Infezione genitale da Papillomavirus (HPVi)

quadri colposcopici

B. Stefanon - Milano



Infezione da HPV cervice uterina

Papilloma virus umano: caratteristiche

Famiglia
Core
sequenze ORF
struttura
capside
specie specifici
tessuto specifici
individuati ad oggi

PAPOVa-Viridae(JCV,BKV,SV40) DNA virus,50nm(oncoDNAvirus) **Geni virali(Early-Late-URR)** Doppia elica circolare 8000bp Icosaedrico con envelope Umano, bovino, del coniglio, ecc Cutanei, mucoso-cutanei, mucosi 170 caratterizzati, 200 in attesa di caratterizzazione Basso e Alto Rischio(LR-HR)

2 gruppi

HPV: vecchio virus con nuovi sviluppi

 virus responsabile dei condilomi acuminati (genital warts) ben noto nella letteratura antica Greca e Romana.

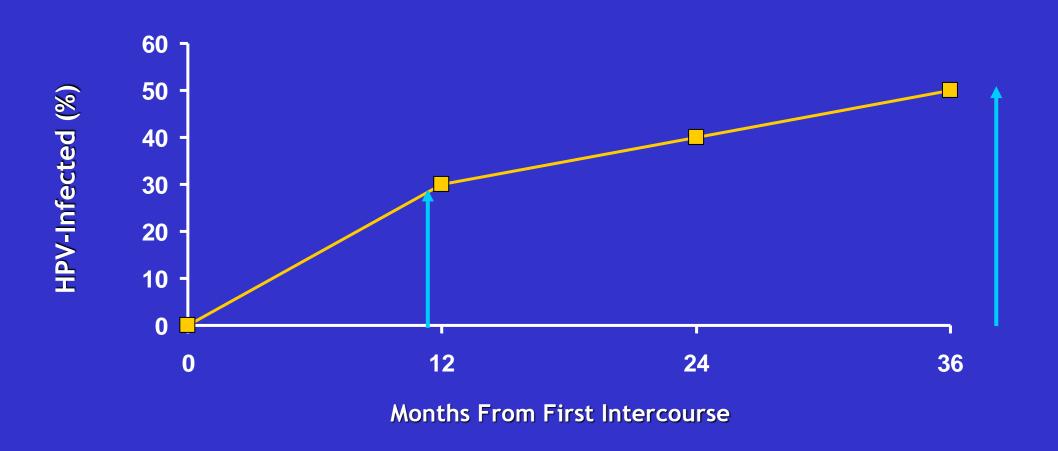
• I condilomi acuminati erano considerati una malattia sessualmente trasmessa,in quanto osservati in soggetti con abitudini sessuali promisque o di tipo omosessuale (Celsus, A.D.)

EPIDEMIOLOGIA ### HPV sulla popolazione generale maschi/ femmine in età fertile in USA

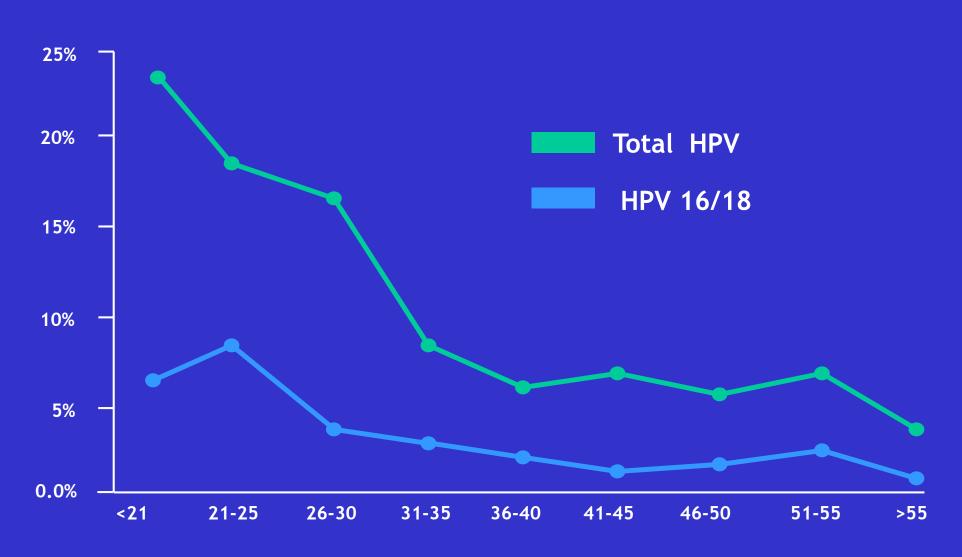
- 1% Florido (13% HIV+)
- 4% Subclinico/IN
- 10% Latente
- 60% hanno ospitato l'HPV (Ab presenti)
- 25% Nessun contatto

Suligoi,3M, gennaio 2000

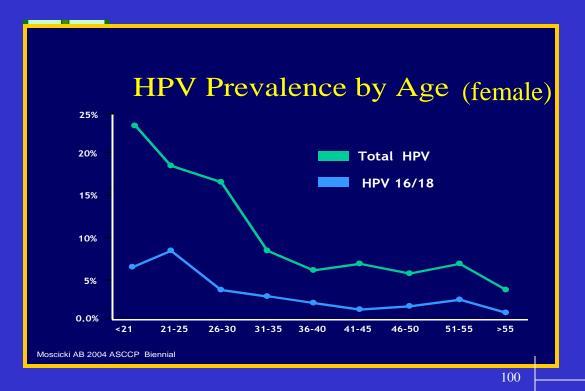
Most women become infected with HPV soon after beginning intercourse



HPV Prevalence by Age



L'INFEZIONE DA HPV NEL MASCHIO

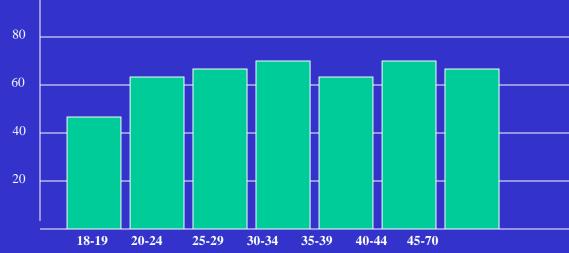


Curva bimodale quella femminile 1° picco fino 25% a 25-30 aa 2° picco fino 8% intorno ai 50 aa.

HPV Prevalence by age (male)

La prevalenza di HPV maschile non è sovrapponibile a quella femminile:

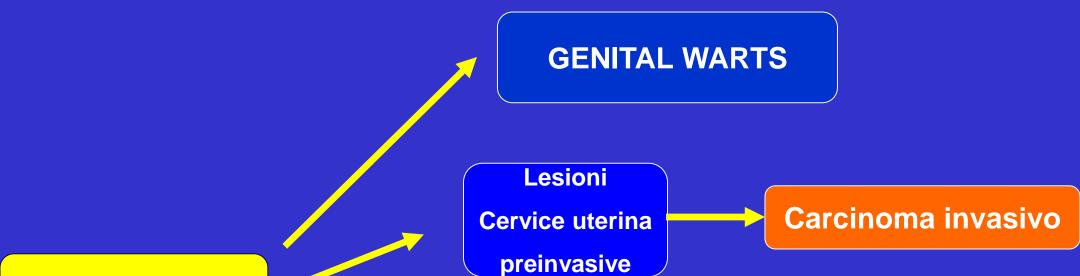
Maschile 50-70%: più alta e senza declino



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

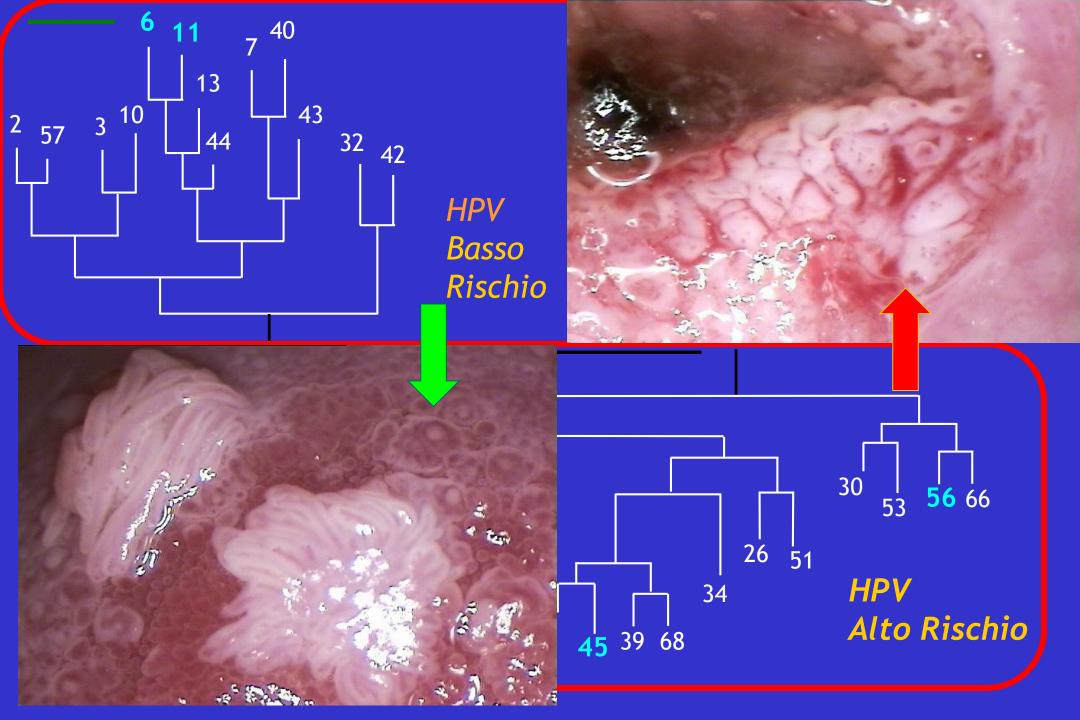
N.Munoz et al.N.Engl.J.Med.vol.348,2003



INFEZIONE HPV

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

Papillomatosi Respiratoria Ricorrente e cancro laringe



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.

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 (?).

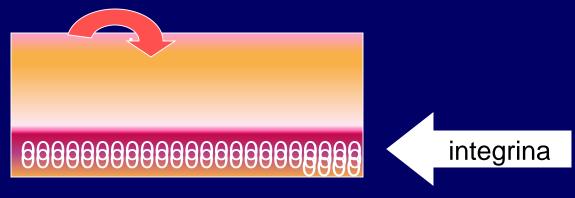
Trasmissione dell'infezione da HPV:

Sessuale (orizzontale), più frequente

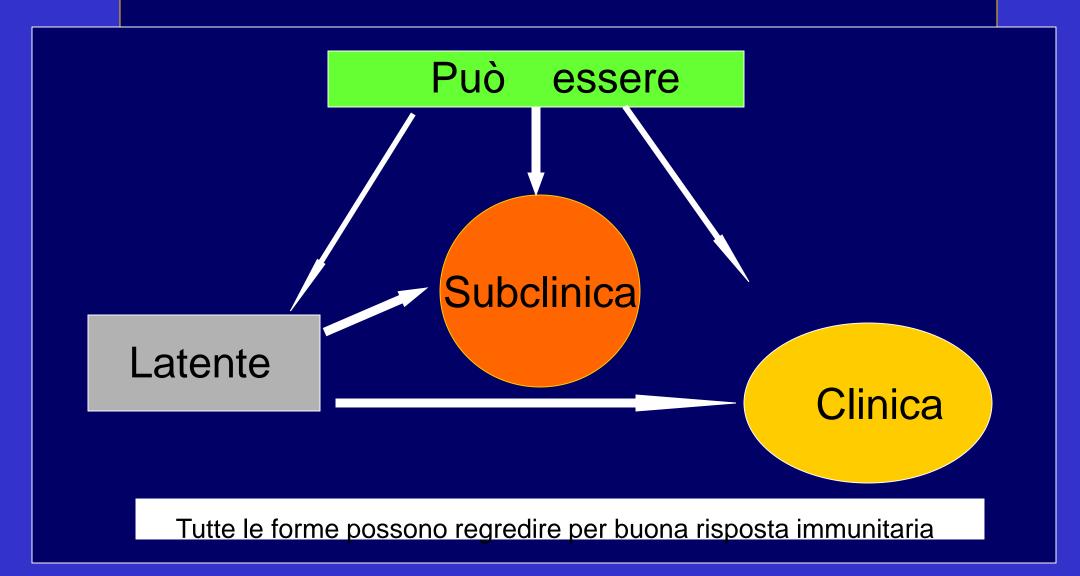
Non Sessuale (fomiti),rara

Materno-Fetale (verticale), intra e postpartum

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.



L'infezione quindi può essere:

senza malattia = latente

clinica o florida

con malattia

subclinica o piatta

Alterazioni Morfologiche da HPV

- Coilocitosi
- Discariosi
- Bi-plurinucleazione
- Iper-paracheratosi

Segni maggiori

Segni minori

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

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

• Il Papilloma virus può infettare in maniera transitoria (evenienza piu 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.

