

**GHID DE DIAGNOSTIC
ȘI TRATAMENT AL VERUCILOR
GENITALE EXTERNE
ȘI PERIANALE (VGEP)**

Coordonatori:

**Dr. Alin Codruț Nicolescu
Prof. Dr. Călin Giurcăneanu
Prof. Dr. Maria Rotaru**

Colaboratori:

**Liliana Gabriela Popa
Sînziana Ionescu
Petrișor Doru Pană**

**Editura CURTEA VECHE
București
2022**

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

**Ghid de diagnostic și tratament al verucilor genitale externe
și perianale (VGEP) / coord.: dr. Alin Codruț Nicolescu,**

prof. dr. Călin Giurcăneanu, prof. dr. Maria Rotaru, ...

- București : Curtea Veche, 2022

Conține bibliografie

ISBN 978-606-792-051-2

I. Nicolescu, Alin Codruț (coord.)

II. Giurcăneanu, Călin (coord.)

III. Rotaru, Maria (coord.)

616

CUPRINS

Epidemiologia și patogeneza infecției cu papillomavirusul uman...	5
Diagnosticul verucilor anogenitale (VAG).....	29
Tratamentul verucilor genitale externe și perianale (VGEP).....	41

EPIDEMIOLOGIA ȘI PATOGENEZA INFECȚIEI CU PAPILOMAVIRUSUL UMAN

Călin Giurcăneanu, Liliana Gabriela Popa

I. Introducere

Infecția cu papilomavirus uman (HPV) reprezintă cea mai frecventă infecție cu transmitere sexuală (ITS) la nivel mondial, asociată cu morbiditate și mortalitate importante.

Cu toate că verucile genitale externe și perianale (VGEP) cauzate de infecția HPV sunt leziuni benigne, ele constituie o reală problemă de sănătate publică, implică costuri considerabile și au un impact negativ major asupra vieții sociale a pacienților, generând o încărcătură psihologică importantă.

Infecția HPV este principala cauză a neoplaziilor intraepiteliale cervicale sau peniene de grad înalt, a cancerului cervical, al treilea cel mai frecvent tip de cancer la femei, dar și a cancerului anal, vulvar, vaginal, penian și orofaringian [1].

Vaccinurile anti-HPV disponibile sunt eficiente în prevenția infecției cu genotipurile HPV responsabile pentru 70-90% din afecțiunile anogenitale, însă rata de vaccinare este în continuare scăzută în multe țări [1]. Prin urmare, rămân esențiale identificarea și corectarea factorilor de risc pentru infecția HPV pentru prevenția primară a acestor afecțiuni, iar diagnosticul precoce, tratamentul corect și monitorizarea atentă a pacienților pentru prevenirea cancerelor invazive și reducerea mortalității.

II. Etiopatogenie

1. Structura HPV

HPV, membru al familiei Papillomaviridae, este un virus epiteliotrop de mici dimensiuni (50–60 nm), neîncapsulat, compus dintr-un genom ADN dublu catenar circular de 7.9 kb, inclus într-o capsida eicosaedrică, alcătuită din 72 capsomere. Acestea reprezintă repetiții de pentameri compuși din 5 proteine identice, denumite L1 (proteină majoră a capsidei) ce ancorează o proteină L2 (proteină minoră a capsidei) [3]. Este rezistent la eteri, acizi și temperaturi ridicate (50°C, 1 h) [4].

Genomul HPV cuprinde două regiuni majore, ce codifică 8 proteine funcționale precoce (E1-E8) și 2 proteine structurale tardive (L1 și L2), precum și o regiune reglatorie (LCR). Aceasta din urmă nu codifică proteine, dar este sediul originii replicării ADN (*ori*) și a situsurilor de legare a factorilor de transcripție, controlând astfel transcripția genelor virale, realizată de ARN polimeraza II [4-6].

Proteinele precoce sunt reprezentate de:

1. **Proteinele E1 și E2**, care stimulează replicarea virală.

Proteina E1 are rol de recrutare a ADN polimerazelor necesare replicării HPV, dar și funcție de helicază, desfășurând lanțurile ADN înaintea replicării [7,8].

Proteinele E2 reglează atât pozitiv, cât și negativ transcripția genelor virale precoce. Pierderea inhibiției exercitate de E2 asupra expresiei proteinelor E6 și E7 favorizează oncogeneza [7,8].

2. **Proteinele E4 și E5** exercită funcții importante în etapele tardive ale ciclului de viață al HPV, fiind produse în cantități mari doar după diferențierea celulară.

Proteina E4 facilitează eliberarea noilor virioni din celulele epiteliale.

E5 este o proteină membranară de asemenea importantă pentru infecția productivă, dar și pentru persistența infecției HPV și oncogenează [6,7].

3. Proteinele E6 și E7 sunt oncoproteine ce cooperează pentru a induce imortalizarea celulelor și transformarea malignă. **E7** declanșează procesul de carcinogenează, iar **E6** accelerează progresia malignă [6,7].

Împreună, E6 și E7 prelungesc proliferarea și întârzie diferențierea celulară, inhibă autofagia, mitofagia și alterează semnalele de apoptoză, promovând astfel transformarea malignă [6,8]. În același timp, ele perturbă răspunsul imun antiviral.

Proteinele tardive L1 și L2 sunt sintetizate în celulele diferențiate din straturile superficiale ale epiteliului și formează capsida virală, caracterizată printr-un raport L1/L2 de 30:1 [9].

2. Clasificarea HPV în genuri filogenetice

Dintre cele peste 225 genotipuri HPV identificate până în prezent, divizate în 5 genuri filogenetice (α , β , γ , μ și ν) [10], 40 infectează regiunea anogenitală [1].

α -HPV au tropism pentru mucoase și tegumente, cauzând atât leziuni benigne, cât și leziuni displazice și carcinoame anogenitale sau orofaringiene [11].

β -, γ -, μ - și ν -HPV au tropism strict cutanat, determinând apariția verucilor cutanate; se complică rar, în unele cazuri de infecție persistentă la pacienți imunocompromiși cu degenerescență malignă [11].

3. Clasificarea genotipurilor HPV în funcție de potențialul oncogen

1. Infecția cu genotipuri cu risc oncogen redus (LR-HPV): HPV 6, 11, 27, 32, 42, 53, 54, 57, 61, 62, 69, 71, 72, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 90, 102, 106 generează veruci cutanate și VGEP. **HPV 6 și 11** cauzează aprox. 90% din VGEP [1,13].

2. 12 genotipuri α -HPV: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 sunt desemnate genotipuri HPV cu risc oncogen înalt (HR-HPV) [1,13], determinând apariția leziunilor precanceroase, a 98% din cancerule cervicale, precum și de cancerule vulvare, peniene, anale și orofaringiene [2,7]. **HPV 16 și 18** sunt cauza a 70% din leziunile precanceroase și cancerule cervicale [14].

În plus, HR-HPV sunt, ocazional, detectate și în VGEP, de obicei împreună cu genotipuri LR-HPV [15].

3. Un alt subset de genotipuri HPV: HPV 26, 30, 34, 53, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85, 97 sunt catalogate ca având risc incert, potențialul lor oncogen fiind în curs de investigare [13].

4. Ciclul de viață al HPV

HPV infectează celulele stem proliferative din stratul bazal al epitelului expus prin microabraziuni sau la joncțiunea dintre epitelul scuamos și cel columnar [6,7,11]. Intrarea în celula epitelială este asigurată de legarea antigenelor virale la receptorii gazdei. Proteină L1 a capsidei virale conține 4 situsuri de legare specifice pentru proteoglicani heparan-sulfat de la nivelul membranei bazale sau suprafața celulelor epiteliale, precum și situsuri ce leagă nespecific alți receptori din mediul intraepitelial (ex. laminină 332) [2,6]. Interacțiunea cu acești receptori determină rearanjări conformaționale ale capsidei, cu expunerea proteinei L2, ceea ce duce la pierderea afinității

legăturilor inițiale dintre virus și epiteliu și permite migrarea virusului la suprafața celulelor și legarea receptorilor secundari din compartimentul de endocitoza. Astfel, este inițiată internalizarea virusului printr-un mecanism similar micropinocitozei [2,6].

În endozomi are loc dezasamblarea capsidei, genomul viral, împreună cu proteinele L1 și L2 fiind transportate în rețeaua trans-Golgi grație interacțiunilor directe dintre L2 și componentele aparatului de transport retrograd [6].

Ulterior, genomul viral intră în nucleu prin pori nucleari și aderă prin proteinele L2 de cromozomii aflați în mitoză [2,6]. Genomul HPV nu codifică o polimerază, prin urmare sunt cooptate mecanismele replicării utilizate de gazdă prin proteinele E1 și E2. E2 menține expresia proteinelor virale precoce la un nivel redus, mecanism prin care HPV evita răspunsul imun [6].

50-100 copii ale genomului viral sunt generate de fiecare celulă infectată și distribuite în mod egal celulelor-fiică [16]. Una dintre celulele-fiică rămâne în stratul bazal și continuă să se multiplice, iar cealaltă migrează spre straturile superioare ale epiteliului. În mod normal, odată cu părăsirea stratului bazal, celulele postmitotice intră în faza G0 a ciclului celular, însă celulele infectate HPV rămân în faza G1 chiar și după diferențiere, până în straturile superioare ale epiteliului. În straturile suprabazale are loc expresia oncoproteinelor E5, E6 și E7, sub influența cărora celulele infectate reintră în faza S a ciclului celular, urmată de tranziția la faza G2/M. Astfel, continuă replicarea, iar diferențierea celulară este întârziată [6,7].

Amplificarea virală se produce concomitent cu expresia proteinelor virale tardive. Proteinele capsidei, L1 și L2, sunt importate în nucleu [6,7]. Noii virioni sunt asamblați, așadar, în nucleu și apoi eliberați la suprafața epiteliului [4,6].

Aproximativ 90% din HPV devin dormante sau sunt eliminate de sistemul imun la 1-2 ani după infecție [17]. Totuși, HPV este capabil de a genera infecții persistente prin manipularea răspunsului imun înăscut. Prin replicarea exclusiv intraepitelială și menținerea unui ciclu de viață non-litic, HPV evită generarea de semnale pro-inflamatorii [4].

