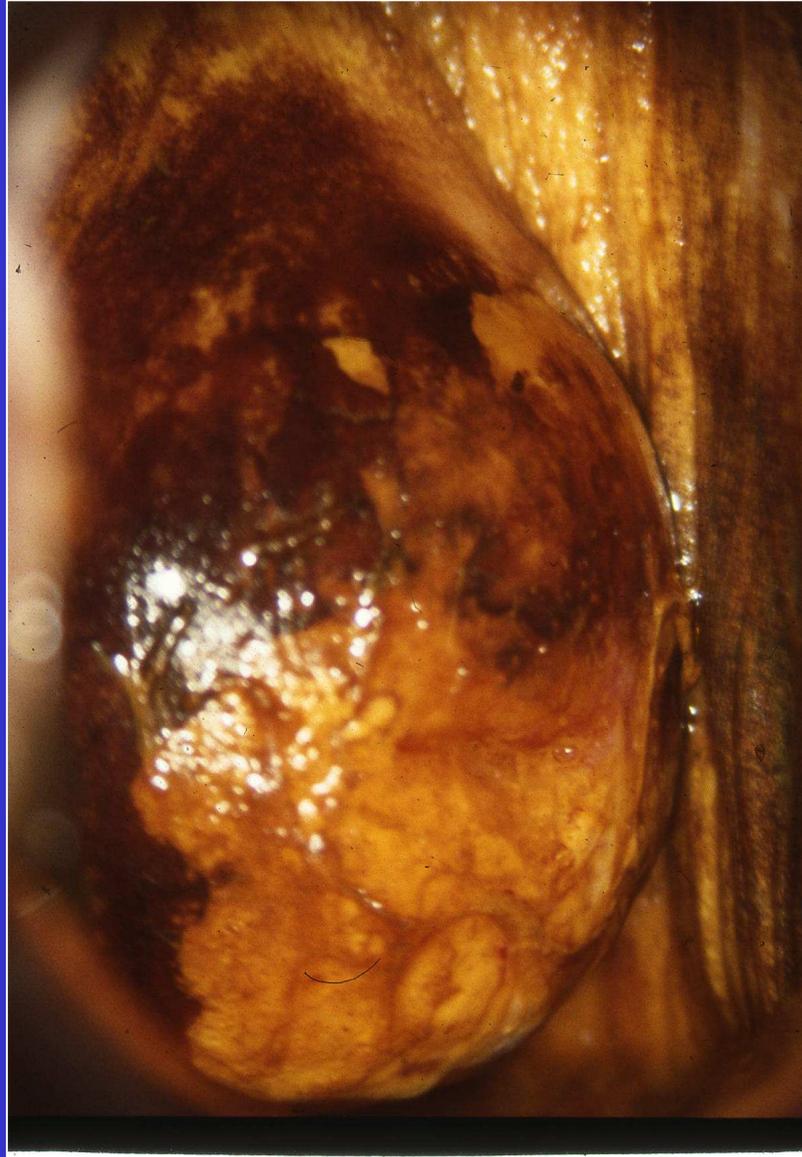
Morfologicamente la lesione può essere:

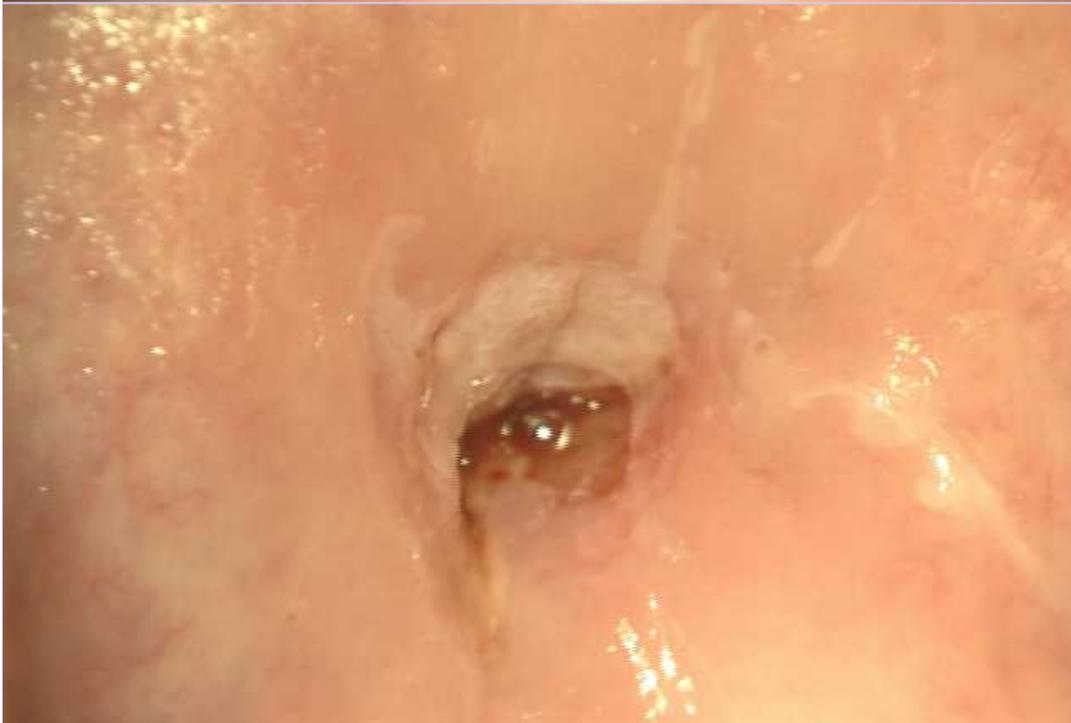
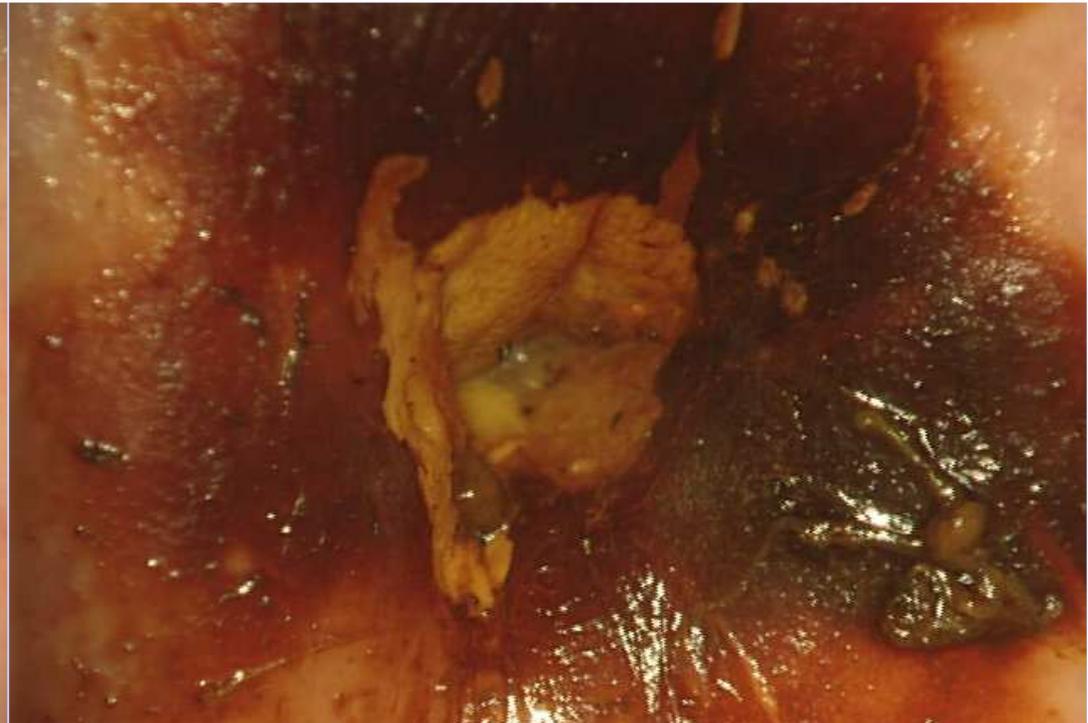
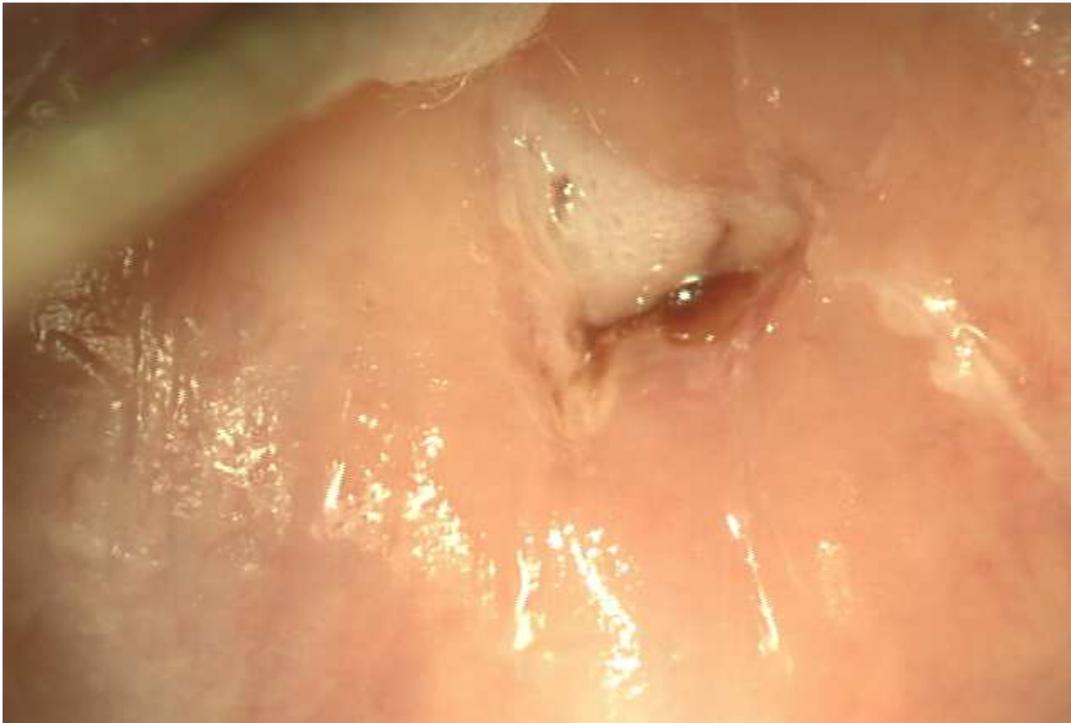