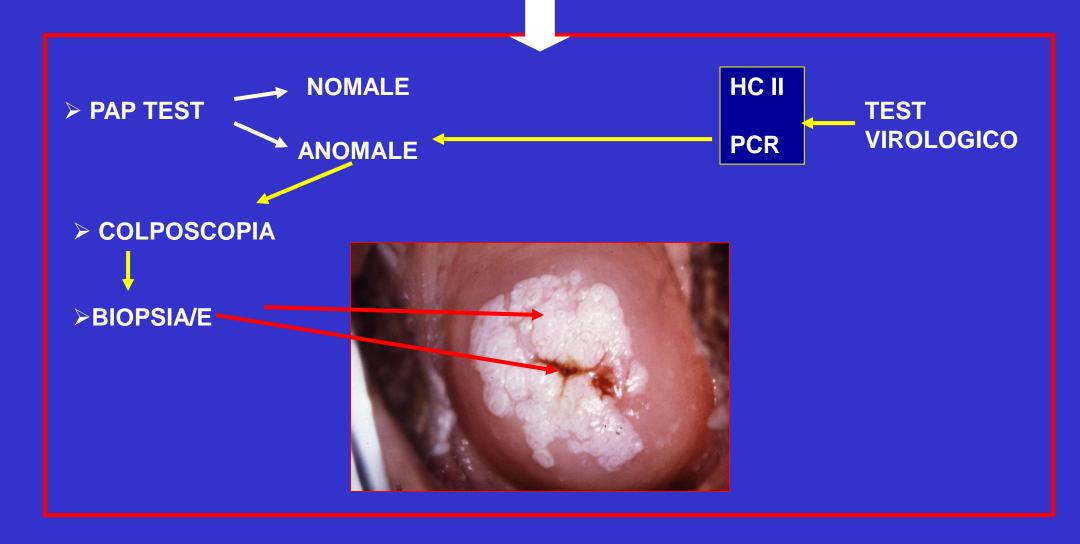
Infezione da HPV cervice uterina

DIAGNOSI

- Biologia Molecolare
- Citologia
- Colposcopia
- Istologia

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

DIAGNOSI



ASPETTI COLPOSCOPICI



Infezione da HPV cervice uterina

Colposcopic Classification of HPVi of the Uterine Cervix

Meisels et al. (1977)	De Palo and Stefanon (1983)	Walker et al. (1983)	Vayrynen et al. (1985)
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	
			20080400

Quadri Colposcopici PIATTA FLORIDA

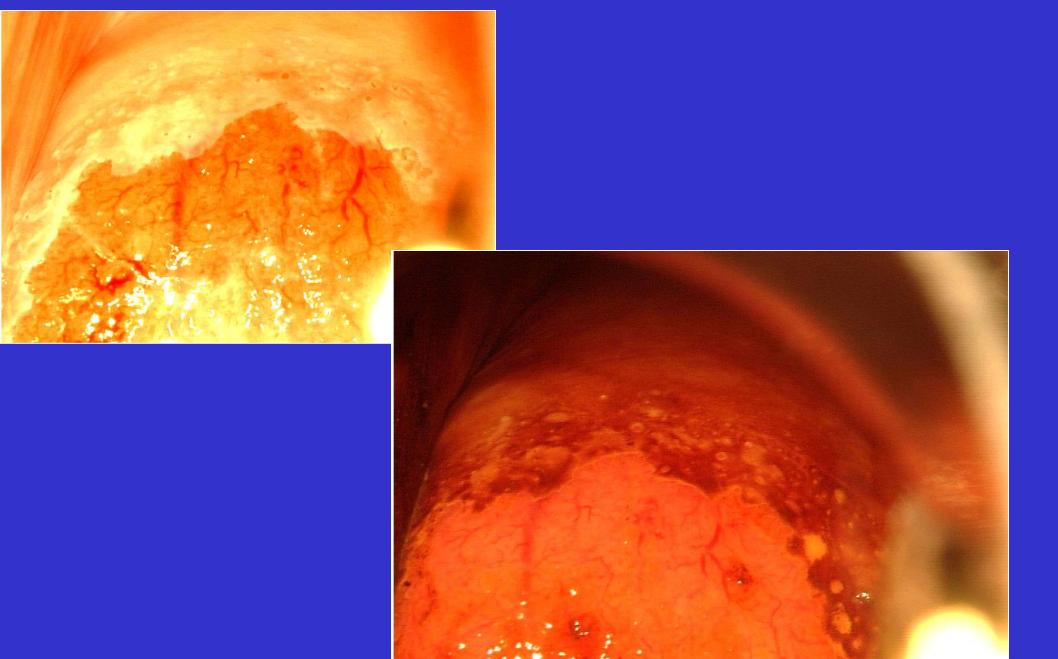
- · Punti bianchi
- Mosaiciforme-Puntato-EBS
- Mista

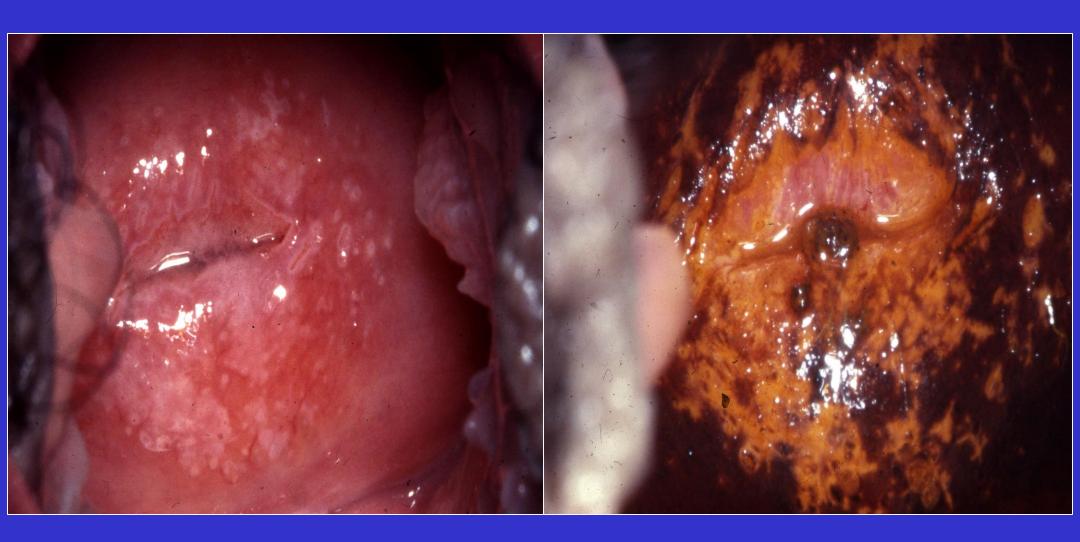
- Florida acuminata
- Papillare
- Papillomatosa
- · Cheratosiforme