În infecția persistentă cu HR-HPV, expresia excesivă, susținută a E5, E6 și E7 poate duce la transformarea malignă a celulelor epiteliale. Acestea capătă potențial invaziv prin acumularea de anomalii cromozomiale [4]. Alterări epigenetice, precum metilarea genelor supresoare tumorale se produc frecvent în stadiile inițiale ale carcinogenezei [18]. Cancerul cervical se dezvoltă în general la 3-5 ani după infecția cu HR-HPV [19]. În cazul infecției cu LR-HPV, rolul E6 și E7 se limitează la creșterea capacității de producție virală [4].

III. Epidemiologie

1. Prevalența infecției HPV

50-70% din indivizii activi sexual sunt estimați a fi infectați cu HPV [20,21].

La femei, prevalența infecției HPV anogenitale la nivel global este estimată la 11.7%, cele mai ridicate rate fiind raportate în Oceania (21.8%) și Africa (21.1%), urmate de Europa (14.2%), America (11.5%) și Asia (9.4%) [22-24].

Rate similare de prevalență sunt raportate și la **bărbații heterosexuali**. În rândul acestora, incidența infecției HPV anogenitale este mai mare în Africa, în special Africa de Sud (17.2% pe an) și mai redusă în Asia (3.2% pe an) [2,25].

La bărbații homosexuali, prevalența infecției HPV anogenitale se ridică la 63.9% (37.2% pentru HR-HPV), iar cea a infecției orale la 17.3% (9.2% pentru HR-HPV) [26,27].

La bărbații homosexuali HIV pozitivi, prevalența infecției HPV anogenitale este de 92.6% (73.5% pentru HR-HPV), iar cea a infecției HPV orale de 27.8% (11.1% pentru HR-HPV) [26,27].

Pacienții cu imunodepresie iatrogenă prezintă o incidență mult mai ridicată a infecției HPV anogenitale decât cea înregistrată în populația generală, iar aceasta se produce mai frecvent cu genotipuri multiple și cu HR-HPV [13].

Vârful incidenței se înregistrează la vârste cuprinse **între 15-25 ani în rândul femeilor și între 25-29 ani la bărbați** [1]. Spre deosebire de femei, frecvența infecției rămâne ridicată la bărbați la vârste mai avansate [1,2].

2. Distribuția regională a genotipurilor HPV

Cele mai înalte rate de prevalență și incidență ale infecției HPV anogenitale sunt înregistrate în regiunile în curs de dezvoltare [2]. În Europa de Est, însă, prevalența rămâne ridicată (21.4%), indiferent de stadiul de dezvoltare [28].

Genotipurile cele mai prevalente la nivel global sunt HR-HPV, în ordine descendentă HPV 16, 18, 59, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 39, 51, 56 și 53 [2]. Dintre LR-HPV, cel mai frecvent detectate genotipuri sunt HPV 6 și 11 [2].

Distribuția genotipurilor HPV variază în funcție de zona geografică. Cea mai mare diversitate este întâlnită în Asia, iar cea mai redusă în America de Nord [2].

- HPV 16 și 18 sunt mai puțin frecvente în țările în curs de dezvoltare, unde prevalența HPV 66 este mai mare [24];

- HPV 6 și 11 sunt cele mai frecvente LR-HPV în America și Europa, dar sunt mai rar detectate în Asia și Africa [2];
- Unele LR-HPV (HPV 26, 34, 61, 62, 83 și 84) nu au fost detectate în Africa, în timp ce altele (HPV 44, 70, 74) se întâlnesc exclusiv în această regiune [2,25];
- HR-HPV 51 și 52 sunt mult mai prevalente în Africa [2].

Totuși, frecvența afecțiunilor asociate nu se corelează cu distribuția regională a genotipurilor HPV, ci cu variabilitatea moleculară a genomului HPV, explicată în principal prin diferențe ale regiunilor hipervariabile ale proteinei L1 (variabilitate intra-tip sau variante moleculare intratipice). Proteină L1 poartă epitopii antigenici de suprafață specifici, esențiali pentru interacțiunea cu receptorii epiteliali, dar și pentru producerea anticorpilor neutralizanți [2].

A fost dovedită virulența crescută a HPV în Africa, atât a HR-HPV 16, 18, 33, și 45, cât și a LR-HPV, mai ales HPV 6 și 11 [2,29,30]. Virulența crescută, abilitatea sporită de a induce infecții persistente și eficiență mai redusă a vaccinurilor în prevenția infecției cu variantele moleculare intratipice explică ratele de morbiditate și mortalitate ridicate în regiunile în care predomină aceste variante.

3. Transmiterea infecției HPV

Transmiterea infecției HPV se produce în vastă majoritate a cazurilor pe cale sexuală. Infecția poate fi transmisă, însă, și pe cale nesexuală, prin manuportaj sau vertical, de la mamă la făt în timpul sarcinii sau nașterii [31-33]. Prezența VGEP nu este obligatorie pentru ca transmiterea să aibă loc, dar aceste leziuni sunt foarte contagioase datorită încărcăturii virale foarte ridicate [34].

Odată infectat, un individ poate rămâne asimptomatic luni sau ani [34].

4. Evoluția naturală a infecției HPV

Infecția HPV este tranzitorie în 75–90% din cazuri, având o durată de evoluție de câteva luni până la câțiva ani. Aceasta depinde de genotipul cu care s-a produs infecția, de încărcătura virală, statusul imun al gazdei și sediul infecției [2].

Data fiind imunogenicitatea redusă, nu este asigurată protecția împotriva reinfecției [4]. Este importantă diferențierea acesteia de infecția persistentă întrucât reinfecția, inclusiv cu genotipuri diferite, este asociată cu un risc de neoplazii intraepiteliale de 6 ori mai mic decât infecția persistentă [2].

La indivizii imunodeprimați, infecția este mult mai adesea persistentă, ratele de clearance înjumătățindu-se, în special la pacienții cu număr CD4+ scăzut [14].

5. Epidemiologia afecțiunilor induse de infecția HPV

VGEP apar cu o incidență de 194.5/100,000/an și o prevalență de 4.6% la femei, 7.2% la bărbați și 18.5% la bărbații homosexuali [11,35, 36].

Neoplazii intraepiteliale de grad înalt (HGSIL) cauzate de infecția HPV au o incidență anuală în SUA de 4–5% la nivel cervical, 15% la nivel anal la bărbații homosexuali și 24% la nivel anal la bărbații homosexuali HIV+ [26,37].

Peste 98% din cancerurile cervicale sunt atribuibile infecției cu HR-HPV [19]. HPV 16 este detectat în aproximativ 50% din cazuri, iar HPV18 în cca. 25% [40]. Cancerul cervical este al treilea tip de cancer ca frecvență în rândul femeilor (incidența 7/100,000/an, respectiv 40/100,000/an la femeile HIV+) [41], iar ratele de mortalitate sunt încă foarte ridicate (3.3% din decesele provocate de cancer) [2].

Infecția HPV este implicată și în dezvoltarea celorlalte cancere anogenitale, cauzând 88% din cancerule anale, 70% din cancerule vaginale, 43% din cancerule vulvare și 50% din cancerule peniene [2,4]. Femeile imunodeprimate tind să dezvolte neoplazii anogenitale multifocale, sincron sau metacron, probabil datorită infecțiilor repetate cu genotipuri HPV diferite [13].

Aproximativ 60% din cancerule orofaringiene (incidența de 8.5/100,000/an) sunt cauzate de infecția HPV (aproape exclusiv HPV 16) [41,42].

Deși există în continuare controverse, infecția HPV pare a fi implicată și în dezvoltarea **cancerului de prostată și a cancerului mamar** [2].

Infecția HPV persistentă cauzează peste 5% din neoplazii, fiind responsabilă pentru mai mult de jumătate din cancerule induse de agenți infecțioși [43].

IV. Factori de risc pentru infecția HPV

Riscul de infecție HPV este strâns corelat cu un **comportament sexual riscant**: parteneri sexuali multipli, noi parteneri sexuali în ultimele 12 luni, lipsa utilizării prezervativului, antecedentele de ITS, homosexualitatea [1,2].

Nivelul socio-economic redus este un bine cunoscut factor de risc pentru ITS. Cele mai mari rate de incidență și prevalență pentru infecția HPV se înregistrează în populații cu venituri mici sau medii [22]. La aceasta concură condițiile precare de viață, igienă deficitară, prevalența înaltă a altor infecții, în special HIV, dar și a altor ITS, lipsa de educație, precum și procentul mare de indivizi imunocompromiși [2].

În zonele subdezvoltate, **femeile încep în general viața sexuală devreme** datorită modelelor culturale care încurajează căsătoria la vârste foarte tinere.

Contribuie, de asemenea, **accesibilitatea foarte redusă la servicii medicale** în aceste regiuni și **lipsa sau ineficiența programelor de vaccinare antiHPV** [2].

Datorită competenței imune, stabilității sexuale și financiare, multe femei elimină HPV, ceea ce explică scăderea prevalenței infecției după vârstă de 25 ani. Infecțiile persistente și reinfecțiile întâlnite la femei cu vârstă mai mare de 25 ani sunt cauzate în general de existența mai multor parteneri sexuali, adesea în condițiile unei **instabilități sociale și financiare și lipsei de educație** [2].

Pe de altă parte, la bărbați, prevalența infecției HPV se menține înaltă indiferent de vârstă. Rata de eliminare a infecției HPV este mai scăzută în rândul bărbaților, care par să aibă o **capacitate scăzută de dezvoltare a imunitatei naturale antiHPV**, chiar și după expuneri repetate [44]. O altă explicație este preferința acestora pentru parteneri sexuali cu vârstă mai mică de 25 ani, grupa de vârstă la care prevalența infecției HPV este ridicată.

Circumcizia reprezintă o metodă de prevenție a infecției HPV întrucât HPV este frecvent depistat la nivelul prepuțului **bărbaților necircumscși**, iar eliminarea HPV este mai puțin probabilă în rândul acestora [44,45].

Consumul de droguri, abuzul de alcool, fumatul de țigarete și utilizarea excesivă de contraceptive orale favorizează contractarea și progresia infecției [2].

Microbiomul cervicovaginal influențează, de asemenea, persistența infecției HPV și dezvoltarea neoplaziilor intraepiteliale și a cancerelor invazive. Diversitatea bacteriană crescută, abundența *Gardnerella vaginalis*, alături de *Mobiluncus* sp., *Prevotella* sp.,

Mycoplasma hominis și *Atopobium vaginae* și depleția *Lactobacillus* spp. reprezintă factori de risc pentru persistența infecției și carcinogeneză [46,47]. Infecția cu herpes simplex reprezintă un alt factor de risc.