# Infezione da HPV della vagina

**Piatta:** punti bianchi

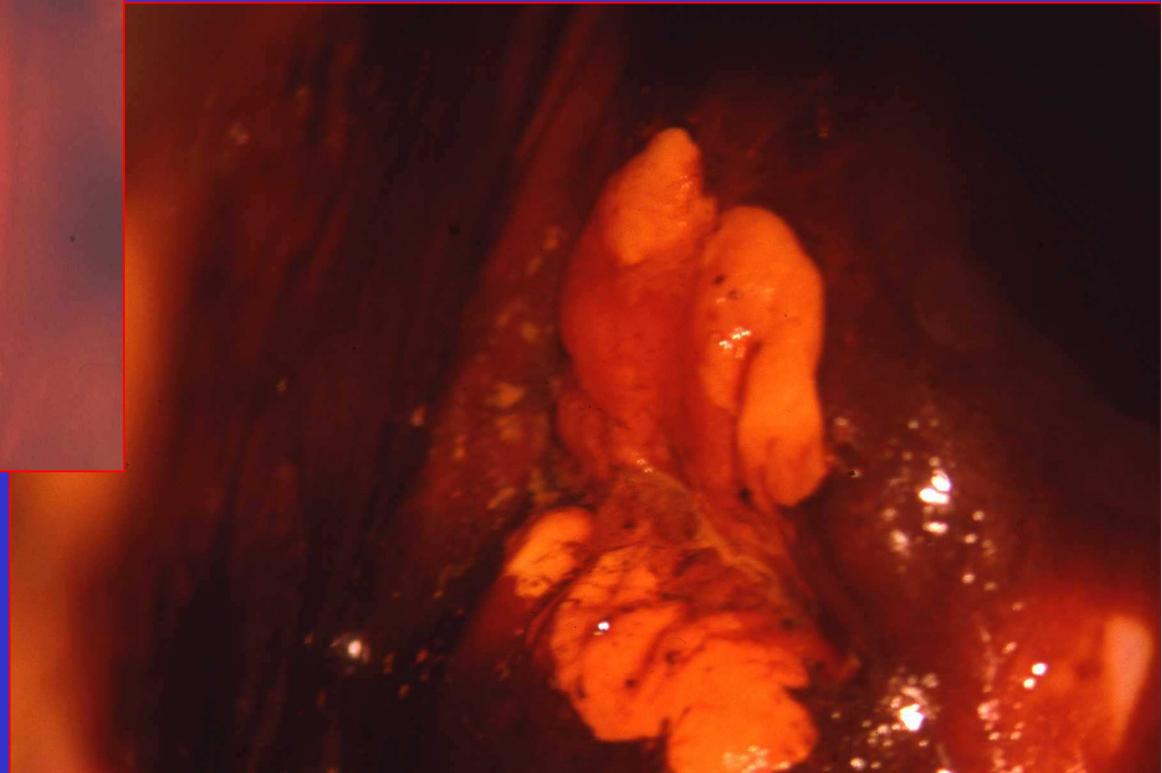
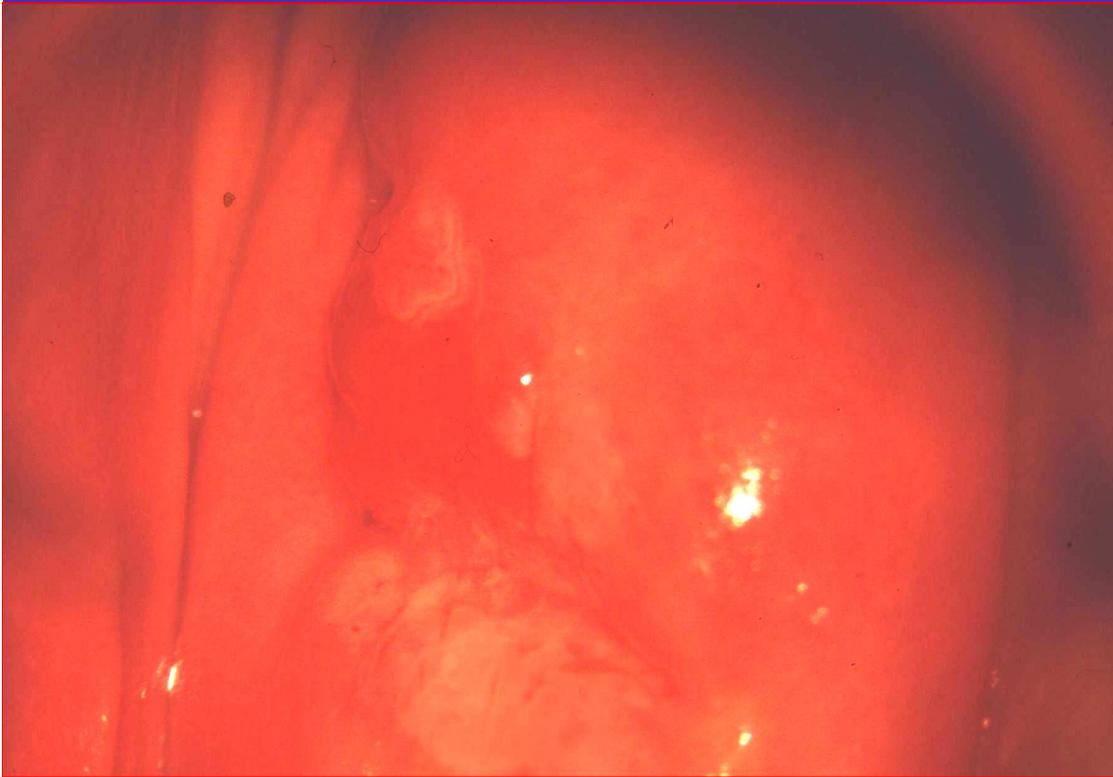
**Florida:** acuminata  
cheratosiforme