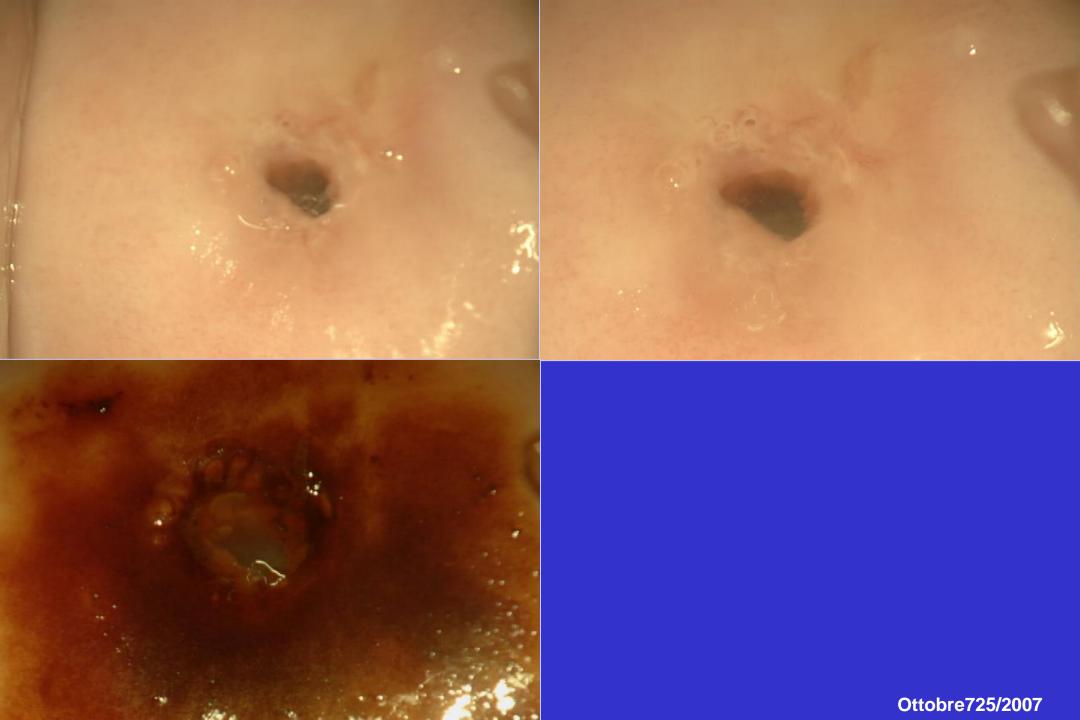


Sede: dentro e fuori NTZ-ANTZ

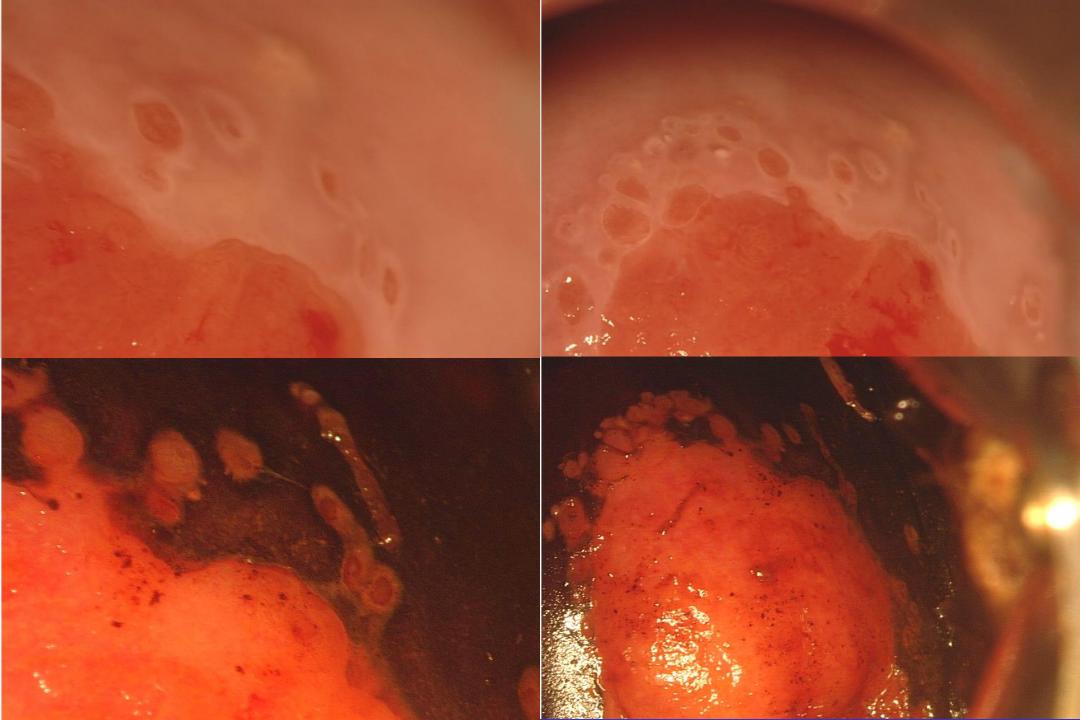
Punti bianchi



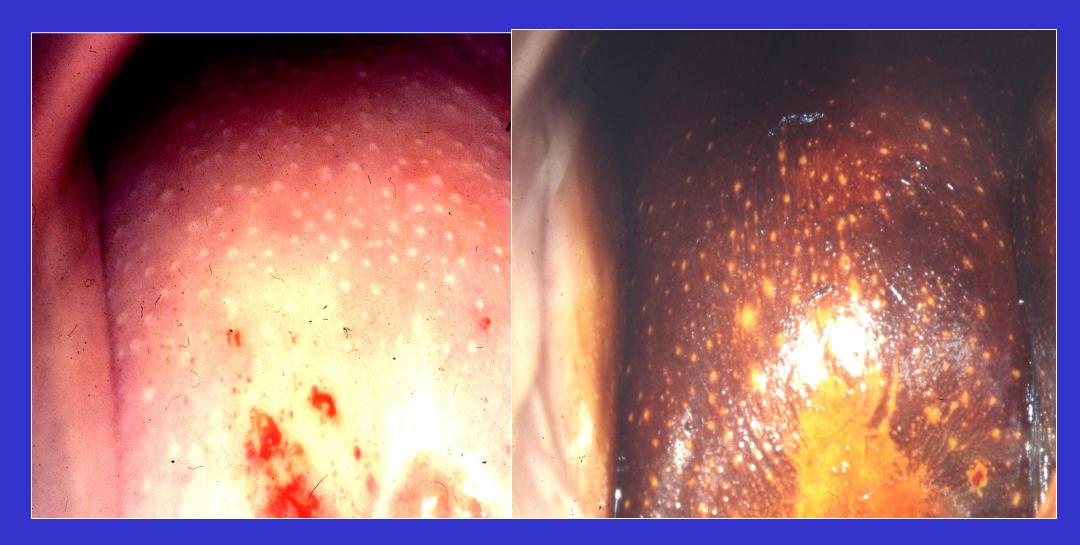






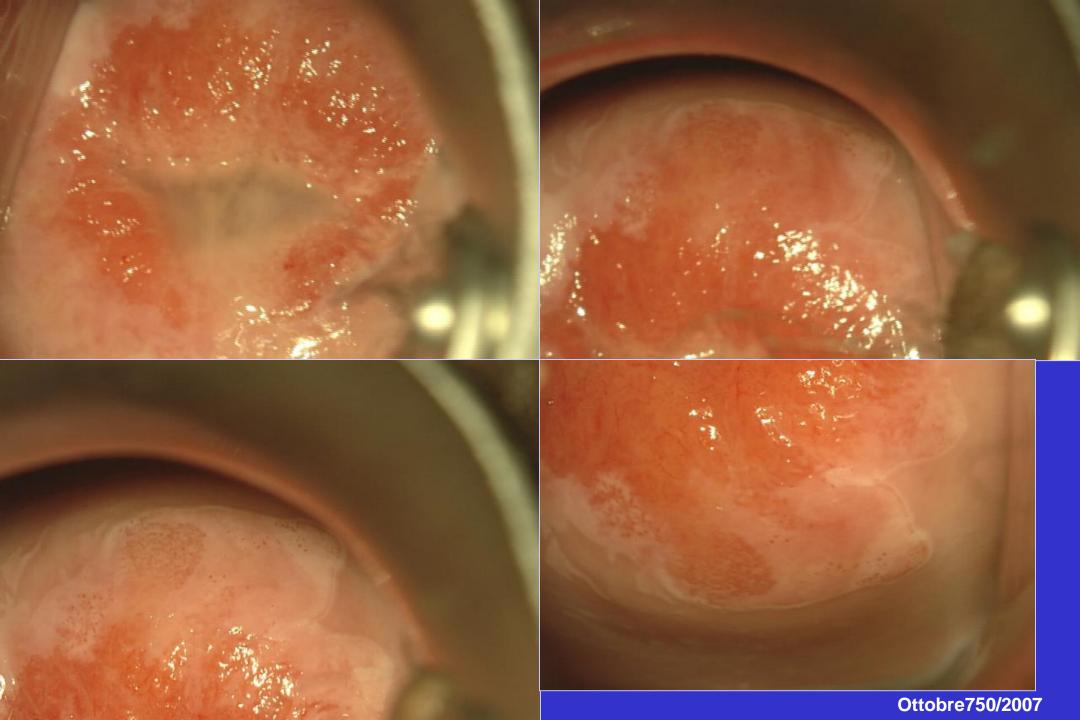


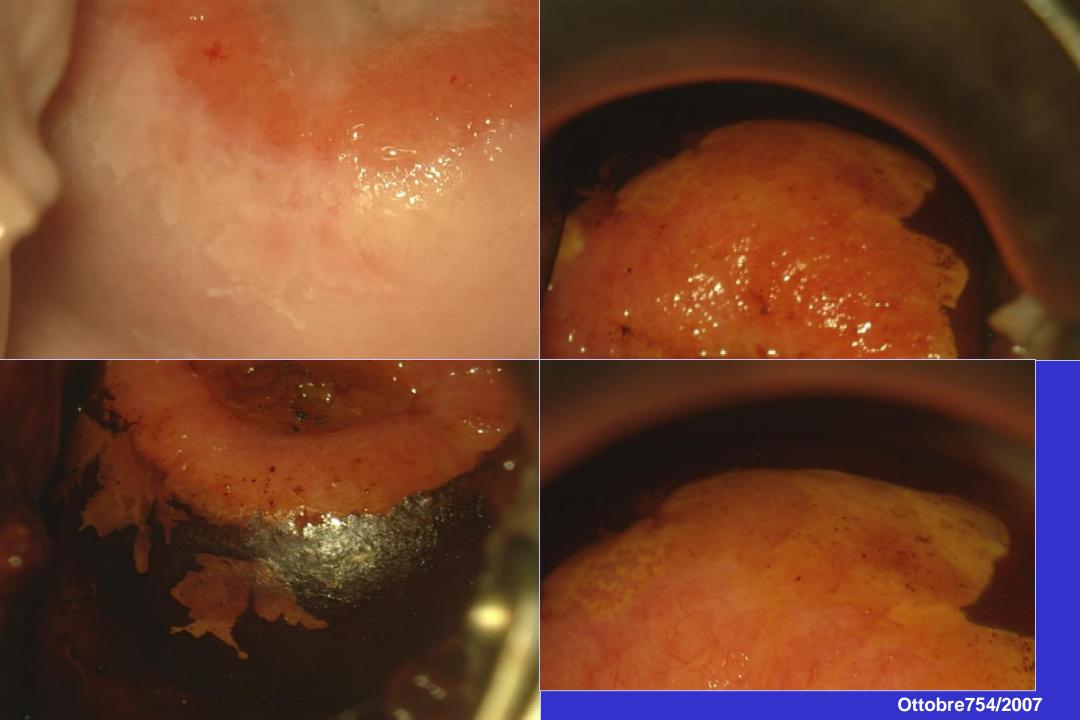






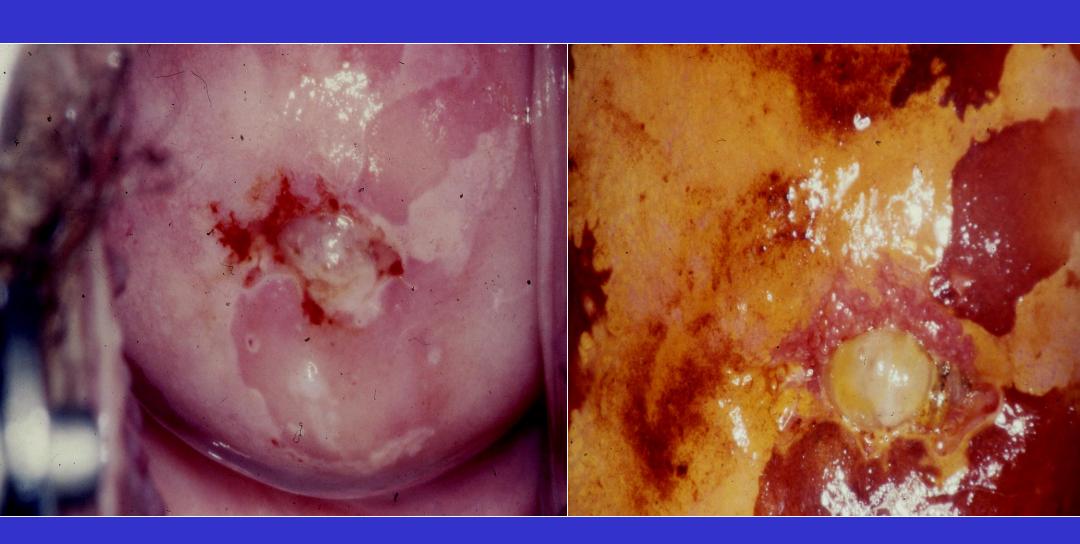


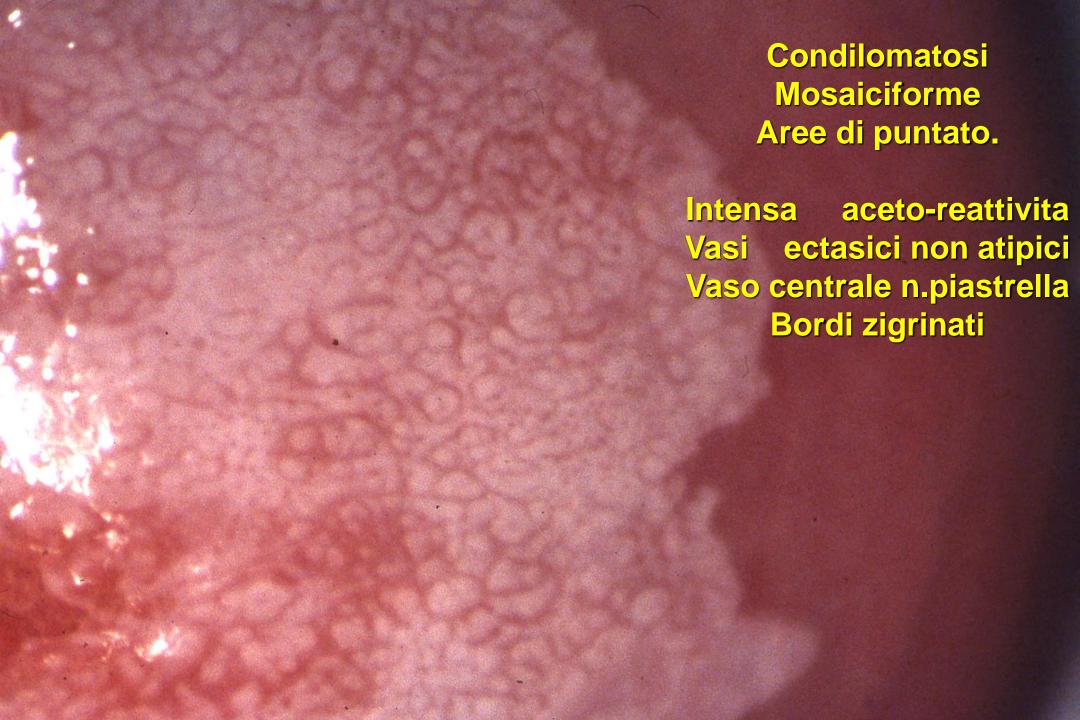


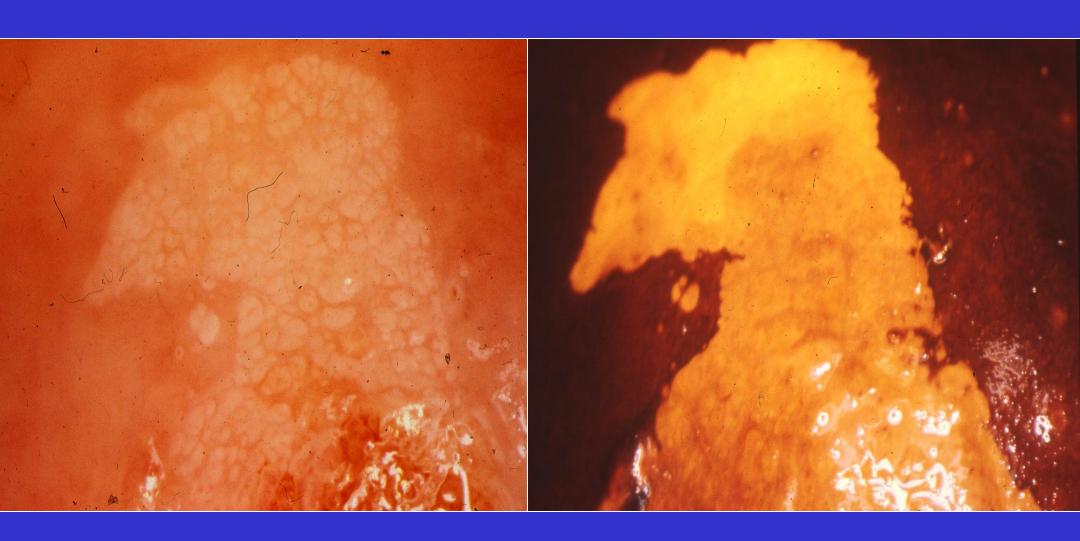