Imunodepresia primară sau secundară infecției HIV sau tratamentelor imunosupresoare este un factor de risc independent atât pentru contractarea infecției HPV, cât și pentru persistența sa și carcinogeneză [13].

O serie de anomalii genetice ce induc imunodeficiențe primare rare predisun la dezvoltarea de VGEP extinse, leziuni displazice sau cancere anogenitale induse de infecția HPV. Între acestea se numără deficitul de CXCR4, GATA2, ICOS, ITGB2, ZAP70, DCLRE1C, MAGT1, CARMIL2, SPINK5 [11].

Infecția HIV crește riscul de infecție HPV, infecție cu HR-HPV și infecție cu genotipuri multiple [48]. De asemenea, coinfectia HIV se asociază cu persistența infecției HPV și crește potențialul oncogen al HR-HPV datorită interacțiunilor directe între genele HIV și HPV, dar și a perturbării răspunsului imun la infecția HPV [49,50]. La rândul său, infecția HPV crește riscul de infectare cu HIV [51].

Imunodepresia iatrogenă predisune la infecții HPV cronice și neoplazii induse de acesta. Se estimează că riscul de malignitate se ridică la 20% după 10 ani de tratament imunosupresor, de 3-5 ori mai mare decât în populația generală [52].

V. Complicații

1. Infecția HPV persistentă

Persistența infecției se datorează acțiunii ocoproteinelor virale.

Proteina E5 menține sinteză ADN și întreține proliferarea celulară pe parcursul diferențierii celulelor epiteliale prin modularea semnalizării exercitate de o serie de factori de creștere:

- activează receptorul factorului de creștere ErbB4;
- promovează dimerizarea factorului de creștere derivat din plachete (PDGFR) β ;
- activează receptorul factorului de creștere epidermic (EGFR);
- scade expresia receptorului factorului de creștere keratinocitar (KGF), cu rol antiproliferativ [6,53].

De asemenea, E5 inhibă apoptoza prin promovarea degradării proteinelor proapoptotice BAX, scăderea expresiei FasL și inhibarea recrutării proteinei asociate Fas cu domeniul morții (FADD) [6].

E5 joacă un rol important și în evitarea apărării imune împotriva infecției HPV prin perturbarea expresiei moleculelor complexului major de histocompatibilitate (CMH)-I și, în mai mică măsură, a CMH-II și CD1d [53] și suprima expresia STAT1, inhibând astfel semnalizarea indusă de interferon (IFN), esențială pentru apărarea antivirală [6]

2. Carcinogeneză

HR-HPV poate determina infecții productive, cu formarea de noi virioni, poate persista în nucleul celulelor infectate sub formă episomala, ca ADN extracromozomial sau se poate integra în genomul celulei gazdă [13]. Integrarea genomului viral în cel al celulei gazdă este un eveniment indispensabil carcinogenezei. Gradul de integrare se corelează cu riscul de malignizare [54].

α - și β -HPV promovează degenerarea malignă în mod diferit. Prezența α -HPV este necesară pe tot parcursul procesului de carcinogeneză, în timp ce β -HPV este implicat doar în stadiile incipiente, favorizând acumularea injuriilor ADN provocate de expunerea la radiații ultraviolete [55].

Dereglarea expresiei oncoproteinelor HR-HPV este factorul declanșator al transformării maligne [6].

Proteina E5 crește expresia, funcția și potențialul oncogen al proteinelor E6 și E7, dar și a altor proto-oncogene, precum c-Jun [56,57]. Cu toate acestea, se consideră că E5 nu inițiază, ci doar promovează carcinogeneza [6]. Proteina E5 este exprimată de α -HPV, dar nu și de β - și γ -HPV [13,55].

Proteina E6 se găsește atât în citoplasmă, cât și în nucleul celulelor infectate și exercită funcții multiple:

- inhibă semnalele proapoptotice intrinseci eliberate ca răspuns la injuria ADN prin legarea E3 ubiquitin ligaza (E6AP), care recrutează și degradează p53 și prin degradarea proteinei proapoptotice BAK;
- inhibă semnalele proapoptotice extrinseci, degradând FADD și caspaza-8;
- activează subunitatea catalitică a telomerazei (hTERT), lungirea telomerilor făcând posibilă proliferarea celulară pe termen nedefinit;
- modulează multiple căi de semnalizare ale celulei gazdă (calea Wnt, Notch, PI3K/AKT/mTOR, Hippo, JAK/STAT), astfel susținând suplimentar creșterea și proliferarea celulară, întârziind diferențierea și favorizând carcinogeneza;
- perturbă răspunsul imun la infecția HPV prin interacțiunea cu factorul reglator al IFN (IRF) 3 și inhibă semnalizarea pe calea JAK/STAT [6,7].

Proteina E7 este localizată predominant în nucleul celulelor infectate, unde:

- leagă și inactivează membrii ai familiei proteinelor retinoblastomului (Rb), puternic supresoare tumorale; degradarea Rb induce reintrarea rapidă din faza G1 a ciclului celular în

faza S a celulelor care în mod normal ar fi suferit diferențiere terminală [7,13];

- influențează activitatea altor factori importanți pentru reglarea ciclului celular, precum CDK2 prin acțiunea asupra ciclinelor E și A [6,55];
- întârzie diferențierea celulară prin legarea și degradarea tirozin-fosfatazei PTPN14 și perturbarea semnalizării TGFβ [6];
- crește instabilitatea genomică, acumulându-se treptat anomalii cromozomiale;
- previne răspunsul imun înăscut antiviral prin legarea STING și inhibarea semnalizării pe calea cGAS-STING, cu rol de recunoaștere a ADN exogen [6];
- prin mecanisme epigenetice, E7 inhibă funcția toll like receptor (TLR) 9 și împiedică, astfel, producția IFN de tip I [58];
- previne activarea semnalizării NFκB, scăzând semnificativ producția de citokine proinflamatorii [59];
- crește secreția proteinei ce leagă interleukina (IL)-18 ca răspuns la stimularea IFNγ, cu efecte antiinflamatoare [60];
- leagă IRF9 și IRF1, prevenind expresia genelor țintă, printre care și IFNβ [61];
- induce hipermetilarea promoterului CXCL14, cu scăderea expresiei acestei chemokine și, implicit, a funcției limfocitelor T citotoxice, întreținând un mediu local imunosupresiv [62];
- ca și E5, E7 scade expresia CMH-I [63].

În cazul LR-HPV, expresia E6 și E7 stimulează tranziția la faza S a ciclului celular în straturile epiteliale superioare, permițând amplificarea genomului viral, dar nu și în stratul bazal. Hiperexpresia E6 și E7 produse de HR-HPV stimulează proliferarea atât în stratul bazal, cât

și în cele suprabazale și inhibă răspunsul imun antiviral [64]. Creșterea expresiei E6, E7 promovează integrarea epizomilor virali în genomul celulei gazdă, activează transcripția, conferă un avantaj de creștere și supraviețuire celulelor infectate [6]. Totuși, infecția HR-HPV este necesară, dar nu suficientă pentru progresia la neoplazie, anomalii ale oncogenelor gazdei și ale genelor supresoare tumorale fiind, de asemenea, implicate [6]. Celulele imortalizate prin acțiunea oncoproteinelor virale devin mai susceptibile la astfel de mutații prin sinteză continuă a acestor oncoproteine [65]. Zonele de tranziție epitelială, precum joncțiunea endo/ectocervix și cea anorectală sunt cele mai susceptibile carcinogenezei induse de HR-HPV [4].

3. Complicații ale sarcinii

Impactul infecției HPV asupra evoluției sarcinii nu este clar, rezultatele studiilor efectuate până în prezent fiind contradictorii. Leziunile cervicale se pot asocia cu complicații ale sarcinii. A fost raportat un risc mai mare de complicații asociat infecției HPV, precum naștere prematură cu sau fără ruperea prematură a membranelor, avort spontan, preeclampsie, restricție de creștere intrauterină, greutate mică la naștere și chiar moarte fetală [66].

Imunodepresia ușoară asociată sarcinii explică susceptibilitatea crescută la infecții. Perturbarea microbiotei vaginale secundar infecției HPV inițiază un răspuns imun și inflamator ce poate duce la evenimente adverse [67].

HPV a fost detectat în cervix, dar și în placentă, lichidul amniotic și membranele fetale [66]. HPV poate, așadar, traversa bariera placentară. Celulele trofoblastului nu numai că posedă receptori pentru HPV, dar și facilitează replicarea acestuia [68]. Pe de altă parte, infecția HPV, prin proteină E7 induce apoptoza celulelor trofoblastului și

disfuncție placentară. În același timp, prin acțiunea E6 și E7, HPV scade aderența acestor celule la endometru, probabil datorită inhibării E-cadherinei, ceea ce poate duce la expulzia embrionului [66].

HPV poate induce inflamație acută limfohistiocitară a trofoblastului vilos și a chorioamniosului [69].

În plus, inflamația și disfuncția celulelor endoteliale provocate de infecție ar putea juca un rol în instalarea preeclamsiei [70].

Răspunsul inflamator al fătului la infecția și inflamația uteroplacentară poate genera restricție de creștere intrauterină și greutate mică la naștere [66].

4. Riscul de infertilitate

De asemenea, nu este clară relația dintre infecția HPV și infertilitate [71]. Infecția HPV ar putea induce scăderea numărului de spermatozoizi și motilitatea acestora. Conform unor studii recente, HPV16 și 52 sunt genotipurile cel mai frecvent asociate cu risc de infertilitate la bărbați, iar HPV 58 la femei [72].

Abrevieri

ITS – infecție cu transmitere sexuală; VGEP – verucile genitale externe și perianale; LR-HPV – genotipuri HPV cu risc redus; HR-HPV – genotipuri HPV cu risc înalt; HGSIL – neoplazii intraepiteliale de grad înalt; FADD – proteină asociată Fas cu domeniul morții; PDGFR – receptorul factorului de creștere derivat din plachete; EGFR – receptorul factorului de creștere epidermic; KGFR – receptorul factorului de creștere al keratinocitelor; CMH – complexul major de histo-compatibilitate; IFN – interferon; IRF – factorul reglator al IFN; TLR – toll-like receptor; IL – interleukina.