**Associata a VaIN**

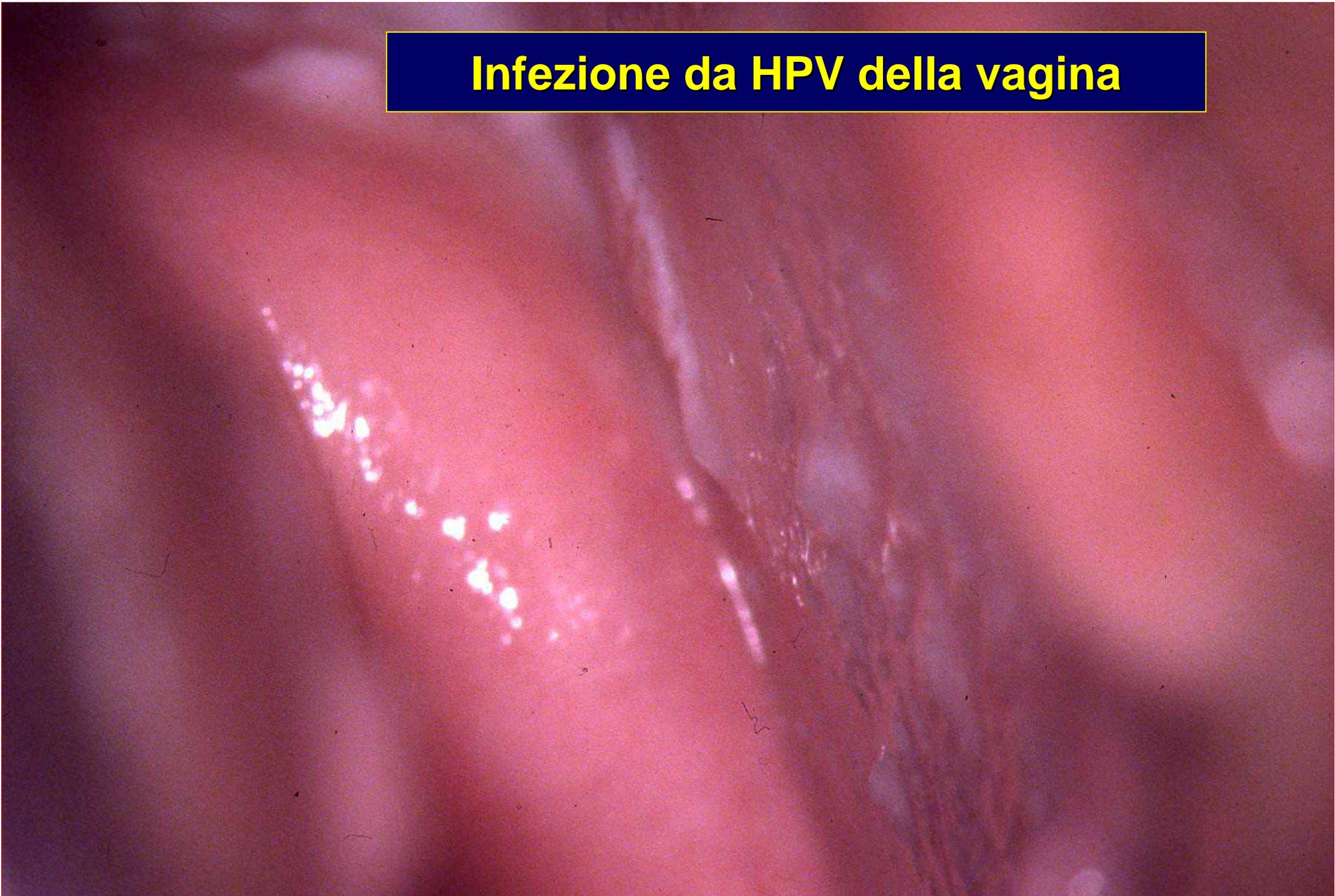
# Infezione da HPV della vagina

- la vagina è meno recettiva alla HPV
- lesioni isolate da HPV sono poco frequenti
- spesso associate a lesioni della vulva e cervice