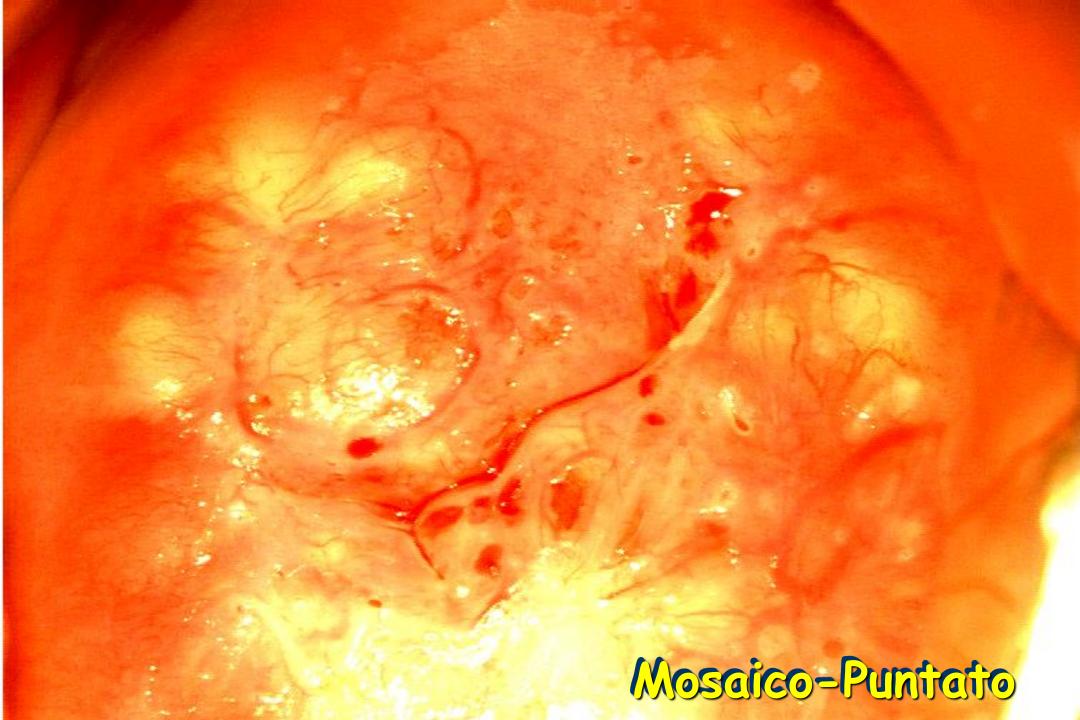




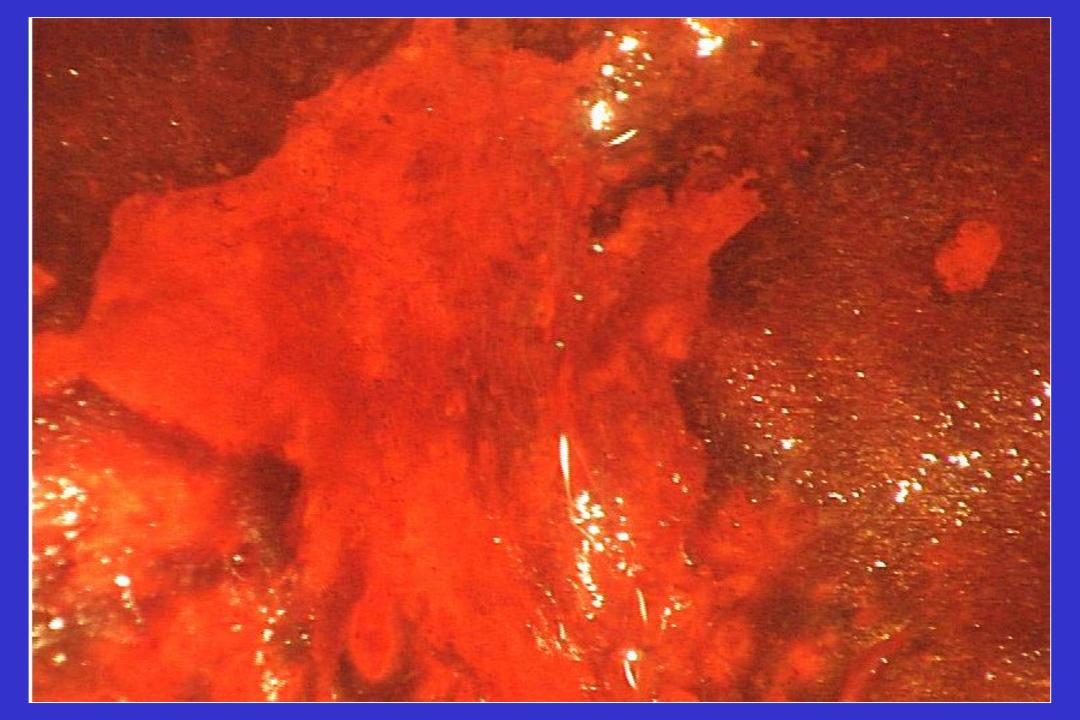


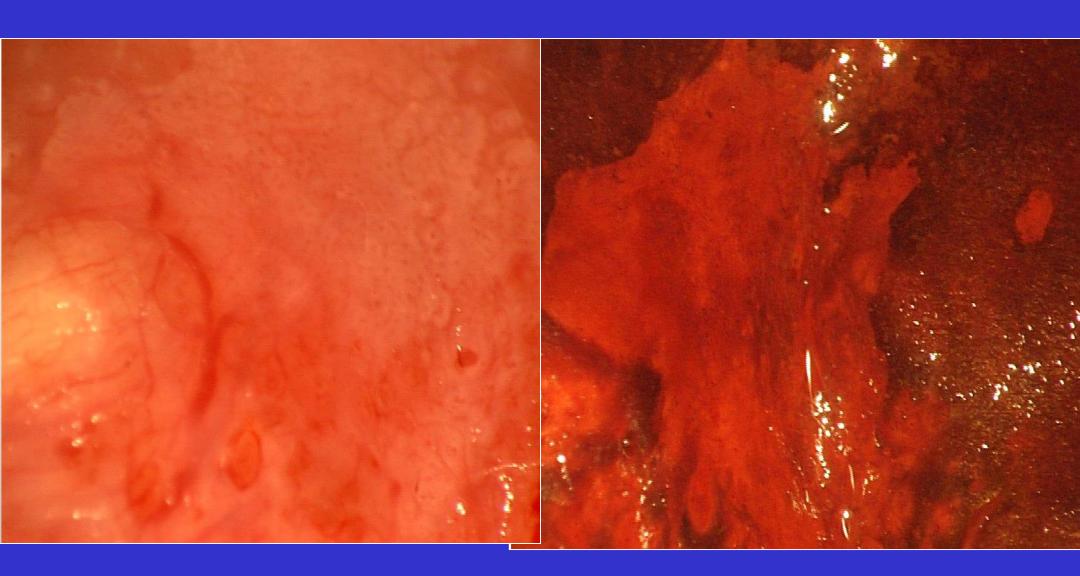


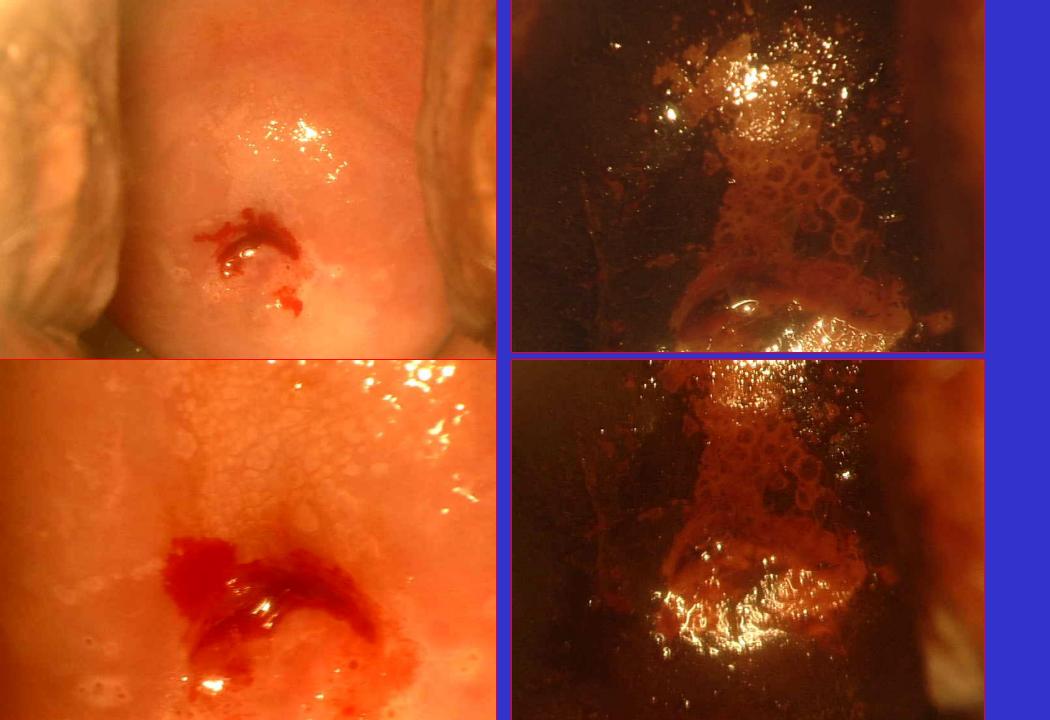


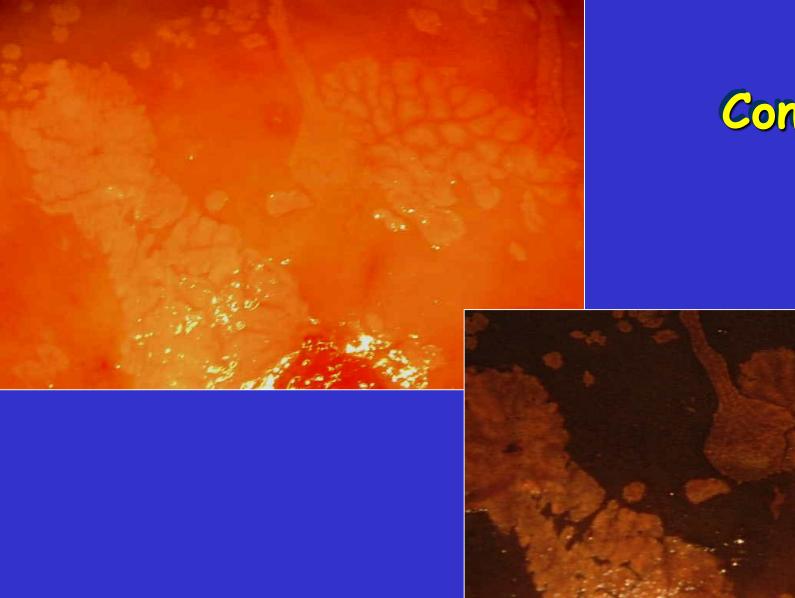






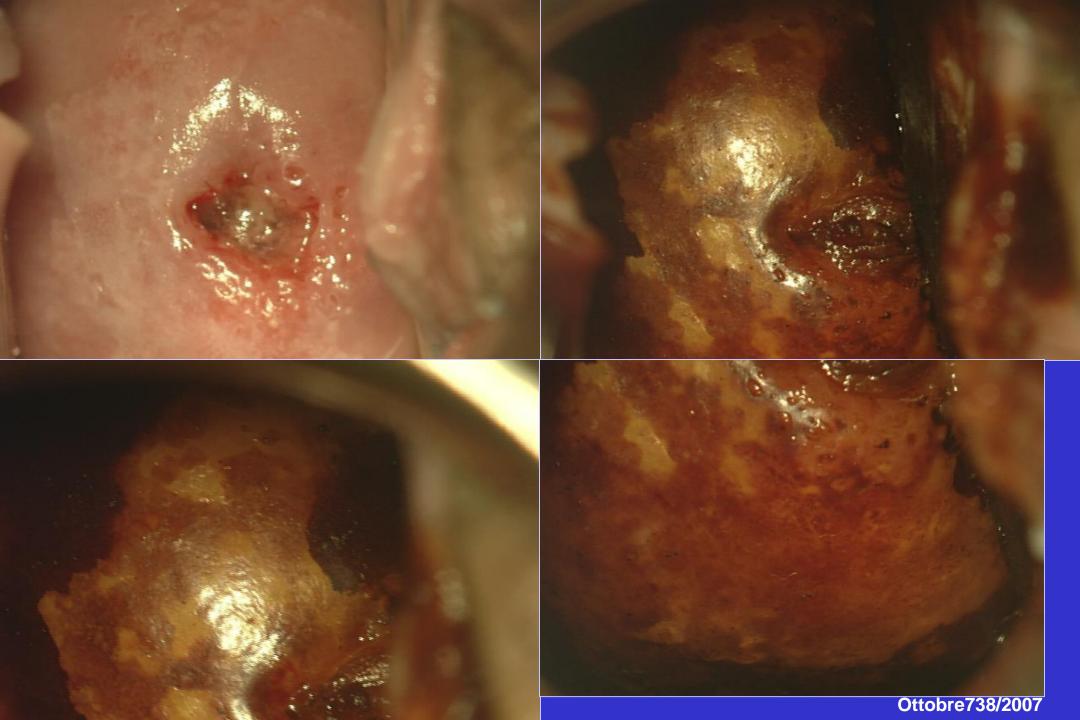


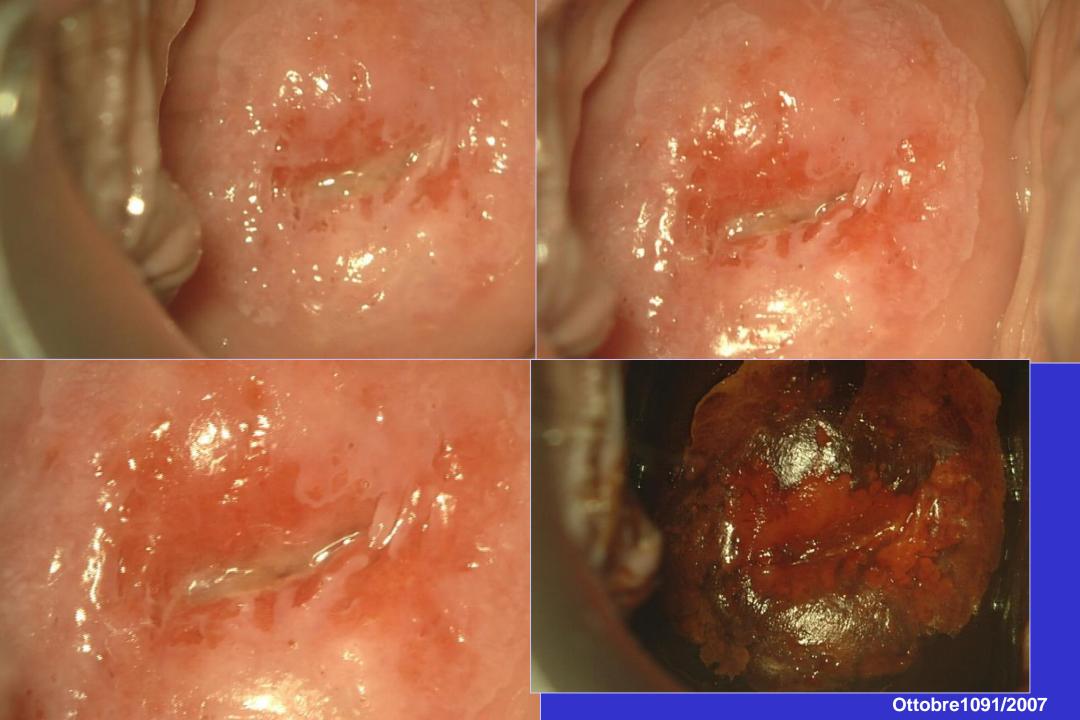


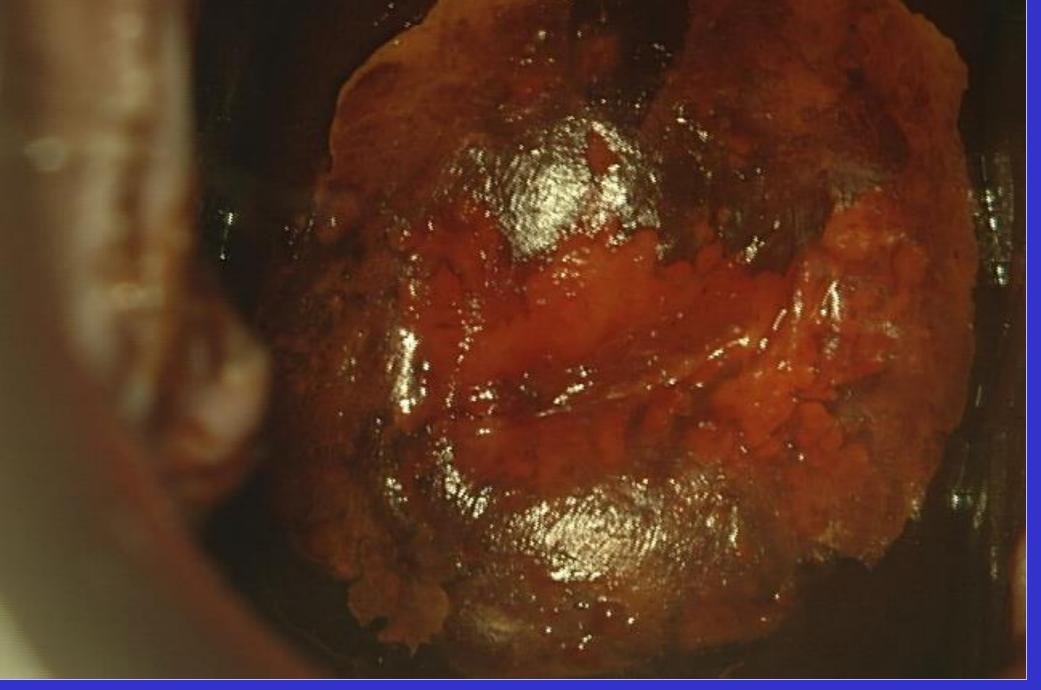