Bibliografie

1. Tyros G, Mastrafsi S, Gregoriou S, Nicolaidou E. Incidence of anogenital warts: epidemiological risk factors and real-life impact of human papillomavirus vaccination. *Int J STD AIDS*. 2021 Jan;32(1):4-13.
2. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, Jin T. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health*. 2021 Jan 20;8:552028.
3. Buck CB, Cheng N, Thompson CD, Lowy DR, Steven AC, Schiller JT, Trus BL. Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid. *J Virol*. 2008 Jun;82(11):5190-7.
4. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019 May;37(5):324-334. English, Spanish.
5. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002 May;2(5):342-50.
6. Scarth JA, Patterson MR, Morgan EL, Macdonald A. The human papillomavirus oncoproteins: a review of the host pathways targeted on the road to transformation. *J Gen Virol*. 2021 Mar;102(3):001540.
7. Gusho E, Laimins L. Human Papillomaviruses Target the DNA Damage Repair and Innate Immune Response Pathways to Allow for Persistent Infection. *Viruses*. 2021 Jul 17;13(7):1390.
8. Kaynarcalidan O, Ođuzođlu TÇ. The oncogenic pathways of papillomaviruses. *Vet Comp Oncol*. 2021 Mar;19(1):7-16.
9. Wang JW, Roden RB. L2, the minor capsid protein of papillomavirus. *Virology*. 2013 Oct;445(1-2):175-86.
10. Haley CT, Mui UN, Vangipuram R, Rady PL, Tyring SK. Human oncoviruses: Mucocutaneous manifestations, pathogenesis, therapeutics, and prevention: Papillomaviruses and Merkel cell polyomavirus. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):1-21.
11. Béziat V. Human genetic dissection of papillomavirus-driven diseases: new insight into their pathogenesis. *Hum Genet*. 2020 Jun;139(6-7):919-939.
12. Ma Y, Madupu R, Karaoz U, Nossa CW, Yang L, Yooseph S, Yachimski PS, Brodie EL, Nelson KE, Pei Z. Human papillomavirus community in healthy persons, defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *J Virol*. 2014 May;88(9):4786-97.

13. Wielgos AA, Pietrzak B. Human papilloma virus-related premalignant and malignant lesions of the cervix and anogenital tract in immunocompromised women. *Ginekol Pol.* 2020;91(1):32-37.
14. Looker KJ, Rönn MM, Brock PM, Brisson M, Drolet M, Mayaud P, Boily MC. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. *J Int AIDS Soc.* 2018 Jun;21(6):e25110.
15. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, Barr E, Haupt RM, Joura EA. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis.* 2009 Mar 15;199(6):805-14.
16. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer.* 2010 Aug;10(8):550-60.
17. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007 Jan;7(1):11-22.
18. Verlaet W, Snijders PJF, Novianti PW, Wilting SM, De Strooper LMA, Trooskens G, Vandersmissen J, Van Criekinge W, Wisman GBA, Meijer CJLM, Heideman DAM, Steenbergen RDM. Genome-wide DNA Methylation Profiling Reveals Methylation Markers Associated with 3q Gain for Detection of Cervical Precancer and Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017 Jul 15;23(14):3813-3822.
19. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1048-56.
20. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S1-15.
21. Yarbrough ML, Burnham CA. The ABCs of STIs: An Update on Sexually Transmitted Infections. *Clin Chem.* 2016 Jun;62(6):811-23.
22. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. ICO/IARC information centre on HPV and cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019
23. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007 Jul;7(7):453-9.

24. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010 Dec 15;202(12):1789-99.
25. Moreira ED Jr, Giuliano AR, Palefsky J, Flores CA, Goldstone S, Ferris D, Hillman RJ, Moi H, Stoler MH, Marshall B, Vuocolo S, Guris D, Haupt RM. Incidence, clearance, and disease progression of genital human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis.* 2014 Jul 15;210(2):192-9.
26. Taylor S, Bunge E, Bakker M, Castellsagué X. The incidence, clearance and persistence of non-cervical human papillomavirus infections: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis.* 2016 Jun 14;16:293.
27. Rollo F, Latini A, Pichi B, Colafigli M, Benevolo M, Sinopoli I, et al. Prevalence and determinants of oral infection by Human Papillomavirus in HIV-infected and uninfected men who have sex with men. *PLOS ONE.* 2017;12:e0184623.
28. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F12-23.
29. Chen AA, Heideman DA, Boon D, Gheit T, Snijders PJ, Tommasino M, Franceschi S, Clifford GM; IARC HPV Variant Study Group. Human papillomavirus 45 genetic variation and cervical cancer risk worldwide. *J Virol.* 2014 Apr;88(8):4514-21.
30. Freitas LB, Chen Z, Muqui EF, Boldrini NA, Miranda AE, Spano LC, Burk RD. Human papillomavirus 16 non-European variants are preferentially associated with high-grade cervical lesions. *PLoS One.* 2014 Jul 1;9(7):e100746.
31. Antonsson A, Karanfilovska S, Lindqvist PG, Hansson BG. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy. *J Clin Microbiol.* 2003 Jun;41(6):2509-14.
32. Merckx M, Liesbeth WV, Arbyn M, Meys J, Weyers S, Temmerman M, Vanden Broeck D. Transmission of carcinogenic human papillomavirus types from mother to child: a meta-analysis of published studies. *Eur J Cancer Prev.* 2013 May;22(3):277-85.
33. Trottier H, Mayrand MH, Coutlée F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J, Carceller AM, Fraser WD, Brassard P, Lacroix J, Francoeur D, Bédard MJ, Girard I, Audibert F. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res.* 2016 Dec;2:145-152.
34. Karagounis TK, Pomeranz MK. Viral Venereal Diseases of the Skin. *Am J Clin Dermatol.* 2021 Jul;22(4):523-540.

35. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.* 2013 Jan 25;13:39.
36. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jul;191(1):105-13.
37. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer.* 2017 Apr 11;12:19.
38. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, Stanley MA, Franceschi S. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Dec 1;2:16086.
39. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Feb;8(2):e191-e203.
40. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology.* 2009 Feb 20;384(2):260-5.
41. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts. Available from: . gov/statfacts
42. Castellsagué X, Alemany L, Quer M et al; ICO International HPV in Head and Neck Cancer Study Group. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Jan 28;108(6):d1v403.
43. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016 Sep;4(9):e609-16.
44. Beachler DC, Jenkins G, Safaeian M, Kreimer AR, Wentzensen N. Natural Acquired Immunity Against Subsequent Genital Human Papillomavirus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2016 May 1;213(9):1444-54.
45. Senkomago V, Backes DM, Hudgens MG, Poole C, Agot K, Moses S, Snijders PJ, Meijer CJ, Hesselink AT, Schlecht NF, Bailey RC, Smith JS. Acquisition and persistence of human papillomavirus 16 (HPV-16) and HPV-18 among men with high-HPV viral load infections in a circumcision trial in Kisumu, Kenya. *J Infect Dis.* 2015 Mar 1;211(5):811-20.
46. Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, Gonzalez P, Safaeian M, Schiffman M, Burk RD; Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog.* 2020 Mar 26;16(3):e1008376.

47. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. (2016) 4:58.
48. Dreyer G. Clinical implications of the interaction between HPV and HIV infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb;47:95-106.
49. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, et al. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis* 2004; 190: 37–45.
50. Clifford GM, de Vuyst H, Tenet V, Plummer M, Tully S, Franceschi S. Effect of HIV Infection on Human Papillomavirus Types Causing Invasive Cervical Cancer in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Nov 1;73(3):332-339.
51. Brown B, Marg L, Leon S, et al. The relationship between anogenital HPV types and incident HIV infection among men who have sex with men and transgender women in Lima, Peru: findings from a prospective cohort study. *PloS One* 2018; 13: e0204996.
52. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S254-64.
53. DiMaio D, Petti LM. The E5 proteins. *Virology*. 2013 Oct;445(1-2):99-114.
54. Nkili-Meyong AA, Moussavou-Boundzanga P, Labouba I, Koumakpayi IH, Jeannot E, Descorps-Declère S, Sastre-Garau X, Leroy EM, Belembaogo E, Berthet N. Genome-wide profiling of human papillomavirus DNA integration in liquid-based cytology specimens from a Gabonese female population using HPV capture technology. *Sci Rep*. 2019 Feb 6;9(1):1504.
55. Chiantore MV, Mangino G, Iuliano M, Capriotti L, Di Bonito P, Fiorucci G, Romeo G. Human Papillomavirus and carcinogenesis: Novel mechanisms of cell communication involving extracellular vesicles. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Feb;51:92-98.
56. Maufort JP, Williams SMG, Pitot HC, Lambert PF. Human Papillomavirus 16 E5 Oncogene Contributes to Two Stages of Skin Carcinogenesis. *Cancer Res* 2007;67:6106– 6112.
57. Chen SL, Huang CH, Tsai TC, Lu KY, Tsao YP. The regulation mechanism of c-jun and junB by human papillomavirus type 16 E5 oncoprotein. *Arch Virol*. 1996;141(5):791-800.
58. Hasan UA, Zannetti C, Parroche P, Goutagny N, Malfroy M, Roblot G, Carreira C, Hussain I, Müller M, Taylor-Papadimitriou J, Picard D, Sylla BS, Trinchieri G, Medzhitov R, Tommasino M. The human papillomavirus type 16 E7

- oncoprotein induces a transcriptional repressor complex on the Toll-like receptor 9 promoter. *J Exp Med.* 2013 Jul 1;210(7):1369-87.
59. Richards KH, Wasson CW, Watherston O, Doble R, Eric Blair G, Wittmann M, Macdonald A. The human papillomavirus (HPV) E7 protein antagonises an Imiquimod-induced inflammatory pathway in primary human keratinocytes. *Sci Rep.* 2015 Aug 13;5:12922.
 60. Richards KH, Doble R, Wasson CW, Haider M, Blair GE, Wittmann M, Macdonald A. Human papillomavirus E7 oncoprotein increases production of the anti-inflammatory interleukin-18 binding protein in keratinocytes. *J Virol.* 2014 Apr;88(8):4173-9.
 61. Park JS, Kim EJ, Kwon HJ, Hwang ES, Namkoong SE, Um SJ. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion mechanism in cervical carcinogenesis. *J Biol Chem.* 2000 Mar 10;275(10):6764-9.
 62. Bergot AS, Ford N, Leggatt GR, Wells JW, Frazer IH et al. Hpv16-E7 expression in squamous epithelium creates a local immune suppressive environment via CCL2- and CCL5- mediated recruitment of mast cells. *PLoS Pathog* 2014;10:e1004466.
 63. Bottley G, Watherston OG, Hiew YL, Norrild B, Cook GP et al. HighRisk human papillomavirus E7 expression reduces cell-surface MHC class I molecules and increases susceptibility to natural killer cells. *Oncogene* 2008;27:1794–1799.
 64. Lacey CJN, Guimera N, Garland SM. Chapter 10 – Low-risk Human Papillomavirus: Genital Warts, Cancer and Respiratory Papillomatosis. In: Jenkins D, Bosch FX, editors. *Human Papillomavirus: Academic Press; 2020*, p.165-78.
 65. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses.* 2015 Jul 16;7(7): 3863-90.
 66. Condrat CE, Filip L, Gherghe M, Cretoiu D, Suci N. Maternal HPV Infection: Effects on Pregnancy Outcome. *Viruses.* 2021 Dec 7;13(12):2455.
 67. Wiik J, Nilsson S, Kärberg C, Strander B, Jacobsson B, Sengpiel V. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A Swedish population-based study. *PLoS Med.* 2021 May 10;18(5):e1003641.
 68. Liu Y, You H, Chiriva-Internati M, Korourian S, Lowery CL, Carey MJ, Smith CV, Hermonat PL. Display of complete life cycle of human papillomavirus type 16 in cultured placental trophoblasts. *Virology.* 2001 Nov 10;290(1):99-105.

69. Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod Pathol.* 2015 Oct;28(10):1369-82.
70. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jan;198(1):7-22.
71. Luttmer R, Dijkstra MG, Snijders PJ, Hompes PG, Pronk DT, Hubeek I, Berkhof J, Heideman DA, Meijer CJ. Presence of human papillomavirus in semen in relation to semen quality. *Hum Reprod.* 2016 Feb;31(2):280-6.
72. Jerđovienė V, Gudlevičienė B, Rimienė J, Butkauskas D. Human Papillomavirus and Infertility. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jul 15;55(7):377.

DIAGNOSTICUL VERUCILOR ANOGENITALE (VAG)

Maria Rotaru

Introducere

Verucile anogenitale (VAG) sunt formațiuni proliferative benigne, vegetante, de culoarea pielii sau roz-brună, cauzate de infecția cu virusul Papilloma uman (HPV), localizate la nivelul regiunii perigenitale sau perianale [1]. Infecția HPV este una dintre cele mai frecvente cauze a bolilor cu transmitere sexuală (BTS), la nivel mondial [2,3], având o prevalență anuală de 79 milioane de cazuri și o incidență de 14 milioane de cazuri pe an [3]. Până în prezent au fost identificate un număr de peste 120 de tulpini HPV, aproximativ 40 fiind asociate cu manifestări la nivelul regiunii anogenitale. Într-un procent de peste 95% din cazuri, în apariția VAG, sunt implicate tulpinile non-oncogene (low-risk) 6 și 11, fiind posibilă și co-infecția cu tipurile cu risc oncogen (high-risk) 16 și 18[4,30]. Infecția cu virusul HPV este foarte contagioasă, afectând cel mai frecvent adulții tineri, transmiterea fiind, în principal, prin contact sexual, mai rar, pe cale verticală (la copii) - periconcepțional, prenatal sau perinatal, pe cale orizontală – prin auto/heteroinoculare, sau prin contactul cu diverse obiecte personale (îmbrăcăminte, prosoape, jucării sexuale)[5,30]. Această patologie reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, datorită contagiozității și a posibilității degenerării maligne (cancer cervical, neoplazii anogenitale, etc) [14].

Diagnostic

Anamneză – debut, istoric medical (ginecologic – în special la pacientele însărcinate), anchetă epidemiologică – importantă în cazul verucilor anogenitale la copii pentru excluderea abuzului sexual.

Examen clinic obiectiv – într-un cadru iluminat corespunzător - examinarea întregului tegument, a localizărilor predilecte peri/genitale, peri/anale (inclusiv prin examen rectal digital, inspectarea meatului uretral, și a vestibulului vaginal). Pentru facilitarea examenului obiectiv se pot utiliza diverse *instrumente medicale* - lupă, colposcop, specul vaginal, proctoscop, etc.

Manifestări clinice

- **Tablou clinic** – după o *perioadă de incubație de 3-8 săptămâni* [5], apar formațiuni tumorale papuloase, verucoase sau vegetante, bine delimitate, aspect tipic în „creastă de cocoș,,,” cu baza pediculată sau sesilă, consistență moale, elastică, de culoarea pielii, roz-viu, sau brune [6,7,12]. Leziunile au, în general, dimensiuni mici (1-5 mm diametru), dar pot să ajungă și până la câțiva cm, pot fi unice sau multiple, dispuse grupat, cu tendința la confluaire în placarde (aspect conopidiform), localizate în zonele cu umiditate crescută, de la nivel peri/genital, și peri/anal[5-7,12,26]. În aproximativ 30% din cazuri, pot regresa spontan la 4 luni de la debut [5].
- **Semne și simptome asociate** – în general sunt asimptomatice, însă în anumite cazuri (leziuni mari, vechi) pot fi pruriginoase, cu senzație de arsură locală, dureroase, cu secreții fetide, ulcerării, tegumente infiltrate, însoțite de dispareunie sau sângerare locală[7,25,26,30].

În literatura de specialitate sunt descrise **4 tipuri morfologice de VAG** – condiloamele acuminate (aspect conopidiform), verucile netede papuloase (sub formă de dom, de culoarea pielii, 1-4 mm diametru), verucile genitale keratozice (similare verucilor comune și a celor seboreice), și condiloamele plane[28]. **Principalele forme clinice ale verucilor anogenitale sunt:**

- o **condiloame acuminate**, localizare frecventă la nivel vulvar, vaginal, gland, meat uretral, prepuț, peri/anal, rectal, etc[25].
- o **condiloame plane** – leziuni plane, de dimensiuni mari, cu localizare predilectă la nivelul cervixului și prepuțului, cauzate de HPV 16/18, pot fi considerate un stadiu inițial în progresia spre un carcinom scuamos[25].

Paraclinic

- 1. Obligatziu – Teste pentru depistarea concomitentă a altor boli cu transmitere sexuală** (sifilis, HIV, trichomoniază, candidoze vaginale și uretrale, etc): serologie (VDRL/RPR, TPHA, anticorpi și antigeni HIV), examen micobacteriologic secreții[6].
- 2. Aplicații de acid acetic 3-5%** - colorează în alb zonele afectate, utilă pentru diagnosticarea leziunilor HPV subclinice, evidențierea extinderii infecției (rol incert în diagnosticul și managementul bolii)[5,7,8,9].
- 3. Examen citooncologic/Detectarea tulpinilor HPV oncogenice** – necesare pentru profilaxia cancerului cervical/-monitorizare după test cervical citologic/histologic anormal – nu se indică pentru diagnosticul verucilor anogenitale tipice[7,8,9].

- 4. Biopsia** - se recomandă în cazul leziunilor atipice, rezistenței la tratament, sau în suspiciunea unui pre/cancer. Nu este necesară pentru verucile anogenitale tipice[7]. **Examen histopatologic (EHP)**[5,11]: keratinocite cu aspect vacuolar, nuclei micșorați (koilocite), în straturile superioare ale epidermului, acantoză, hipergranuloză și hiperkeratoză epidermică, papilomatoză cu aspect ondulat, granule keratohialine. **Hibridizarea in situ/testele imunohisto-chimice** pot confirma prezența antigenului HPV[11].
- 5. Detectarea infecției HPV** – se poate efectua prin:
- o **Imunofluorescență directă** – identifică antigenii specifici din celulele diferențiate cu încărcătură virală înaltă – sensibilitate și specificitate redusă[25].
 - o **Identificare virală și tipizări virale prin tehnica PCR** – nu influențează managementul bolii, nu este recomandat ca și test de rutină[7].

Diagnostic diferențial

- **Condyloma lata (sifilis secundar)** – infecție cauzată de *Treponema pallidum*, reprezentată prin papule sau plăci hipertrofice, cu suprafața plană, bine delimitate, localizate la nivelul zonelor intertriginose. Sunt însoțite de alte manifestări clinice ale sifilisului secundar și de teste serologice pozitive[14,18]
- **Molluscum contagiosum** - infecție cauzată de un poxvirus, intens contagioasă, se prezintă sub forma unor papule unice sau multiple sub formă de dom, de consistență fermă, dimensiuni de 2-6 mm diametru, și ombilicare centrală[14,15].

- Dermatoscopic** – se observă structuri alb-gălbui, înconjurată de vase sanguine „în coroană”[27].
- **Molluscum pendulum** (în cazul leziunilor unice) – tumoră benignă, neinfecțioasă, pediculată, în general asimptomatică, de culoarea pielii, consistență moale, elastică, cu suprafață netedă, ce poate ajunge la dimensiuni mari (câțiva cm), având orice localizare, chiar și la nivel perigenital și perianal. **EHP-ul confirmă diagnosticul** (papilomatoză, hiperkeratoză, acantoză epidermică, cu țesut fibroconjunctiv în derm)[29].
 - **Veruci seboreice** - tumori benigne ale epidermului, **clinic** - papule verucoase, grăsoase, cu dopuri keratozice, de culoare brun-gălbui, bine delimitate. Keratozele seboreice cu localizare genitală se asociază frecvent cu infecția HPV[16,17].
 - **Papiloame virale** – formațiuni tumorale benigne, plane sau filiforme, localizate mai frecvent în zona pliurilor (axilar, inghinal), cervical, sau pe trunchi[12].
 - **Lichenul plan** – similare condiloamelor plane, se diferențiază prin culoarea specifică, forma poligonală, rețeaua Wickham, și afectarea mucoasei orale[26].
 - **Pemfigus vegetant** – leziuni masive, vegetante, cu pustule în periferie. Afectează și alte zone anatomice, inclusiv cavitatea bucală[25].
 - **Melanom/nev displazic** – diagnostic diferențial, în cazul unei leziuni verucoase unice – tumori melanocitare cu policromie, margini neregulate, istoric recent de creștere în dimensiuni, modificare a culorii sau a formei, dimensiuni > 6 mm în diametru[18]. **EHP** caracteristic – evidențierea melanocitelor, a atipiilor/mitozelor, etc.