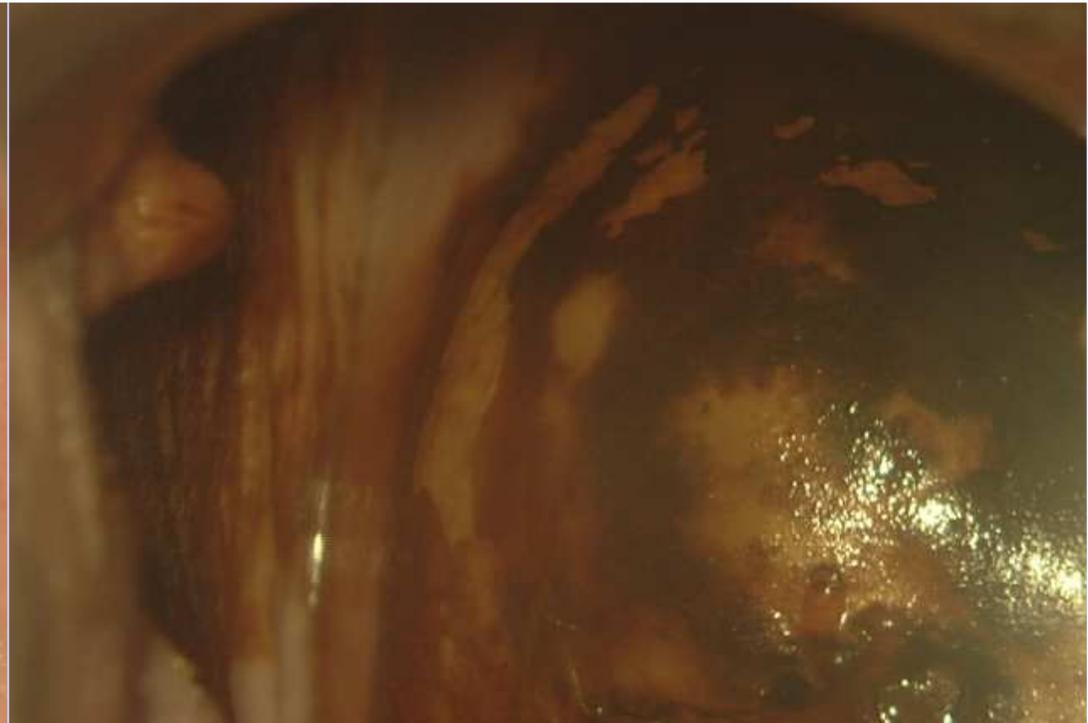
# Infezione da HPV della vagina



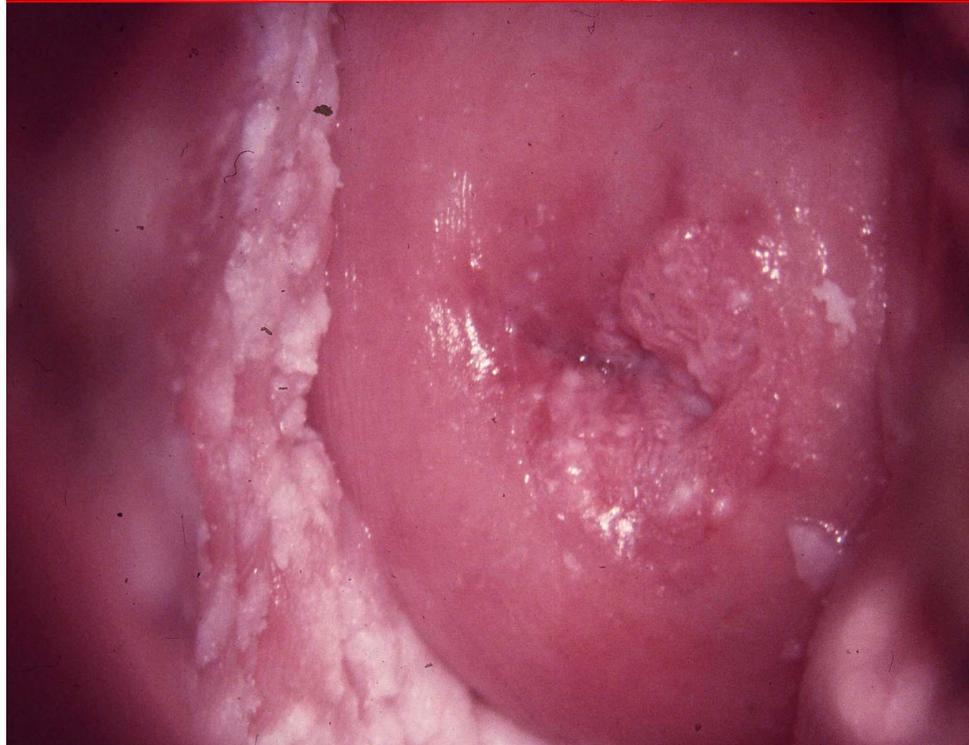
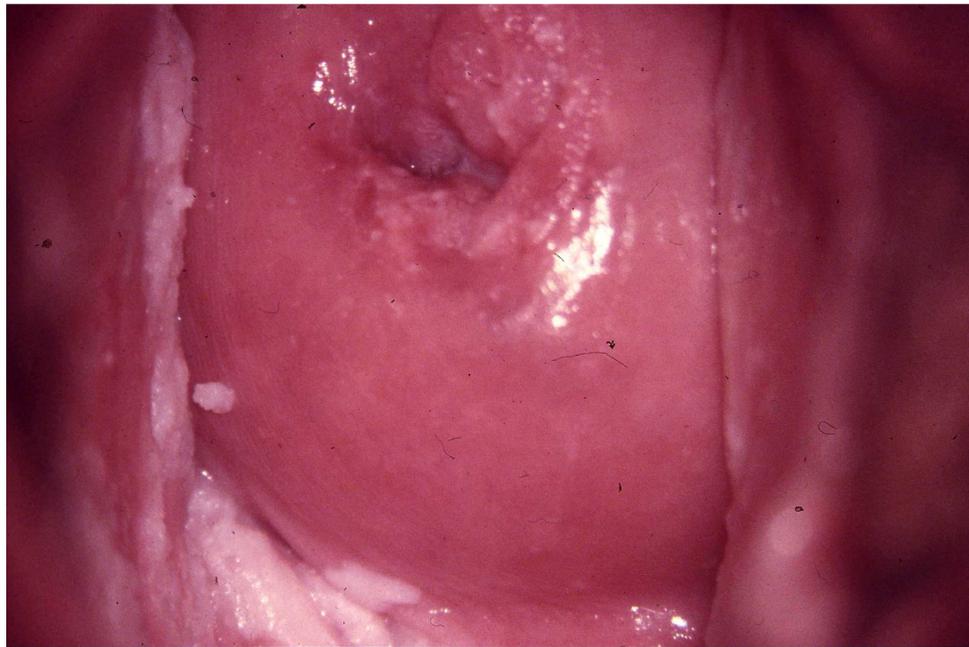
## Infezione da HPV della vagina