Condilomatosi mista





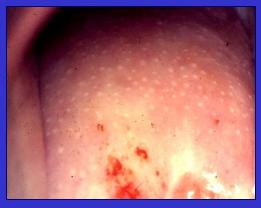




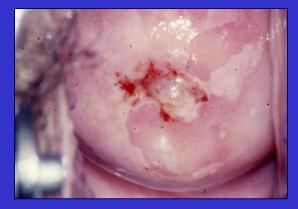


















Infezione da HPV cervice uterina

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 la ANTZ)

Vasi: ectasici non atipici

Acetoreattività: intensa, non immediata

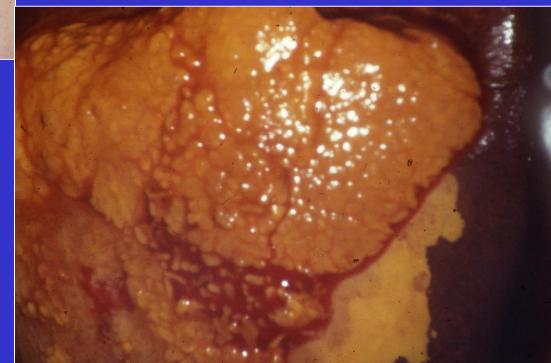
Test di Lugol: iodopositività o iodoscreziatura