- **Papilomatoza vulvară** - papule mici, cu dimensiuni de 1-2 mm diametru, de consistență moale, cu distribuție simetrică sau liniară la nivelul feței interne labiale și a vestibulului. Testul cu acid acetic este negativ[22].
- **Papule perlate peniene** – angiofibroame ce apar **clinic** sub formă de mici papule asimptomatice, dispuse în rânduri paralele, la nivelul bazei glandului sau frenului. Nu necesită tratament[14,19].
- **Boala Fordyce** - glande sebacee ectopice, sub formă de papule mici, albicioase-gălbui, uneori cu confluaire în placarde, localizate la nivelul vermilionului buzelor, mucoasei orale sau genitale[24].
- **Neoplazia intraepitelială peniană (PIN)** - cuprinde trei entități, și anume, eritroplazia Queyrat (leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt), boala Bowen a penisului (carcinom scuamos intraepidermic) și papuloza bowenoidă (asociată cu tulpinile HPV oncogene)[20]. Se diferențiază prin aspectul clinic și EHP-ul caracteristic.
- **Neoplazia intraepitelială vulvară (VIN)** - precursor al unui carcinom scuamos invaziv, clinic se manifestă sub formă de papule/plăci plane, elevate sau erodate, de culoare albă, roz-roșie sau brună, putând fi asimptomatice, pruriginoase sau dureroase[20].

Forme particulare - infecții HPV anogenitale

- **Condilomatoza gigantă Buschke – Löwenstein** – tumoră de dimensiune mare, cu infiltrare cutanată locală, până la nivelul structurilor dermice, cu localizare frecvent perianală, sau în zona prepuțului, cauzată de tulpinile HPV 6/11. Este considerată o formă de carcinom scuamos (verucos)[10,25].

- o **Clinic** – placă keratozică la debut, ulterior cu aspect conopidiform, de dimensiuni mari (până la 15 cm diametru), cu bază lată de implantare, infiltrată, suprafață hiperkeratozică, creștere progresivă, lentă (rapidă în cazul pacienților imunodeprimați). Leziunile pot fi însoțite de fistule, abcese sau sângerare. Limfadenopatia regională poate fi comună[6,7,10].
- o **Paraclinic – Biopsia** - procedura standard pentru stabilirea diagnosticului. **EHP** - hiperplazie epidermică masivă, hiperkeratoză și parakeratoză. Vacuolizarea granulară, keratinocite cu citoplasmă bogată și un nucleu cu nucleoli proeminenți. Se diferențiază histologic de condilomul acuminat obișnuit prin stratul cornos mai gros și prezența unei creșteri descendente endofitice, împreună cu tendința de invazie mai profundă[7,11,27].
- **Papuloza Bowenoidă** – similară condiloamelor acuminate, caracterizată de leziuni roz, roșii-brune, netede la palpare sau papule/placarde verucoase, asociată cu tulpinile HPV oncogene. Face parte din spectrul clinic al neoplaziilor anogenitale intra-epiteliale (leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt)[10]. **EHP** – mitoze numeroase la nivelul epidermului (diferit față de condiloamele acuminate), keratinocite cu atipie mai redusă față de aspectul regăsit la carcinomul spinocelular[7,27].

Evoluție și prognostic

Verucile anogenitale pot să dispară spontan, fenomen rar întâlnit și o atitudine nerecomandată de către medic (risc mare de recidivă, displazie etc.), sau ca urmare a tratamentului specific. Virusul poate persista sub formă latentă sau subclinică[11,12]. Verucile genitale sunt

vindecabile cu ajutorul tratamentului, însă pot necesita cure repetate sau tratamente combinate. Recurența este posibilă după oricare dintre metodele de tratament, de aceea este recomandată monitorizarea atentă a pacienților[23].

Complicații

- **Suprainfecții bacteriene, fungice** [9].
- **Impact psihosexual** – afectează activitatea sexuală și scade calitatea vieții pacientului, cauzând anxietate, sentimente de vinovăție, furie, scăderea stimei de sine [7].
- **La gravide** verucile anogenitale pot crește în dimensiuni și se pot multiplica pe perioada sarcinii, interferând cu nașterea pe cale naturală. HPV poate să fie transmis la făt – existând riscul dezvoltării *papilomatozei respiratorii recurente* la acesta [13,14].
- **Riscul dezvoltării unui pre/cancer** – verucile anogenitale sunt prin definiție leziuni benigne, însă pot coexista cu leziuni pre/maligne. *Suspiciunea clinică a unei transformări neoplazice* a leziunilor este dată de sângerarea locală, aspectul atipic (ulcerație, infiltrare dermică), caz în care se recomandă biopsia [7,9,27].

Monitorizare

- Nu există un consens universal legat de frecvența monitorizării pacienților, însă se poate recomanda o urmărire lunară, până la tratarea completă a verucilor, cu schimbarea metodei de tratament dacă răspunsul terapeutic este insuficient [7].
- Pacienții imunodeprimați au un risc mai crescut de recurență și ar trebui consiliați cu privire la auto-examinarea periodică (separat de examinarea dermatologică) pentru depistarea precoce de noi leziuni [7].

Bibliografie

1. <https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis> - accesat la data de 24.01.2022.
2. Bhatia N, Lynde C, Vender R, Bourcier M. Understanding genital warts: epidemiology, pathogenesis, and burden of disease of human papillomavirus. *J Cutan Med Surg*. 2013 Dec;17 Suppl 2:S47-54. PMID: 24388558.
3. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013; 40:7–93.
4. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 2):S18–S26.
5. Yanofsky, V. R., Patel, R. V., & Goldenberg, G. (2012). Genital warts: a comprehensive review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 5(6), 25–36.
6. Rotaru Maria, Curs Dermatovenerologie, Universitatea Lucian Blaga din Sibiu – Facultatea de Medicină, Sibiu.
7. Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J, 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts, *JEADV* 2020, 34, 1644–1653.
8. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I et al, Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021, US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention, *MMWR* / July 23, 2021 / Vol. 70 / No. 4.
9. Protocol De Diagnostic Și Tratament Pentru Condiloame Acuminate (Veruci Genitale) – SRD.
10. Bologna JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ, *Dermatology Essentials*, Second Edition, Elsevier, 2022.
11. <https://dermnetnz.org/topics/condyloma-acuminatum-pathology>, accesat la data de 22.01.2022
12. <https://dermnetnz.org/topics/anogenital-warts>, accesat la data de 22.01.2022.
13. Costa-Silva M, Fernandes I, Rodrigues AG, Lisboa C. Anogenital warts in pediatric population. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):675-681. doi:10.1590/abd1806-4841.201756411.

14. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, Fukumoto L, External Genital Warts: Diagnosis, Treatment, and Prevention, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 35, Issue Supplement_2, October 2002, Pages S210–S224.
15. Schaffer JV, Berger EM. Molluscum Contagiosum. *JAMA Dermatol*. 2016 Sep 1;152(9):1072.
16. Cuda JD, Rangwala S, Taube JM. Benign Epithelial Tumors, Hamartomas, and Hyperplasias. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. eds. *Fitzpatrick's Dermatology*, 9e. McGraw Hill; 2019. Accessed January 25, 2022.
17. Tardío JC, Bancalari E, Moreno A, Martín-Fragueiro LM. Genital seborrheic keratoses are human papillomavirus-related lesions. A linear array genotyping test study. *APMIS*. 2012 Jun;120(6):477-83.
18. Pourang A, Fung MA, Tartar D, Brassard A. Condyloma lata in secondary syphilis. *JAAD Case Rep*. 2021;10:18-21. Published 2021 Feb 9. doi:10.1016/j.jdcr.2021.01.025.
19. Love LW, Badri T, Ramsey ML. Pearly Penile Papule. [Updated 2021 Sep 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
20. Morton, C., Birnie, A. and Eedy, D. (2014), British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*, 170: 245-260.
21. Sand FL, Thomsen SF. Clinician's Update on the Benign, Premalignant, and Malignant Skin Tumours of the Vulva: The Dermatologist's View. *Int Sch Res Notices*. 2017;2017:2414569. Published 2017 Jul 25.
22. Fonder MA, Hunter-Yates J, Lawrence WD, Telang GH. Vestibular papillomatosis: a benign condition mimicking genital warts. *Cutis*. 2012;90(6):300-301.
23. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Mar;27(3):e263-70.
24. Lee JH, Lee JH, Kwon NH, et al. Clinicopathologic Manifestations of Patients with Fordyce's Spots. *Ann Dermatol*. 2012;24(1):103-106.
25. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, Braun Falco's *Dermatology*, 3rd edition, Springer, 2009.

26. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, ed. 8, vol. II, McGrawHill, 2012.
27. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, Dermatology, 3rd edition, Elsevier, 2012.
28. Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tyring SK, Fife K, Trofatter K, et al, Genital Warts and Their Treatment, *Clinical Infectious Diseases* 1999;28(Suppl 1):S37–56.
29. You HS, Park SM, Kim BS, Acase of Soft Fibroma of the Nipple with a Cauliflower-like appearance, *Ann Dermatol.* 2015 Feb, 27(1) – 102-103.
30. Schofer H, Tatti S, Lynde CW, Skerlev M, Hercova J, Rotaru M, et al, Sinecatechins and imiquimod as proactive sequential therapy of external genital and perianal warts in adults, *International Journal of STD & AIDS* 0(0) 1–11, 2017.

TRATAMENTUL VERUCILOR GENITALE EXTERNE ȘI PERIANALE (VGEP)

Alin Codruț Nicolescu, Sînziana Ionescu, Petrișor Doru Pană

Recomandări de tratament

Pe baza analizei studiilor clinice randomizate, dublu-orb, controlate placebo, principalele ghiduri terapeutice internaționale [1,2] împart terapiile recomandate pentru VGEP în două categorii: terapii antivirale administrate la domiciliu și proceduri distructive efectuate în ambulator. Acestea pot fi utilizate singular sau în asociere, în funcție de pacient.

Tratamentul VGEP se recomandă individualizat în funcție de mai mulți parametri, cum ar fi numărul de leziuni, dimensiune și localizare; preferințe pacient; aderența tratament, efecte adverse și experiență medic [1]. Un aspect important al managementului îl reprezintă prevenirea recidivelor printr-o monitorizare atentă a pacientului și a partenerilor sexuali. Nu trebuie omis nici impactul psihic sau cel sexual atunci când optăm pentru o anumită terapie. Deasemenea pacientul trebuie să înțeleagă riscurile, inclusiv de malignizare, pe care leziunile netratate le pot genera.