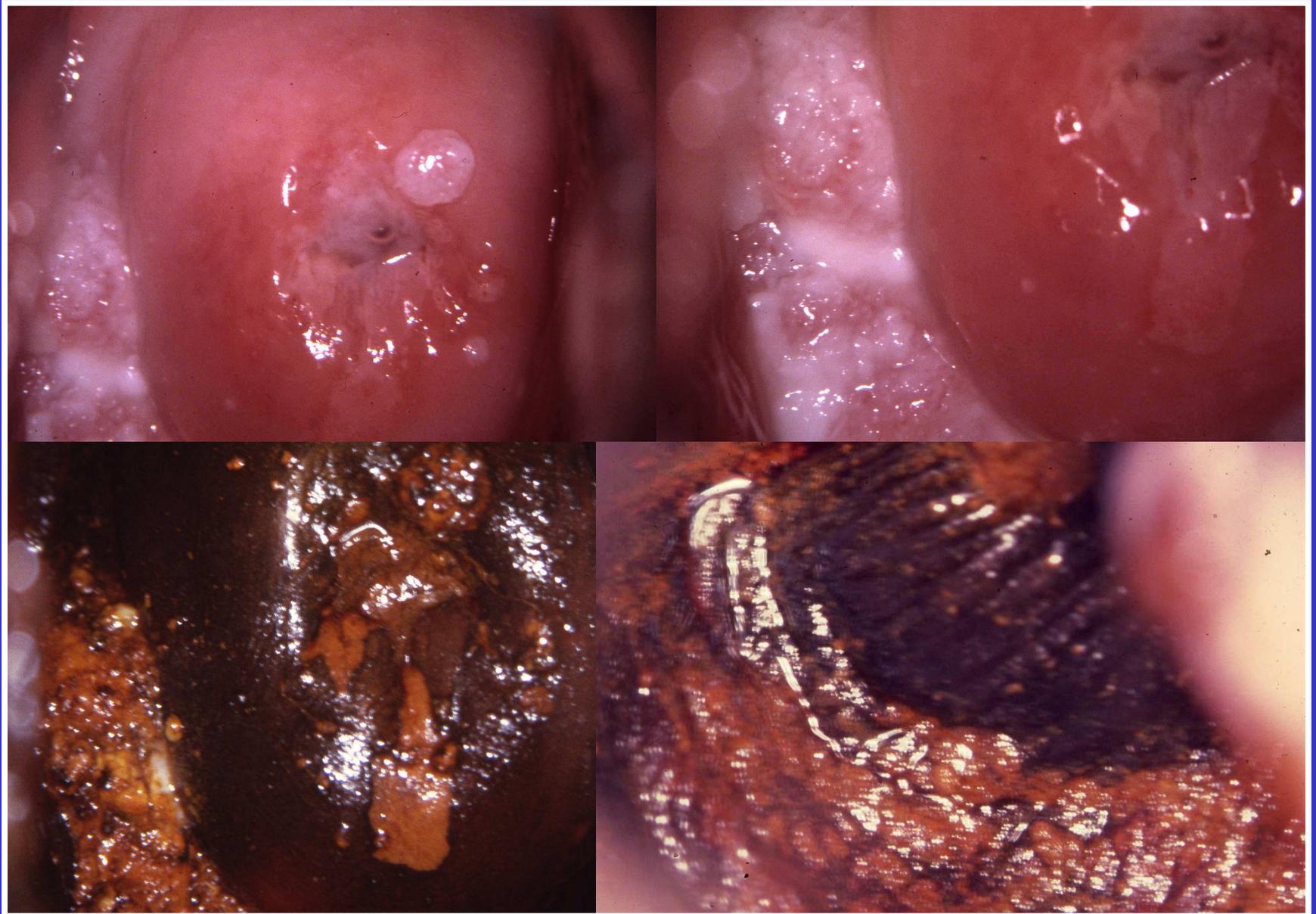




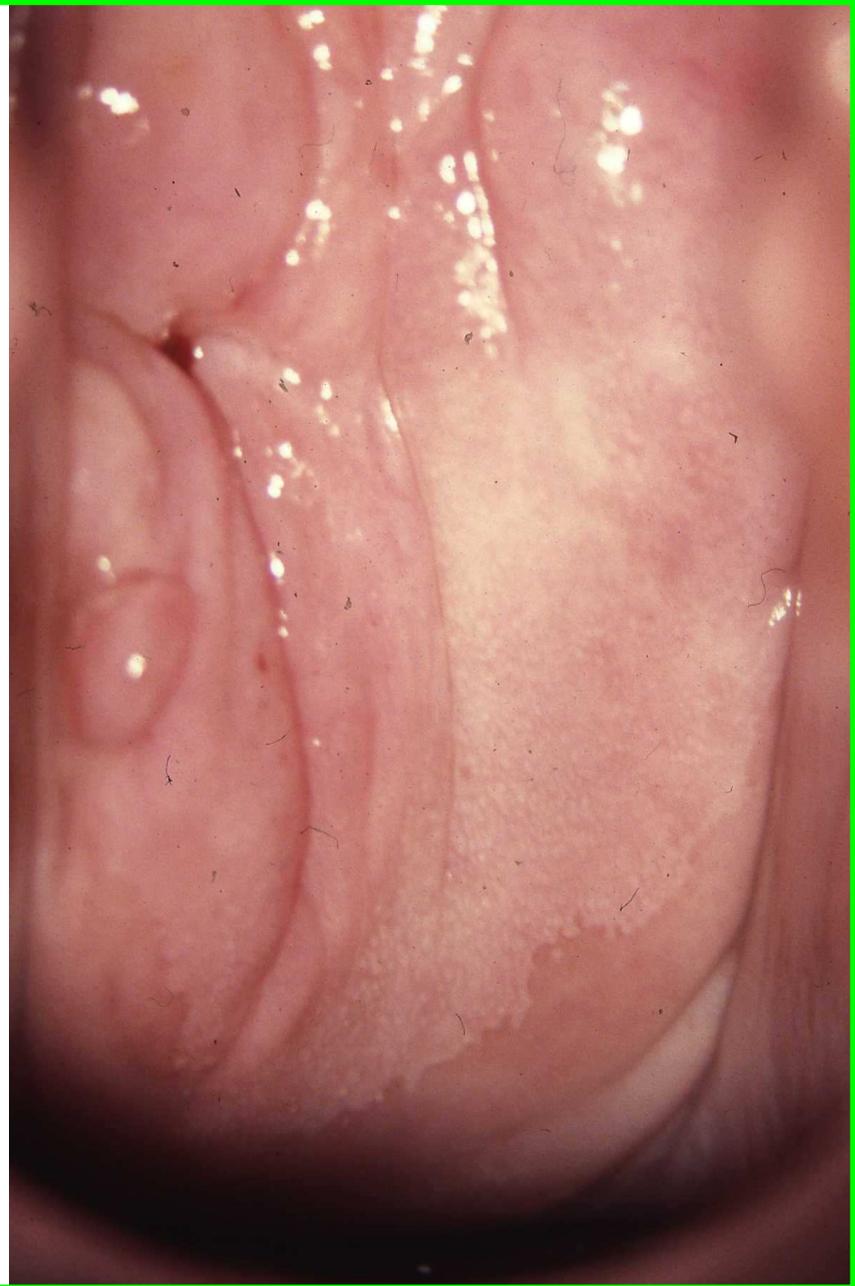


**Condiloma acuminato  
della  
cervice e vagina**

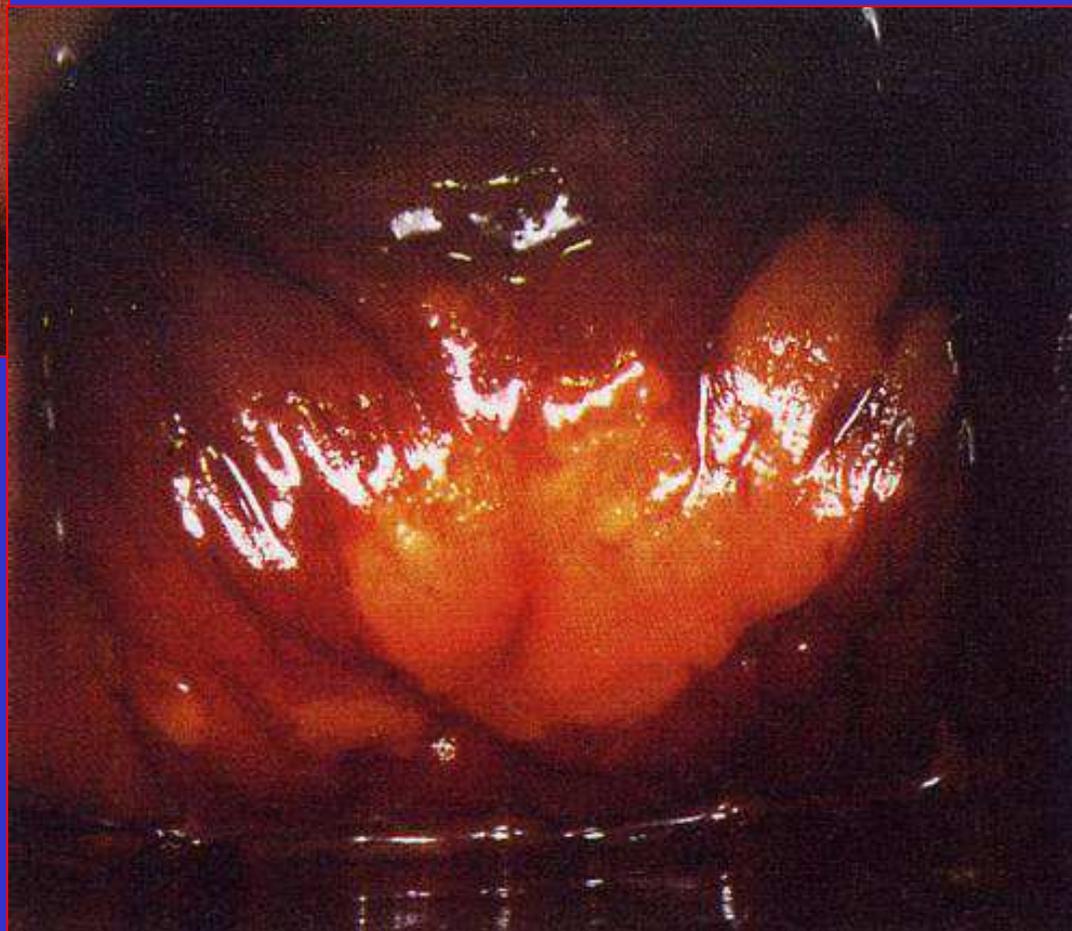




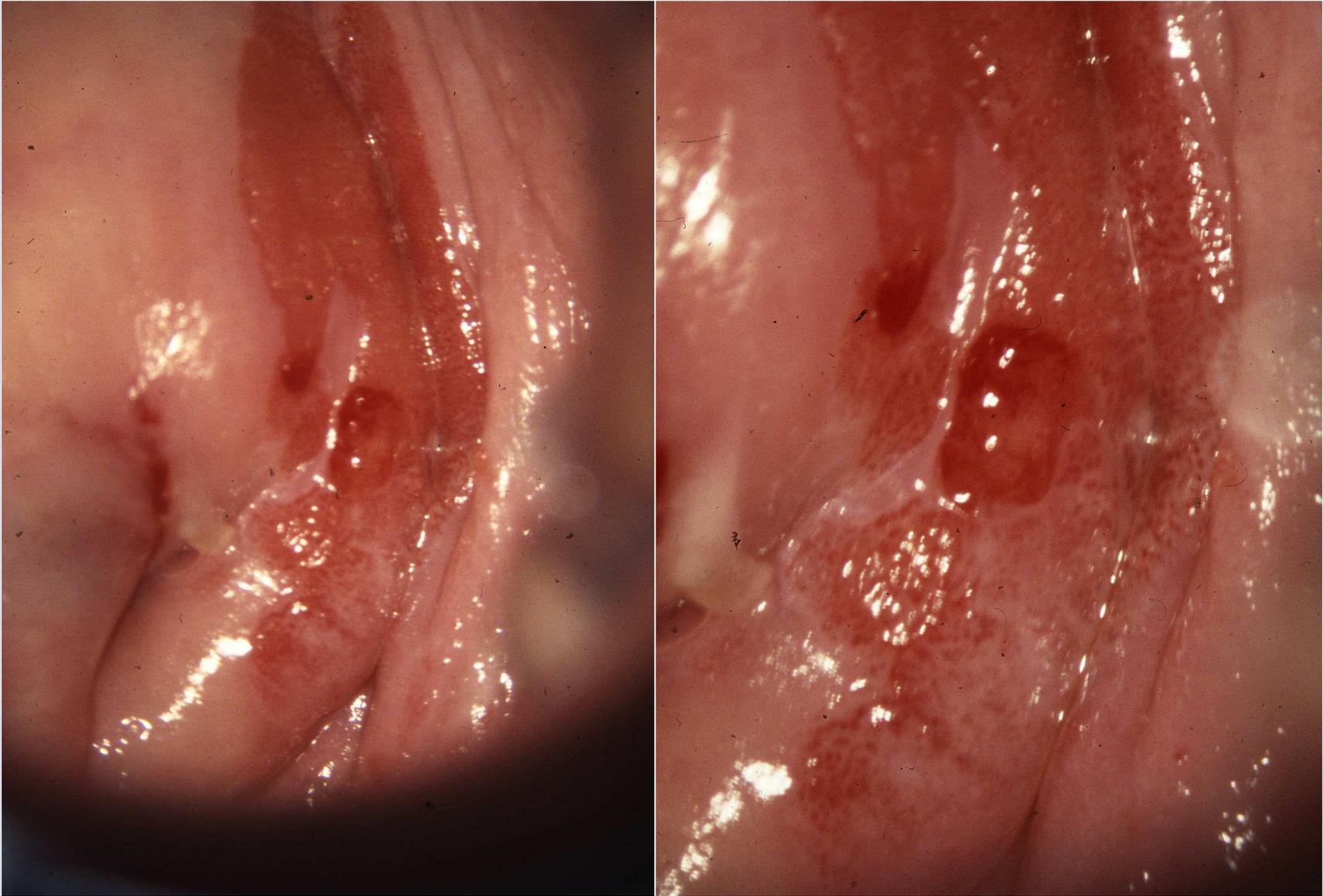
**Condilomatosi piatta  
a punti bianchi della  
cupola vaginale. I  
punti sono uno  
vicino all'altro a  
a formare un'area  
acetobianca e simula  
un mosaico.**