Florida







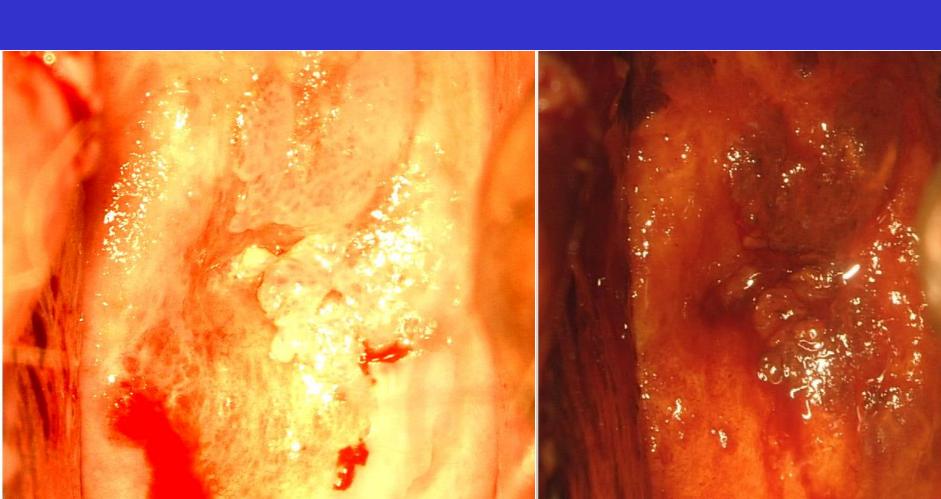


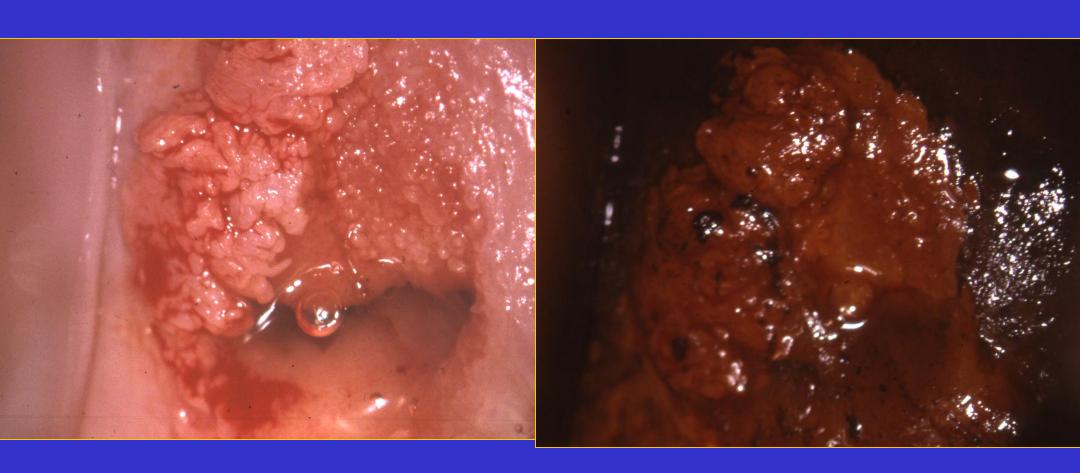






Papillare









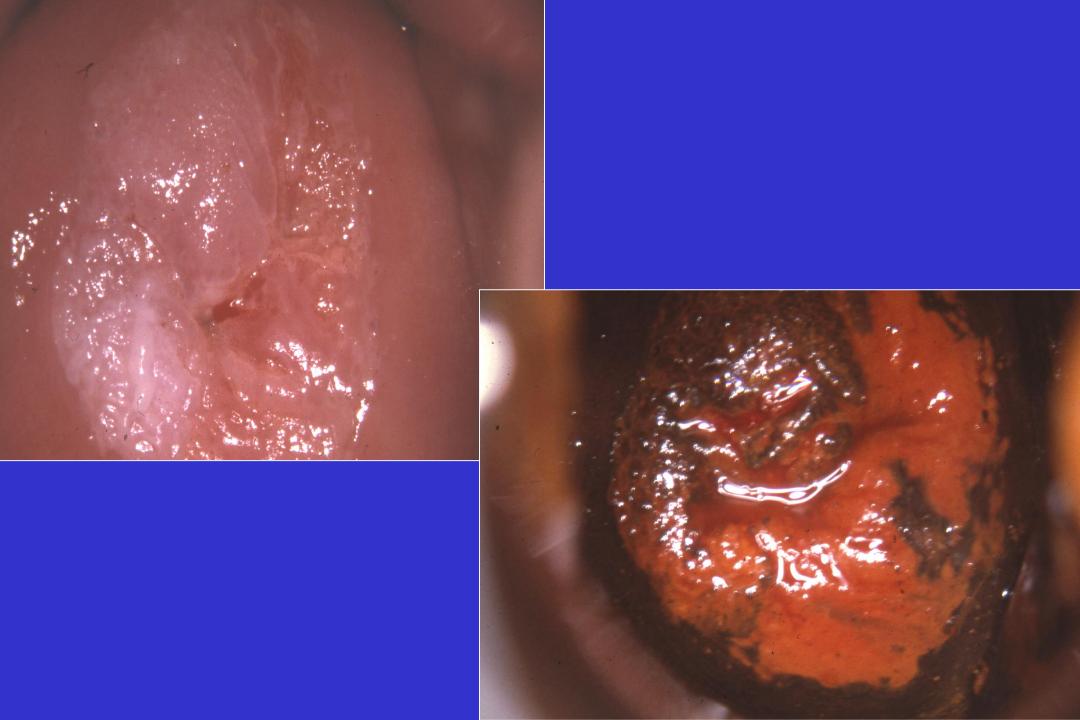


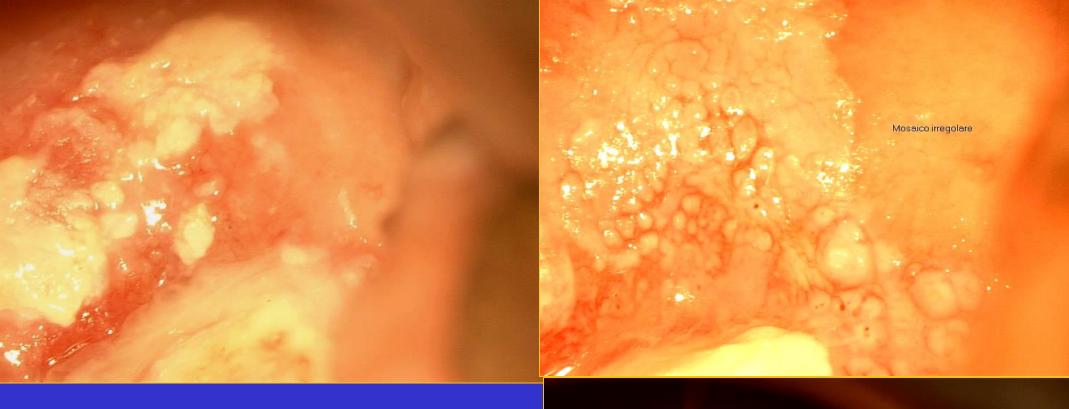
Cheratosiforme





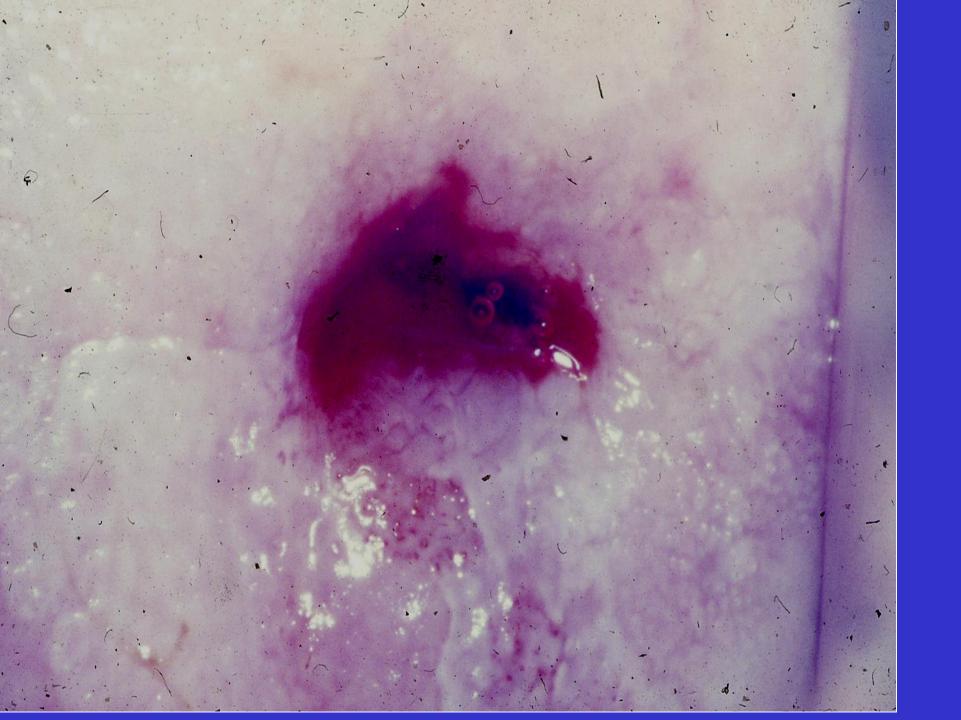








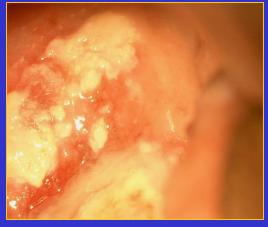








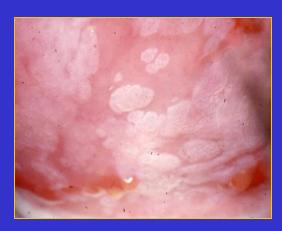
















Infezione da HPV cervice uterina

CONDILOMATOSI FLORIDA

(visibile ad occhio nudo)

Sede: dentro e fuori la ZT

Estensione: multicentricità, lesioni satelliti

Aspetto:condiloma acuminato,papillare,papil-

Iomatosa, cheratosiforme

Vasi: ectasici non atipici

Aceto-reattività: intensa

Test di Lugol: iodopositività o iodoscreziatura

CONDILOMATOSI DELLA CERVICE UTERINA

Elementi caratteristici per la diagnosi colposcopica:

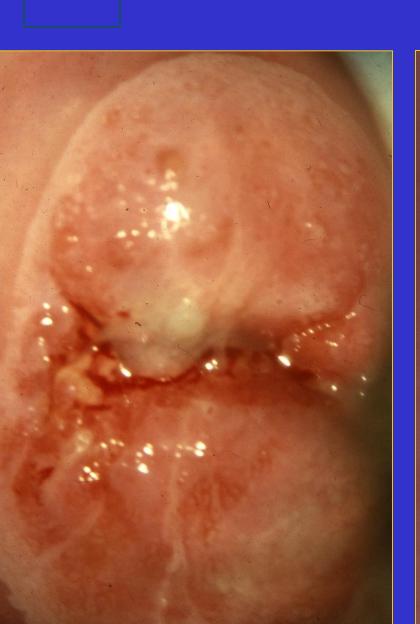
- Intensa acetoreattività, bianco vitreo, ghiaccio
- Comparsa tardiva della stessa
- Multicentricità delle lesioni
- Bordi rilevati a carta geografica o zigrinati
- Lesioni satelliti
- Vasi ectasici ,ma non atipici
- Vaso nella piastrella del mosaico
- lodopositività,iodoscreziatura

Infezione da HPV cervice uterina

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

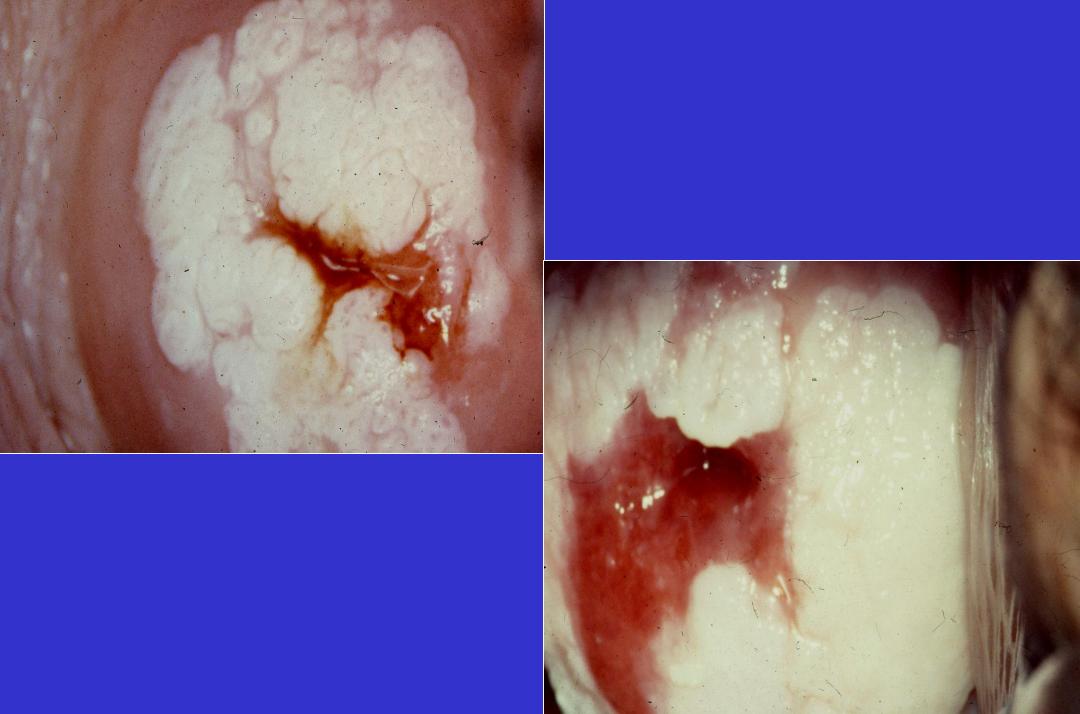
Morfologicamente la lesione può essere:

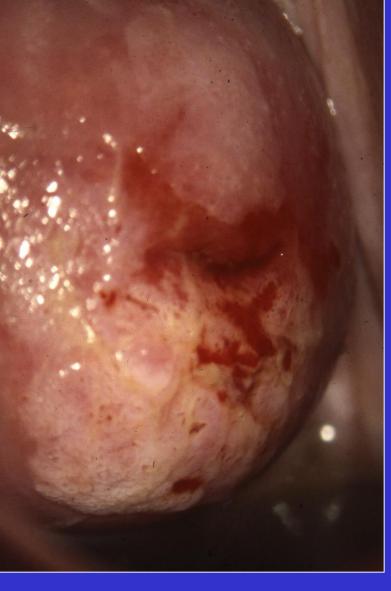


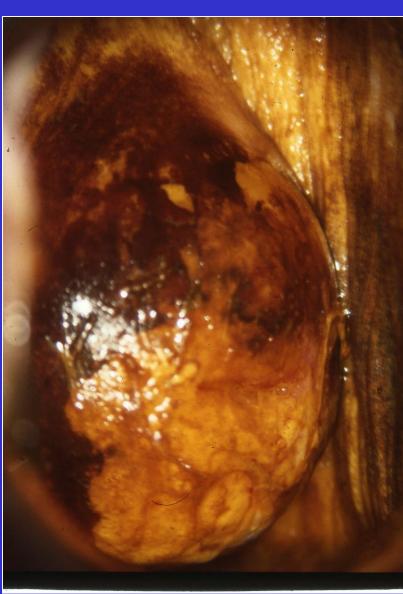


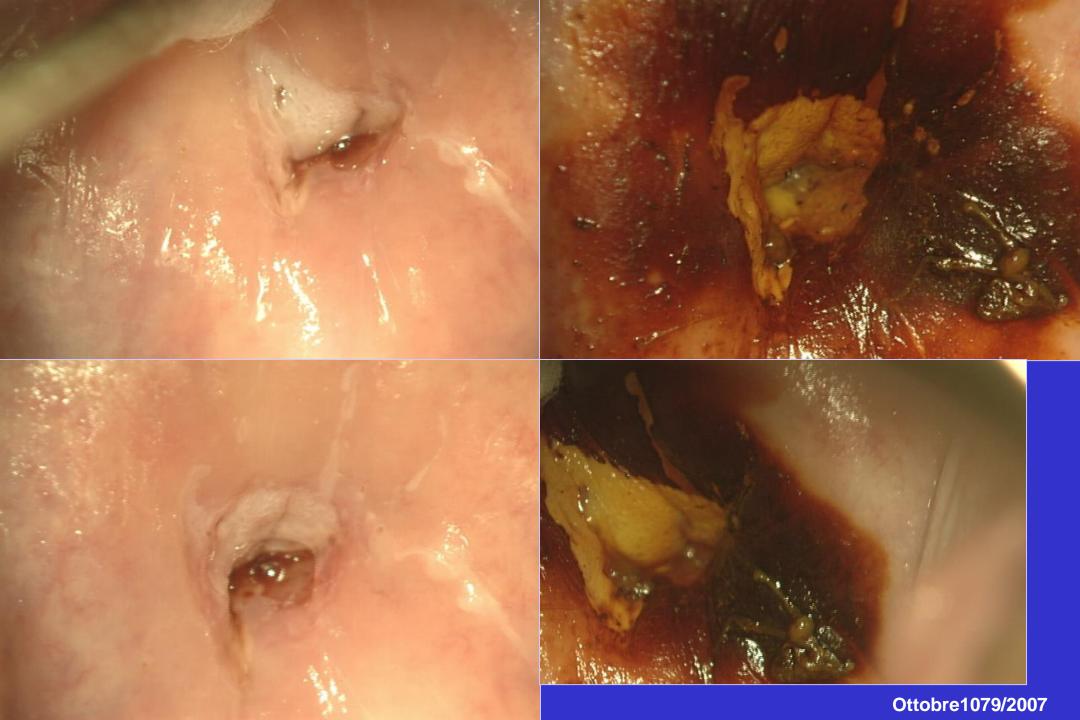














Infezione da HPV della vagina

Piatta: punti bianchi

Florida: acuminata

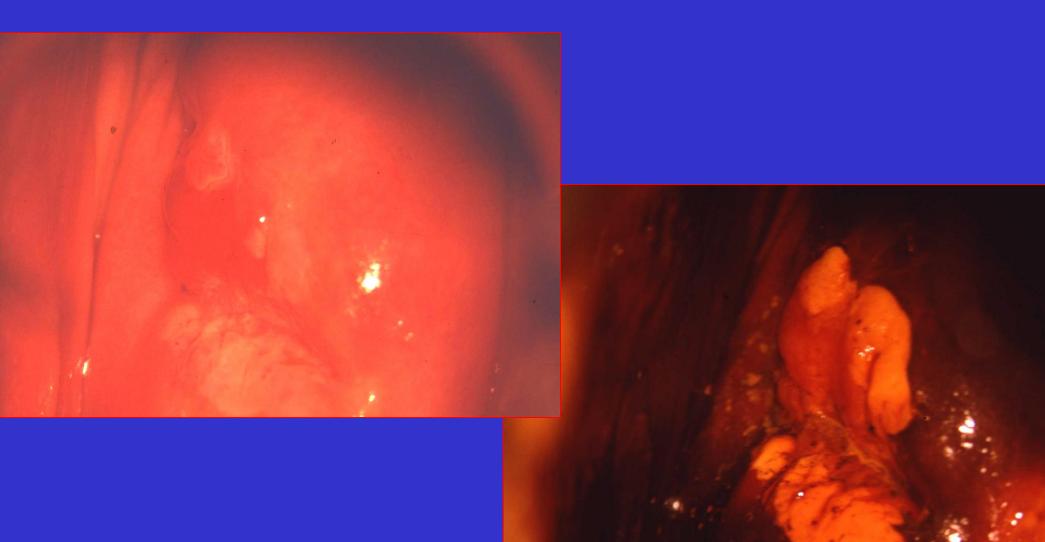
cheratosiforme

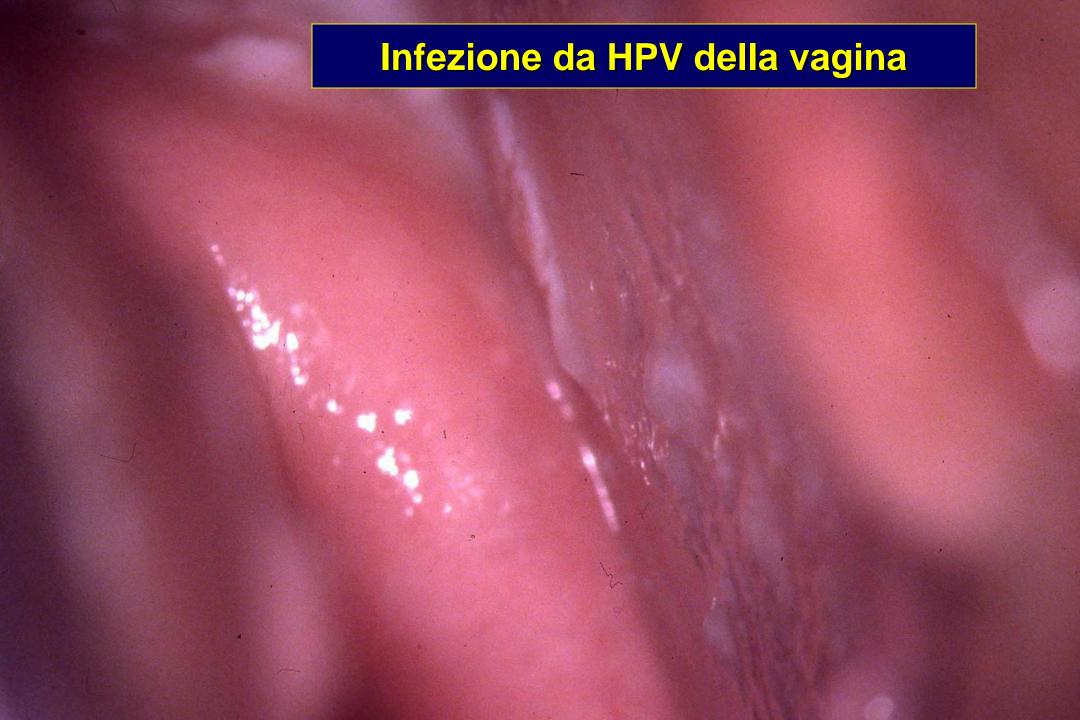
Associata a ValN

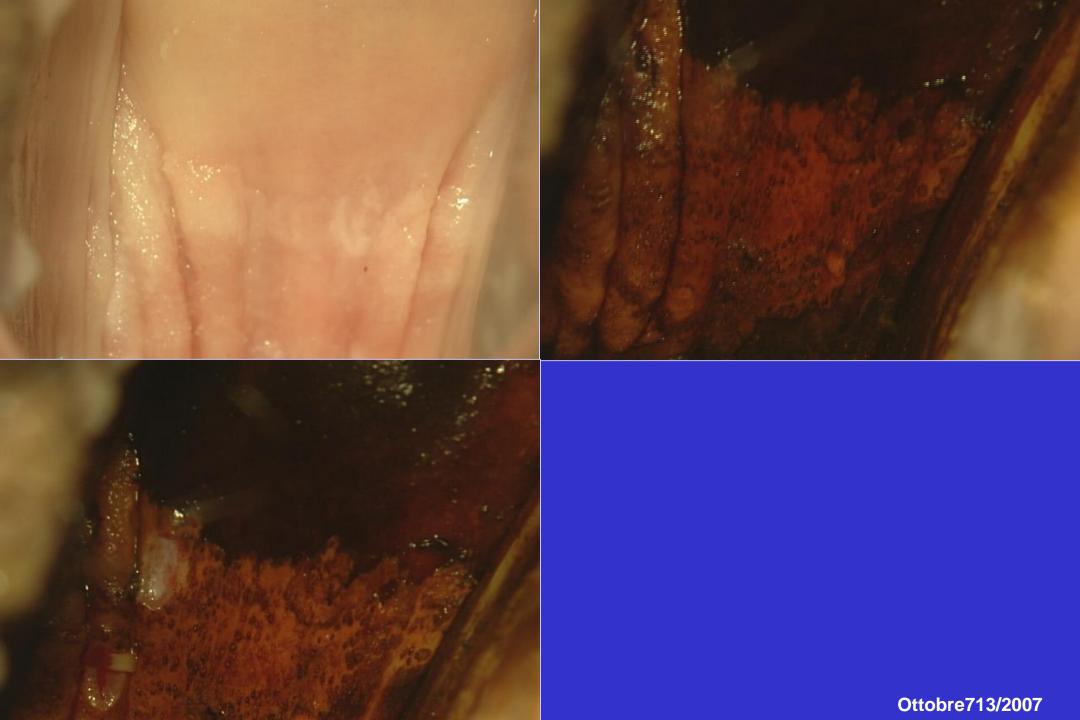
Infezione da HPV della vagina

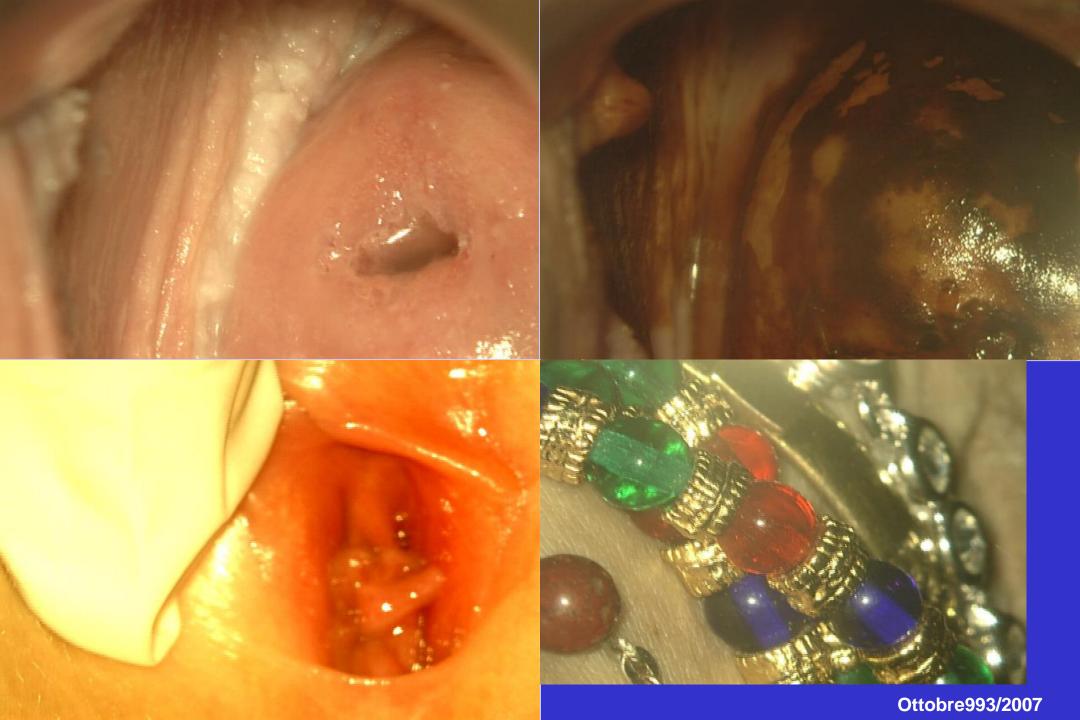
- la vagina è meno recettiva alla HPVi
- lesioni isolate da HPV sono poco frequenti
- spesso associate a lesioni della vulva e cervice

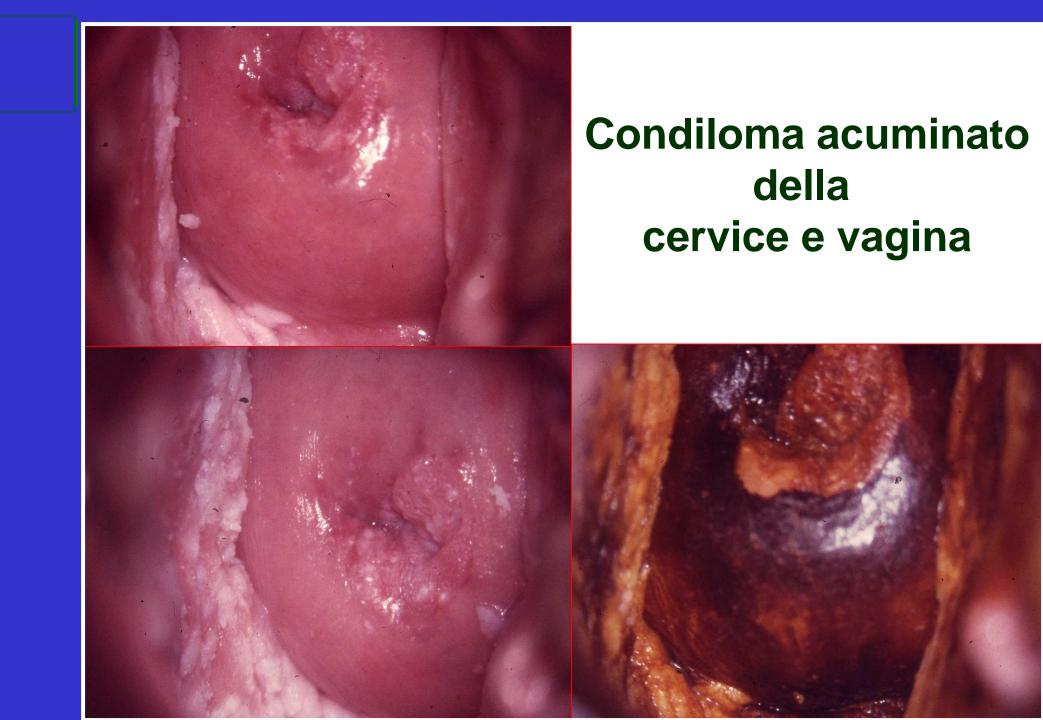
Infezione da HPV della vagina













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



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

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.

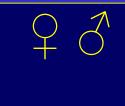
Condilomatosi Genitali Esterni VULVA

Area con peli

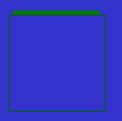
Comprende il Monte di Venere, la faccia esterna delle grandi labbra e la zona perianale, tutte ricoperte da cute con peli, follicoli piliferi, ghiandole sebacee e sudoripare.

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.



Aspetto		Sede	Prevalenza
Clinico	9	3	
Acuminato	ACP	G,P,A	++
Papillomatoso	ASP	G,P,SBP	++
Papulare	ASP	A	rara
Subclinico			
Maculare	ASP	G,P,SBP	++
Micropapillare	ASP	G	-+
Papulare	ASP	GP	rara



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.

Aspetti Clinici

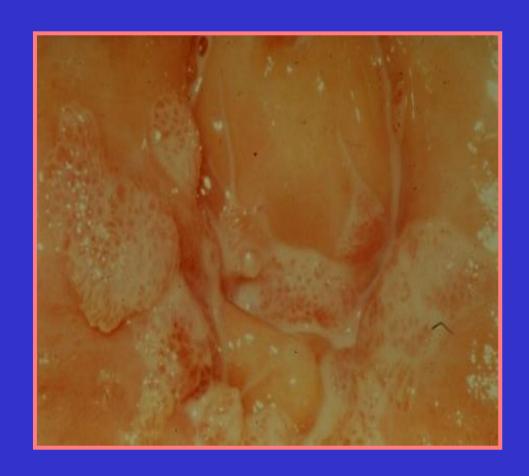
Condiloma acuminato, escrescenza di varie dimensioni, ipercheratosica, con asperità, singola o più frequentemente multipla, insorge sia nella parte cutanea che mucosa dei genitali.





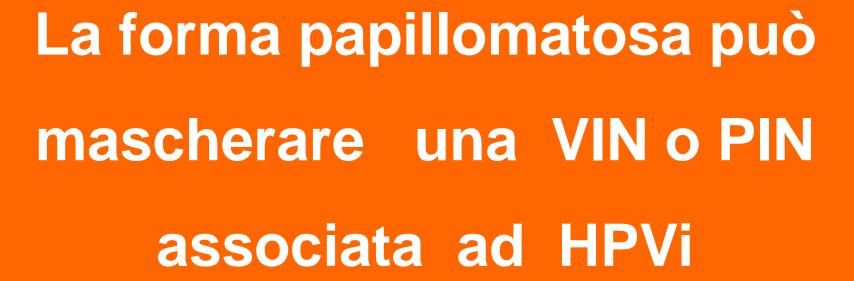
Aspetti Clinici

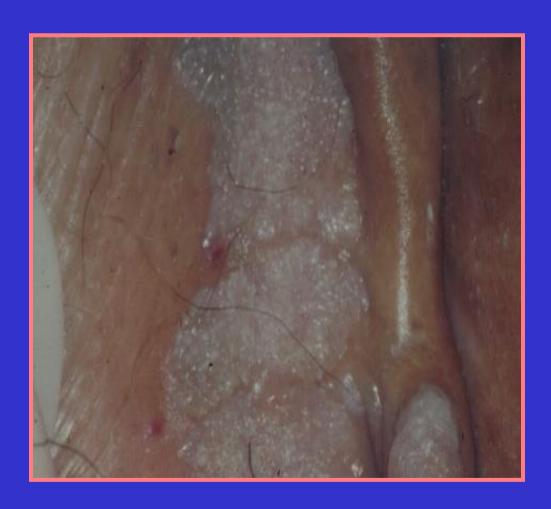
> Condiloma papillomatoso, lesione di colore bianco vitreo o bianco-grigiastro, con superficie rugosa, singola o multipla, più frequentemente insorge nell'area senza peli della vulva e sul glande. Ad ingrandimenti maggiori si evidenziano le caratteristiche delle papille.