Limitări tratamente actuale

Cel mai important obiectiv în tratamentul VGEP îl reprezintă eliminarea rapidă și definitivă, fără recidive, a tuturor leziunilor, cu

posibilă eradicare a infecției cu HPV. În prezent nu există un standard de aur în tratamentul VGEP, iar studiile clinice comparative care pot evalua diferitele opțiuni terapeutice sunt limitate. În general procedurile distructive efectuate în ambulator au o rată de eliminare mai mare a verucilor vizibile, dar se asociază cu recidive importante. Podofilotoxina are avantajul că poate fi aplicată în intimitate la domiciliu de către pacient, dar administrarea este limitată pe suprafețe mici și pe perioade scurte de tratament. În plus se asociază cu efecte adverse importante și rată mare de recidivă. Imunomodulatele topice precum sinecatechinele și imiquimod au de asemenea avantajul că pot fi utilizate la domiciliu, dar necesită în general un timp mai îndelungat pentru eliminarea tuturor verucilor comparativ cu procedurile distructive efectuate în ambulator. Totuși au ca principal avantaj rata mult mai scăzută de recidivă, în special sinecatechinele 10% unguent. De aceea combinarea procedurilor distructive efectuate în ambulator cu aplicarea la domiciliu a imunomodulatelelor topice reprezintă alegerea logică pentru a avea rezultate rapide tratamentul VGEP și totodată pentru activarea mecanismelor naturale de eliminare ale infecției cu HPV și reducerea semnificativă a episoadelor recidivante. Trebuie menționat că pentru datele de eficacitate s-au utilizat doar informațiile din studii clinice randomizate, dublu orb, controlate placebo.

Terapii antivirale administrate la domiciliu (autoadministrare)

1. **Sinecatechinele 10%**. Medicament antiviral și imunomodulator de ultimă generație, indicat în tratamentul verucilor genitale externe și perianale. În Europa se comercializează sub formă de 10% unguent și în SUA în concentrație de 15%, fiind primul medicament de origine botanică aprobat de FDA. Veregen® este un preparat din catechine specifice ceaiului verde (sinecatechine), având ca principală

componentă galatul de epigalocatechină (EGCG). Studiile efectuate au evidențiat că sinecatechinele au importante proprietăți antivirale, antiproliferative, imunomodulatoare și antioxidante [3,4,5]. Printre altele blochează ciclul celular și transcripția HPV activând apoptoza celulelor infectate cu HPV.

Se administrează de trei ori pe zi o cantitate de unguent echivalentă cu 0,5 cm sub formă unei singure doze totale de până la 250 mg (doză zilnică totală 750 mg).

Nu este necesară îndepărtarea unguentului după un anumit interval sau pauze terapeutice între administrări. Se administrează continuu până la eliminarea completă a tuturor verucilor anogenitale sau maxim 16 săptămâni. Noi veruci pot să apară în timpul tratamentului, se continuă aplicarea până la eliminarea tuturor leziunilor, inițiale și nou apărute.

Două studii de faza III (18,19) multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate placebo evaluează eficiența Veregen 10% și 15% unguent, cu 1004 pacienți înrolați. În ambele studii au fost incluși pacienți cu veruci anogenitale multiple (în medie 6 veruci inițiale, până la 30), pe o suprafață extinsă (în medie de 48,5 cm², până la maxim 60 cm²).

Ambele concentrații de Veregen s-au demonstrat la fel de eficiente, cu diferențe semnificativ statistice versus placebo după 4-6 săptămâni de administrare.

Analiza ITT a evidențiat o rată de eliminare completă a tuturor verucilor de 51-54% în interval de maxim 12-16 săptămâni. La pacienții tratați cu Veregen 10% care au finalizat tratamentul s-a observat o rată de eliminare a tuturor verucilor genitale și perianale de 57-61%, cu recidivă la doar 4-7% dintre pacienți, evaluată la 12 săptămâni după remisia completă a tuturor leziunilor. Eficiența tratamentului cu Veregen® a fost mai mare la femei decât la bărbați.

Veregen® 10% unguent a demonstrat un profil bun de siguranță și tolerabilitate, cele mai frecvente reacții locale raportate fiind eritemul și pruritul. Nu au fost raportate reacții adverse sistemice în timpul sau după administrarea tratamentului. Nu există suficiente date privind siguranța administrării la copii și adolescenți sau în timpul sarcinii și alăptării.

2. Imiquimod 5% crema Imunomodulator topic care stimulează producția de interferon și alte citokine proinflamatorii [8]. Stimulează producția de interferon alpha, IL-1, IL-6 etc. Se aplică de trei ori pe săptămână, seara, înainte de culcare, apoi se îndepărtează dimineață prin spălarea zonei cu apă și săpun. Se aplică pe o suprafață de maxim 60 cm² și se continuă până la eliminarea completă a tuturor verucilor anogenitale sau maxim 16 săptămâni. Este ambalat în plicuri a câte 250 mg de cremă, doză care acoperă o suprafață de maxim 20 cm². Imiquimod cremă necesită aplicarea într-un strat foarte subțire, în caz contrar se pot manifesta reacții locale severe.

În cadrul studiilor clinice randomizate și controlate s-a observat o rată de eliminare completă a tuturor verucilor anogenitale de 50-52% [9,10] după maxim 16 săptămâni de administrare, cu 13-19% rată de recidivă după 12 săptămâni de la finalizarea tratamentului. Eficiența tratamentului cu imiquimod cremă a fost mai mare la femei decât la bărbați. Cele mai frecvente reacții locale la tratament sunt eritemul, excoriațiile, exfolierea și eroziunea [9,10]. Ocazional se manifestă inflamație severă ce necesită oprirea tratamentului. Au fost de asemenea raportate fimoza și lichen scleros. Reacții adverse sistemice precum cefalee, mialgie, greață, simptome pseudogripale au fost raportate după administrarea imiquimod crema [11]. Există dovezi care indică faptul că imiquimod crema poate agrava boli inflamatorii cutanate sau autoimune (ex. psoriasis, vitiligo, lichen plan) [11,12,13].

Nu există suficiente date privind siguranța administrării la copii și adolescenți sau în timpul sarcinii și alăptării.

3. Podofilotoxina 0.5% soluție. Medicament antimitotic care se administrează la domiciliu și determină necroză verucilor [14]. Se aplică cu ajutorul unui aplicator strict pe verucă, de două ori pe zi timp de 3 zile consecutive, urmate de 4 zile de pauză, când inițiază procesul de necroză. Acest ciclu se poate repeta, dacă este nevoie, maxim 4 săptămâni [15,16]. Datorită toxicității substanței, suprafața maximă tratată nu trebuie să depășească 10 cm², iar cantitatea totală de soluție trebuie limitată la 0.5 ml pe zi. Dacă este posibil, specialistul ar trebui să efectueze tratamentul inițial în cabinet, pentru a arăta pacientului modul de aplicare și a putea să identifice leziunea care necesită tratamentul.

În cadrul studiilor clinice randomizate și controlate, aplicarea podofilotoxinei 0.5% soluție a determinat o rată de eliminare a tuturor verucilor anogenitale de 45-68% în interval de 3-6 săptămâni (15,16,17). Rata de recidivă este mare, între 60-90% din pacienți au avut recurențe într-un interval de 16 săptămâni de la finalizarea tratamentului (15,16). Eficiența podofilotoxinei 0.5% soluție a fost mai mică la femei decât la bărbați.

Reacții adverse locale de intensitate medie și severă au fost raportate la aproximativ 65% din pacienți, cele mai frecvente fiind arsură, induratie, eritemul și/sau eroziunea, care se manifestă după câteva zile de la inițierea necrozei țesutului [16].

Podofilotoxina este contraindicată în timpul sarcinii sau alăptării, iar femeilor la vârstă fertilă se recomandă utilizarea unor metode contraceptive suplimentare sau abținerea sexuală în timpul tratamentului. Nu există date privind siguranța administrării la copii și adolescenți.

Proceduri distructive ambulatorii

1. **Laserul CO₂** Această procedură constă în ablația sau vaporizarea țesuturilor superficiale prin conversia energiei cu lumină infraroșie în căldură [18]. Un avantaj major al luminii infraroșii este faptul că determină cauterizarea imediată a vaselor de sânge, rezultând practic o procedură fără sângerare. În plus laserul cu CO₂ oferă posibilitatea de a putea controla profunzimea și limitele intervenției, determinând o cicatrizare mai rapidă a plăgii și reducând la minim riscul de cicatrici inestetice. În general este mai bine tolerat decât alte tratamente chirurgicale și rămâne tratamentul de elecție la pacienții imunodeprimați, verucile intrauretrale rezistente la alte tratamente sau femeile gravide cu leziuni extinse care nu au răspuns la crioterapie sau TCA [19]. Reprezintă o opțiune terapeutică de luat în seamă pentru copii cu vârstă sub 12 ani unde nu avem date suficiente sau indicație de utilizare a altor terapii. Este deasemenea o soluție foarte bună în cazul unor leziuni întinse, keratozice sau care necesită intervenții de urgență (pot fi obstructive). În anumite situații după intervenția laser se poate asocia o terapie locală pentru a rezolva eventualele leziuni reziduale sau pe cele din câmpul de infectare, dar numai după vindecarea zonei (de obicei la 3-5 zile după reepitelizare completă).

Urmare a faptului că prin terapia laser CO₂ se produce o arsură controlată, fără distrucție tisulară masivă, în țesutul vaporizat există de obicei fragmente de particule virale. Din acest motiv, în cazul vaporizării verucilor, medicul specialist trebuie să-și ia măsurile de precauție necesare pentru a evita inhalarea particulelor virale, precum efectuarea procedurii în încăperi bine ventilate, purtarea unei măști speciale și utilizarea unui aspirator de fum eficient [1,2].

2. **Crioterapia.** Procedura prin care veruca este înghețată și distrusă cu ajutorul unui agent de răcire, precum oxidul nitric sau

azotul lichid [19]. Discutăm practic despre o arsură produsă de aceste substanțe, prin care se distrug leziunile. Procedura are avantajul că este sigură în sarcina și rar poate cauza cicatrici sau depigmentări. Crioterapia se efectuează în general la interval de o săptămână [1,2], iar studiile clinice au raportat o rată de eliminare completă a verucilor genitale între 79-88% [20,21], cu o recidivă de 21-39% după 8-12 săptămâni [20,21]. În general, procedura este mai eficientă în tratamentul verucilor situate la baza penisului sau pe vulvă. Aplicațiile locale de azot lichid sunt frecvent însoțite de durere, urmată de necroză a țesutului și uneori vezicule. În cazul verucilor pe suprafețe extinse sau de dimensiuni mari poate fi necesară anestezia locală topică sau injectabilă [2]. În aceste situații poate ar fi de preferat metode prin care există un control mai bun al distrugerii tisulare cu un risc mai mic de complicații postterapie. Este și unul dintre motivele pentru care specialiștii trebuie să fie bine pregătiți înainte de efectuarea crioterapiei, întrucât succesul tratamentului depinde de acest lucru și totodată pot rezulta complicații în urma acestei proceduri [2].