**Infezione da HPV della vagina  
area di puntato reg./irregolare**



# VaIN + HPVi esocervice/vagina



# Condilomatosi Genitali Esterni

## DIAGNOSI



- Anamnesi
- Ispezione
- Vulvoscopia/peniscopia
- Biopsia
- Biologia Molecolare

# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂

## DIAGNOSI

### *Vulvoscopia-Peniscopia*

⇒ Osservazione della vulva e del pene con un colposcopio dopo applicazione di una soluzione acquosa di acido acetico al 5% per 2-3 minuti.

# Condilomatosi Genitali Esterni

## VULVA

### ***Area con peli***

Comprende il Monte di Venere, la faccia esterna delle grandi labbra e la zona perianale, tutte ricoperte da cute con peli, follicoli piliferi, ghiandole sebacee e sudoripare.

### ***Area senza peli***

Comprende la faccia interna delle grandi labbra, le piccole labbra, il frenulo e il prepuzio del clitoride, tutte ricoperte da cute priva di peli e da mucosa.

# Condilomatosi Genitali Esterni

## DIAGNOSI

Aspetto		Sede	Prevalenza
<b>Clinico</b>			
Acuminato	ACP	G,P,A	++
Papillomatoso	ASP	G,P,SBP	++
Papulare	ASP	A	rara
<b>Subclinico</b>			
Maculare	ASP	G,P,SBP	++
Micropapillare	ASP	G	--
Papulare	ASP	GP	rara

# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂

## DIAGNOSI

### *Aspetti Clinici*

- Acuminato
- Papillomatoso
- Papulare

Le lesioni cliniche insorgono più frequentemente sull'area con peli della vulva e sull'asta, prepuzio, solco balano-prepuziale e glande, ostio uretrale del pene.

# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂

## DIAGNOSI

### *Aspetti Clinici*

*Condiloma acuminato*, escrescenza di varie dimensioni, ipercheratosica, con asperità, singola o più frequentemente multipla, insorge sia nella parte cutanea che mucosa dei genitali.

# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂



# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂

## DIAGNOSI

### *Aspetti Clinici*

- *Condiloma papillomatoso*, lesione di colore bianco vitreo o bianco-grigiastro, con superficie rugosa, singola o multipla, più frequentemente insorge nell'area senza peli della vulva e sul glande. Ad ingrandimenti maggiori si evidenziano le caratteristiche delle papille.

# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂



# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂

**La forma papillomatosa può  
mascherare una VIN o PIN  
associata ad HPV**

# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂

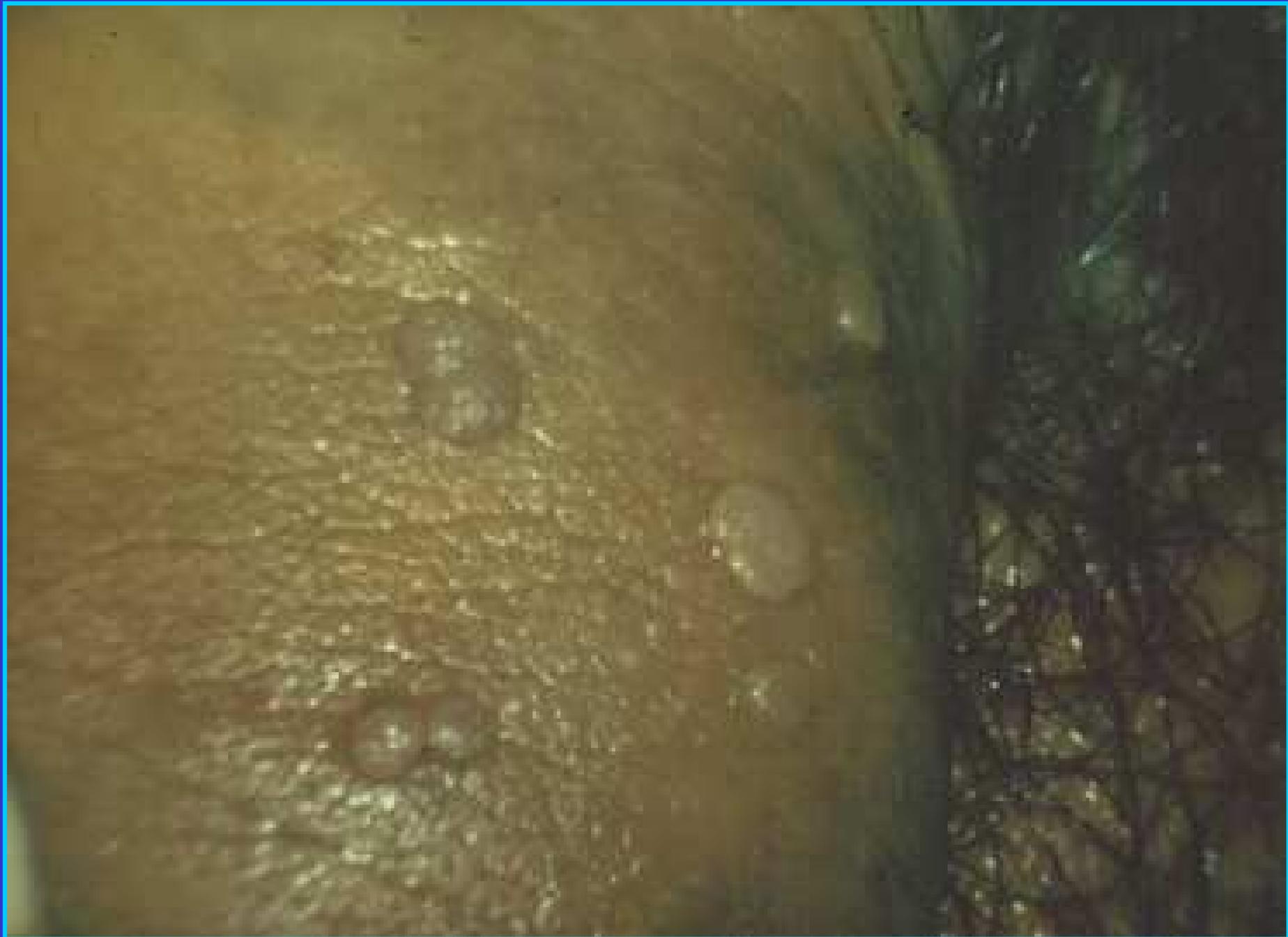
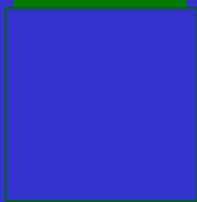


# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂

## DIAGNOSI

### *Aspetti Clinici*

*Condilomatosi papulare*, forma rara, praticamente inesistente a livello vulvare, si presenta con lesioni cupoliformi, solide, visibili ad occhio nudo, singole o multiple. Insorgono di solito sull'asta del pene.



# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂



# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂





# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂

## DIAGNOSI

### *Aspetti Subclinici*

- Maculari
- Micropapillari
- Papulari

Si evidenziano solo con il test all'acido acetico.  
Situato nell'area senza peli della vulva e sul prepuzio, solco balano-prepuziale e glande.

# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂

## DIAGNOSI

### *Aspetti Subclinici*

- La *Condilomatosi maculare* si evidenzia dopo test all'acido acetico come piccole macule bianche a limiti netti, appena rilevate, lisce con tendenza a confluire in placche.

Le sedi preferenziali sono: le piccole labbra vulvari, perineo, periano, il prepuzio, solco balano-prepuziale e glande.

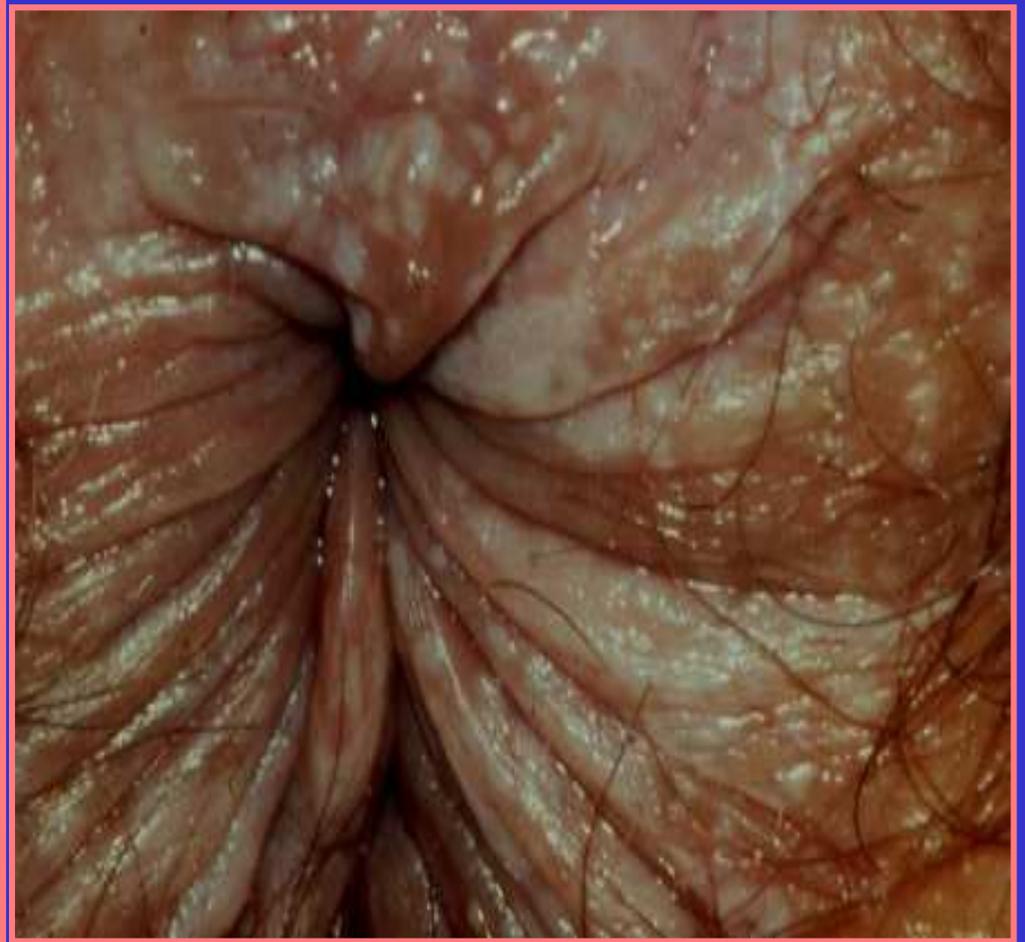
# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂



# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂



# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂



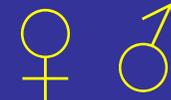
# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂

**La forma maculare può essere  
una VIN o PIN associata ad HPV**

# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂



# Condilomatosi Genitali Esterni

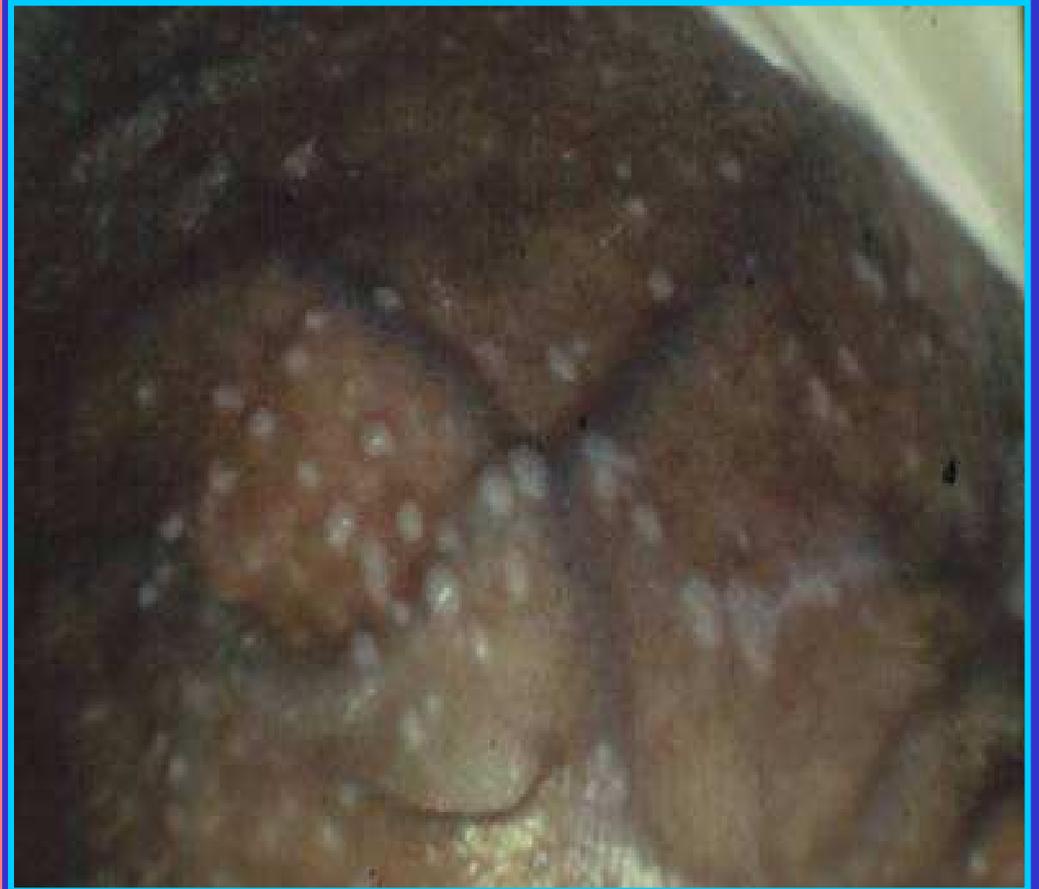


## DIAGNOSI

### *Lesioni subcliniche*

*La condilomatosi papulare* è rara; si evidenzia dopo acido acetico con piccole papule, intensamente acetoreattive, prominenti, cupoliformi, multiple, bilaterali o unilaterali, sull'area senza peli della vulva, sul prepuzio e glande. In alcuni casi le lesioni papulari possono essere visibili senza ingrandimento per la loro intensa acetoreattività.

# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂



# Condilomatosi Genitali Esterni

## DIAGNOSI



### *Le lesioni subcliniche*

La *condilomatosi micropapillare*, è rara, insorge sulla faccia interna delle piccole labbra, vestibolo, in sede periuretrale e sul solco balano-prepurziale. Sono piccole papille, sottili, lisce, traslucide, con asse vascolare ed epitelio acetoreattivo.

# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂



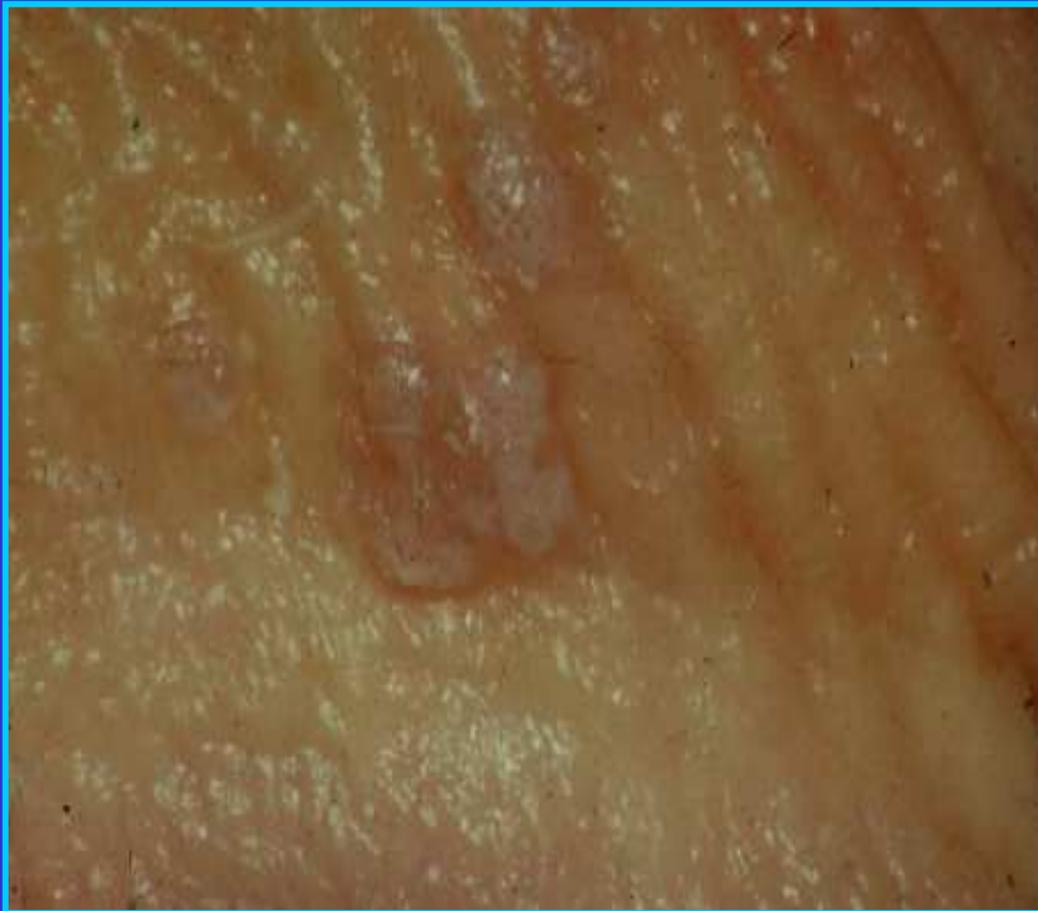
# NEOPLASIA INTRAEPITELIALE+HPVi



# NEOPLASIA INTRAEPITELIALE -HPV



# NEOPLASIA INTRAEPITELIALE DEL PENE



# Condilomatosi Genitali Esterni

## DIAGNOSI



### Vulvoscopia - Peniscopia

Esame con l'uso di un colposcopio, prima e dopo l'applicazione di soluzione acquosa di acido acetico al 5%, della vulva e del pene.

Permette la definizione di

- estensione
  - bordi
  - colore
  - vasi
  - acetoreattività
- della lesione.

# Condilomatosi Genitali Esterni



## DIAGNOSI

### Biopsia mirata

E' praticata in anestesia locale.

L'anestesia locale può essere fatta usando un ago di calibro di 30 goughe con carbocaina al 2%. Poichè l'anestetico causa una spiacevole sensazione di bruciore quando viene iniettato, in relazione al suo pH acido, è opportuno miscelare l'anestetico con bicarbonato di sodio (1 mEq1/ml) in rapporto 1/10. Si ottiene una modificazione del pH che va a 7 e si riduce la sensazione di bruciore e la infiltrazione locale diventa più tollerabile.

*(McKay et al., 1987)*

# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂

## DIAGNOSI E TERAPIA

### MALATTIA DI BUSCHKE-LÖWENSTEIN

#### STORIA

- 1862 Ricard Ph.** Riporta 3 casi di condilomi giganti dei genitali maschili (Traité complet des maladies veneriens)
- 1896 Buschke A.** Definisce la lesione come proliferazione papillomatoso-verrucosa ano-genitale (Sieroscopicher Medizinister Atlas)
- 1925** clinico-istologici della malattia (Über carcinomattuche condylomata acuminata des penis, Klin. Wochenstr)

# Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂

## DIAGNOSI E TERAPIA

### MALATTIA DI BUSCHKE-LÖWENSTEIN

<b>Definizione</b>	Proliferazione papillomatosa-squamosa gigante della regione ano-genitale, ad accrescimento rapido, con aree di necrosi e capace di sovvertire l'aspetto dell'organo.
<b>Frequenza</b>	Rara
<b>Età</b>	18-70 aa (mediana 50aa)
<b>Sede</b>	Pene – vulva - perineo
<b>Eziologia</b>	Papilloma virus umano tipo 6
<b>Diagnosi</b>	Clinica (DD con Ca verrucoso) Istologia (ECV) B.M. (HPV 6,11, altri)
<b>Evoluzione</b>	IN-INV (24%-30% dei casi, Creastman, Davies, Johnson, Schwartz et. al)





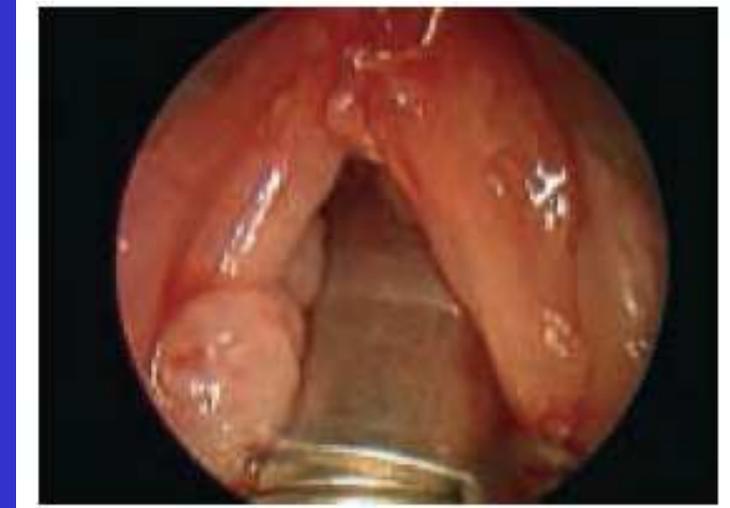
# Papillomatosi laringea

- La Papillomatosi Laringea è una malattia causata da papillomavirus umani di tipo 6 ed 11
- lesioni mucose esofitiche, a morfologia papillare
- può interessare l'intero tratto aero-digestivo: Papillomatosi respiratoria.
- Rischio di trasmissione perinatale: 2.8%

*Watts DH, Am J Obstet Gynecol, 1998*

## Clinica:

- forme blande a risoluzione spontanea
- forme aggressive, diffuse e fortemente ricorrenti (Papillomatosi Respiratoria Ricorrente - **PRR**).
- elevata morbilità, per la possibile ampia diffusione alle vie aeree, per l'andamento fortemente recidivante e per la possibile, seppur rara, trasformazione maligna.
- la più frequente neoplasia laringea del bambino e la seconda causa di disfonia in tale età
- nel 75% dei casi di PRR del bambino la diagnosi è comunque posta entro il quinto anno di vita



# Infezione da Papillomavirus e universo femminile

**ANSIA**

**VIRUS A TRASMISSIONE SESSUALE**

**PAURA**

**SENSO DI COLPA**  
(infezione percepita come "punizione")

**STIGMATIZZAZIONE SOCIALE**  
**VERGOGNA e TIMORE DI TUMORE**

**SOSPETTO VERSO IL PARTNER**

**VIRUS ONCOGENO**

**RIFIUTO**



GRAND