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.















Aspetti Subclinici

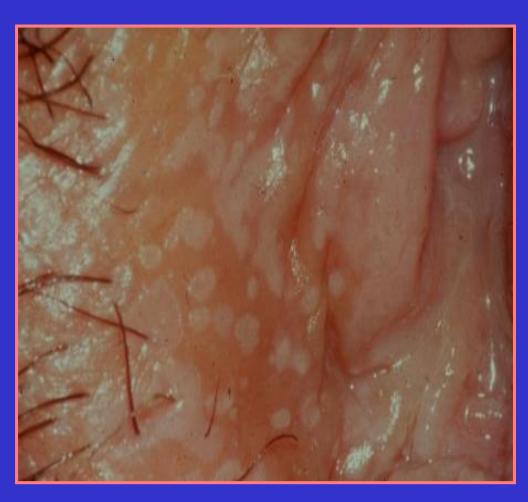
- Maculari
- Micropapillari
- Papulari

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

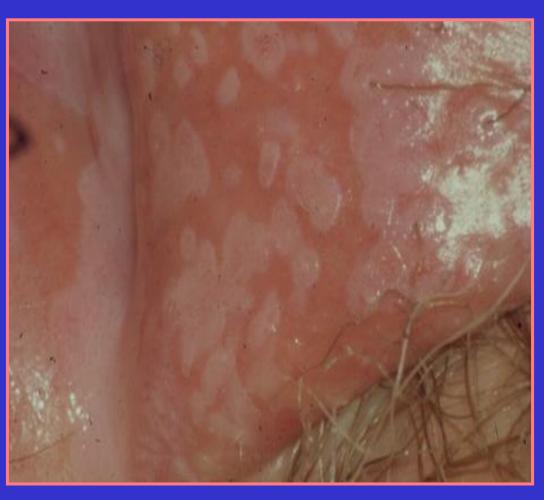
Aspetti Subclinici

• 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.

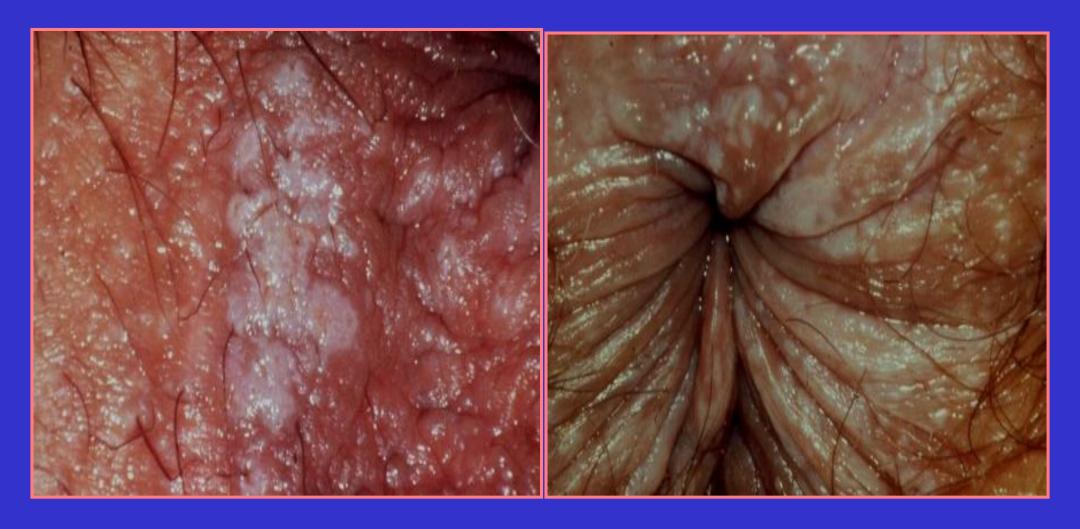
Le sedi preferenziali sono: le piccole labbra vulvari, perineo, periano, il prepuzio, solco balano-prepuziale e glande.

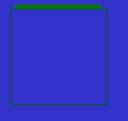












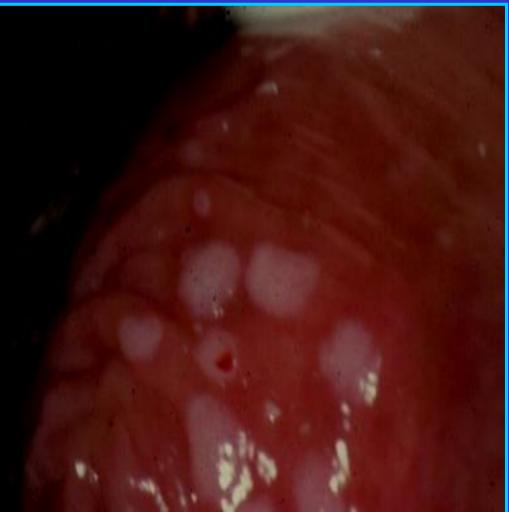




La forma maculare può essere una VIN o PIN associata ad HPVi

Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂





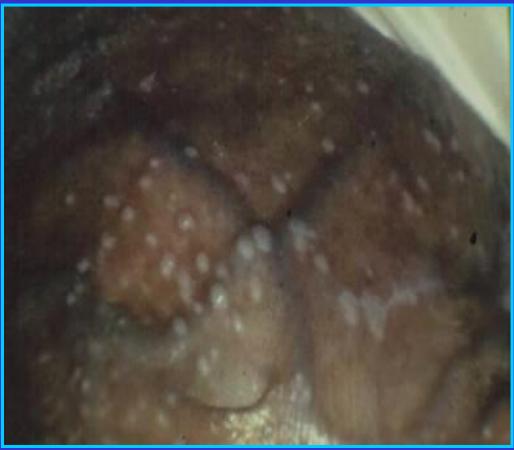
Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂ DIAGNOSI

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

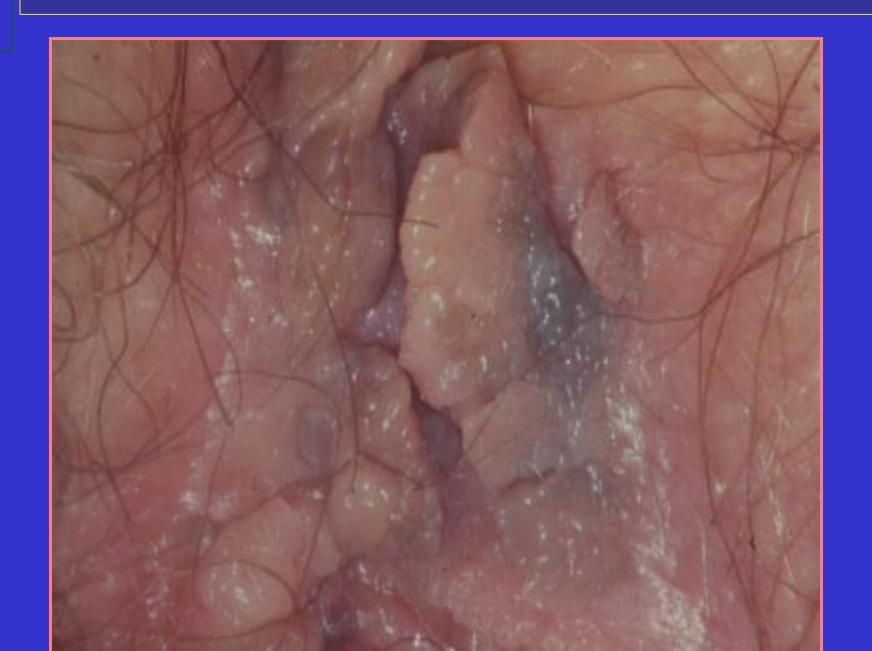
Le lesioni subcliniche

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, liscie, traslucide, con asse vascolare ed epitelio acetoreattivo.

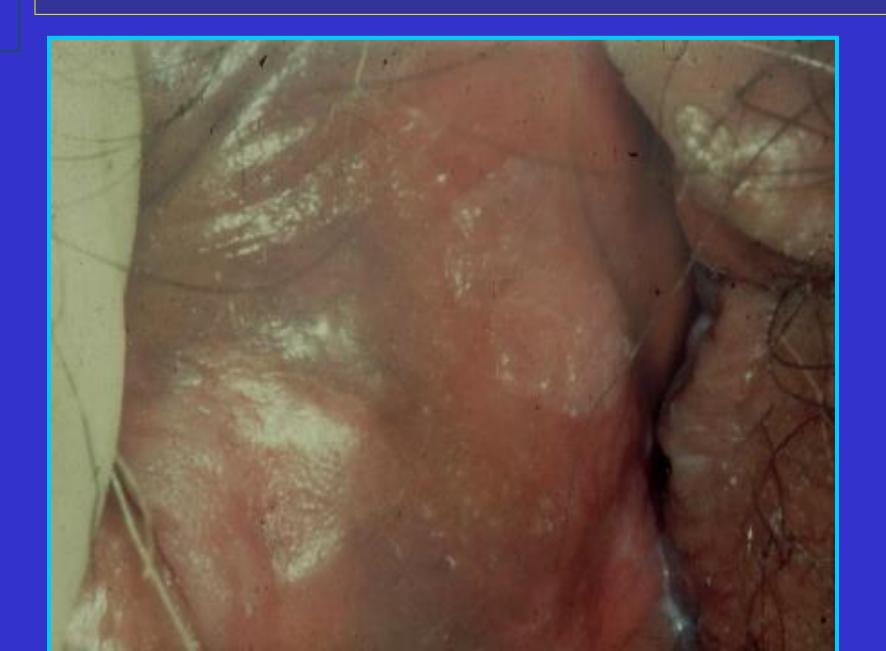
Condilomatosi Genitali Esterni ♀ ♂



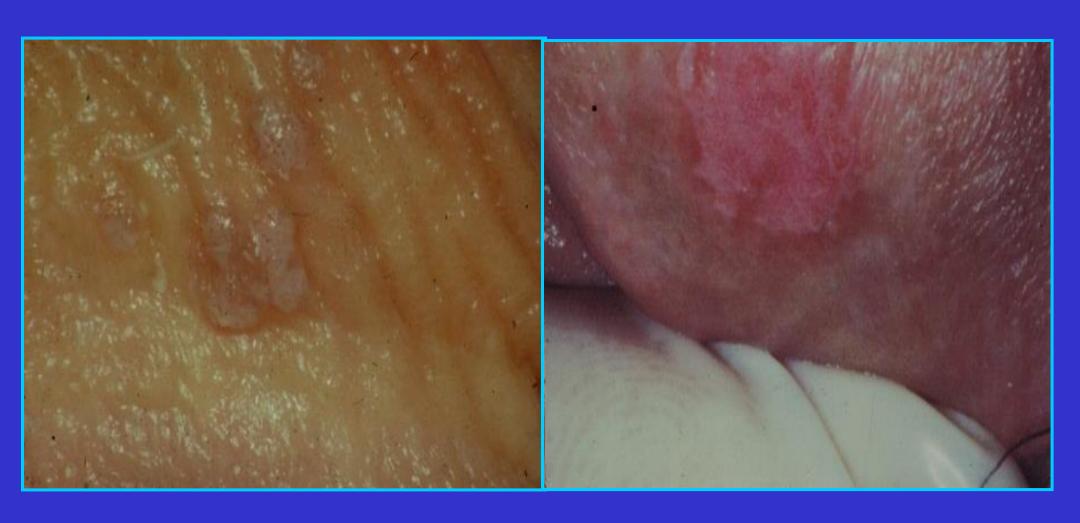
NEOPLASIA INTRAEPITELIALE+HPVi



NEOPLASIA INTRAEPITELIALE -HPVi



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 gouge 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 (Traitè complet des malaties veneriens)
- 1896 Buschke A. Definisce la lesione come proliferazione papillomatoso-verrucosa ano-genitle (Sieroscopicher Medizinister Atlas)
- 1925 clinico-istologici della malattia (Uber carcinomattuche condylomata acuminata des penis, Klin. Wochenstr)

Condilomatosi Genitali Esterni 🗘 👌 DIAGNOSI E TERAPIA

MALATTIA DI BUSCHKE-LÖWENSTEIN

Definizione	Proliferazione papillomatosa-squamosa gigante della regione ano- genitale, ad accrescimento rapido, con aree di necrosi e capace di sovvertire l'aspetto dell'organo.
Frequenza	Rara
Età	18-70 aa (mediana 50aa)
Sede	Pene – vulva - perineo
Eziologia	Papilloma virus umano tipo 6
Diagnosi	Clinica (DD con Ca verrucoso) Istologia (ECV) B.M. (HPV 6,11, altri)
Evoluzione	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")

SOSPETTO VERSO
IL PARTNER



VIRUS ONCOGENO

STIGMATIZZAZIONE SOCIALE VERGOGNA e TIMORE DI TUMORE

RIFIUTO



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