3. Procedurile chirurgicale (electrocauterizarea, excizia cu foarfeca chirurgicală sau cu bisturiul). Procedurile chirurgicale au avantajul că pot elimina majoritatea verucilor după o singură ședință, deși recidiva este frecventă. După efectuarea anesteziei locale, verucile anogenitale pot fi distruse cu ajutorul electrocauterului, care asigură și hemostază instantanee. Procedura trebuie efectuată cu atenție, cu un control foarte bun al profunzimii, pentru a evita formarea cicatricelor. Excizia verucilor cu foarfeca chirurgicală sau cu bisturiul poate fi utilă în cazul unui număr redus de leziuni și poate fi asistată de diatermie pentru a controla sângerarea și a distruge țesuturile reziduale [1], dar reprezintă totuși o metodă cu limite în utilizare. Studiile clinice raportează o rată de eliminare completă de 90% pentru electro-

cauterizare [20] și 93% pentru excizia cu foarfecele chirurgical [22], cu o rată de recidivă de 29% [20] și respectiv 18% [22] în interval de 12 săptămâni.

4. Acidul tricloacetic (TCA) 80-90% soluție. Agent caustic care distruge verucile prin coagularea proteinelor. Soluția are o vâscozitate similară cu a apei și se răspândește rapid, putând deteriora și țesuturile adiacente în cazul aplicării într-o cantitate excesivă. Se aplică strict pe verucă, preferabil cu ajutorul unui aplicator, cu o frecvență săptămânală. Este potrivit pentru utilizarea pe veruci mici acuminate sau papulare, fiind mai puțin eficient pe leziuni mari sau hiperkeratozice [1]. Conform studiilor clinice, rata de eliminare completă a verucilor este de 81%, cu o recidivă de 36% în interval de 12 săptămâni [21]. Soluția este foarte corozivă, iar utilizarea excesivă poate determina formarea cicatricelor. Trebuie avut la îndemână un agent de neutralizare (de ex. bicarbonat de sodiu) în cazul aplicării în exces. Utilizat corect, după aplicare se formează mici ulcerații, care se vindecă în general fără cicatrici vizibile [1].

Concluzii terapiei antivirale care se pot autoadministra

- **Sinecatechinele (Veregen® 10% unguent)** – acțiune antivirală, imunomodulatoare, antiproliferativă și antioxidantă [3,4,5]. Se administrează prin 3 aplicații/zi până la eliminarea tuturor verucilor sau maxim 16 săptămâni, pe o suprafață maximă de 60 cm². În general este bine tolerat, nu au fost semnalate reacții adverse sistemice [6].
- **Imiquimod 5% crema (Aldara® 5% cremă)** – acțiune imunomodulatorie [8]. Se administrează prin 3 aplicații/săptămână, maxim 16 săptămâni pe o suprafață maximă de 60 cm². Uneori pot apărea reacții sistemice de tipul stărilor

pseudogripale, greață și mialgii și poate agrava anumite afecțiuni autoimune [23, 24,25].

- **Podofilotoxina 0.5% soluție (Condyline®, soluție cutanată, 5 mg/ml)** – acțiune antimitotică [14]. Se administrează prin 2 aplicații/zi, 3 zile consecutive urmate de 4 zile de pauză, maxim 4 săptămâni pe o suprafață maximă de 10 cm². Din cauza efectului citotoxic pot apărea leziuni de necroză tisulară locală.

Concluzii terapiei destructive în ambulatoriu

- **Laserul CO₂** – acționează prin conversia energiei în căldură. Se poate realiza, în funcție de situație, ablația sau vaporizarea leziunilor. Are avantajul că poate elimina leziunile, inclusiv cele keratozice, într-o singură ședință cu o distrucție tisulară care poate fi ușor controlată. De cele mai multe ori este suficientă anestezia topică sau injectabilă locală. Timp de vindecare rapid. De regulă la 3-5 zile după reepitelizare se poate continua managementul leziunilor prin terapia imunomodulatoare cu sinecatechine.
- **Crioterapia** – produce distrucția leziunilor prin citoliză termică. Se recomandă în special pentru tratarea leziunilor de mici dimensiuni, mai rar având eficacitate pe leziuni keratozice sau de dimensiuni mari [1,2]. Prezintă dezavantajul de a necesita aplicații multiple la intervale de minim 7 zile. În anumite situații este necesară anestezia locală, cel mai frecvent topică.
- **Electrocauterizarea** – produce distrucție tisulară prin citoliza termică. Intervenția se efectuează sub doar anestezie de cele mai multe ori injectabilă. Pentru pacienții cu stand coronarian sau alte dispozitive cardiace se recomandă evitarea acestui tip

de intervenție [18]. Prezintă dezavantajul că poate determina mari distrucții tisulare.

- **Excizia cu foarfeca chirurgicală** – se realizează o distrugere mecanică a leziunilor. Necesită obligatoriu anestezie. Poate fi o manevră sângerândă, mai ales în situația unor leziuni mari.
- **Acidul tricloacetic (TCA) 80-90% soluție** – se obține o distrugere a leziunilor prin coagularea chimică a proteinelor. Se poate utiliza pentru leziuni de dimensiuni mici. Nu se recomandă pentru leziuni keratozice sau de mari dimensiuni. Prezintă dezavantajul de a necesita aplicații multiple la interval de minim 7 zile [1].

Terapii care nu se recomandă în mod curent [1,2]

În literatură au mai fost prezentate cazuri în care s-a încercat tratarea leziunilor cu antivirale de tipul Cidofovir injecții intralezionale sau administrare topică, IFNs intralezional sau în administrare sistemică sau 5-Fluorouracil crema. Aceste terapii însă fie nu au dat rezultatele scontate fie au generat reacții adverse importante.

Terapii alternative

Nu există suficiente date privind eficiența terapiilor alternative pentru VGEP, în plus aceste tratamente se pot asocia cu mai multe efecte adverse. Utilizarea podofilinei sau interferonului în practica curentă nu este recomandată [1,2]. Podofilină 20-25%, un extract nestandardizat din plantă *Podophyllum peltatum*, are o eficiență moderată în tratamentul VGEP. În plus a fost raportată toxicitate sistemică severă după aplicarea topică a acestui extract, incluzând deces, moarte intrauterină, teratogenie și numeroase complicații neurologice [26].

Terapia secvențială în tratamentul VGEP

Datorită limitărilor descrise mai sus a diferitelor opțiuni terapeutice, combinarea terapiilor distructive efectuate în ambulator pentru eliminarea rapidă a VGEP cu aplicarea la domiciliu a imunomodulatorilor topice pentru scăderea numărului de episoade recidivante reprezintă în prezent algoritmul preferat de majoritatea medicilor dermatologi. În particular, sinecatechinele 10% unguent au demonstrat un profil bun de siguranță/tolerabilitate și cea mai scăzută rată de recidivă a leziunilor inițiale și nou apărute [6.7], de aceea reprezintă alegerea ideală în asociere cu procedurile distructive efectuate în ambulator [27]. De preferat ca terapiile din ambulator să nu producă un grad mare de distrucție tisulară și pe cale de consecință să nu necesite o perioadă lungă de vindecare sau leziuni sechelare. În acest fel putem asocia mai rapid terapia imunomodulatoare la domiciliu și scădem riscul de recidivă. O opțiune de luat în seamă ar putea fi terapia laser (distrucție tisulară minimă cu vindecare rapidă) urmată, în medie la 3-5 zile după reepitelizarea tisulară de aplicații la domiciliu de sinecatechine. Cu toate acestea există date limitate privind utilizarea terapiilor combinate, acest lucru ținând mai mult de experiența personală și de principiul terapiei presonalizate. În literatura de specialitate este descrisă și utilizarea sinecatechinelor 15% unguent după distrucția chimică cu crioterapie și podofilină într-un studiu retrospectiv de Juhl et al [28], în care au fost incluși pacienți cu veruci anogenitale multiple (între 2-20), pe o suprafață afectată de maxim 10 cm². Pacienților li s-a efectuat ambulator o ședință de crioterapie, urmată de o aplicare a podofilinei 25% sau podofilotoxinei 0.5 soluție, maxim 0.5 ml. După două săptămâni, pacienții au inițiat tratamentul la domiciliu cu sinecatechine 15% unguent, trei aplicații pe zi până la eliminarea tuturor verucilor sau maxim 16 săptămâni. La final,

utilizarea triplei terapii s-a demonstrat mai eficientă decât administrarea singulară a crioterapiei, podofilinei sau sinecatechinelor: s-a observat o rată de eliminare completă la 96.3% dintre pacienți (vs monoterapie cu crioterapie 79-88%, podofilotoxina 45-68 sau sinecatechine 51-54%), cu o rată de recidivă de doar 7.4% (vs monoterapie cu crioterapie 21-39%, podofilotoxina 60-90% sau sinecatechine 4-7%). Juhl et al și-a exprimat preferința de a utiliza sinecatechinele unguent versus imiquimod crema datorită profilului superior de siguranță (fără efecte adverse sistemice, fără risc de hipopigmentare în zonele tratate).

Totodată un studiu clinic randomizat, comparativ, cu trei brațe, a evaluat eficiența imiquimod 5% după procedurile ablativă versus utilizarea singulară a procedurilor ablativă sau imiquimod 5% cremă [29]. În acest studiu, terapia combinată s-a demonstrat la fel de eficientă că monoterapia cu imiquimod cremă (91.5% terapie combinată vs 93.7% monoterapie cu imiquimod). Așadar utilizarea iniquimodului după procedurile distructive nu a determinat în cadrul acestui studiu o creștere a eficienței în tratamentul VGEP.

Un alt studiu clinic randomizat publicat de On et al evaluează eficiența tratamentului combinat crioterapie-sinecatechine 15% unguent versus utilizarea singulară a crioterapiei [30]. În acest studiu pacienții cu minim 2 veruci anogenitale au fost tratați inițial cu o ședință de crioterapie, apoi au fost împărțiți 1:1 în două grupuri: un grup care a aplicat sinecatechine 15% unguent de două ori pe zi până la eliminarea tuturor verucilor anogenitale, alt grup care nu a primit niciun alt tratament. Pacienții au fost monitorizați 65 de săptămâni după tratament. Evaluarea finală a evidențiat o reducere semnificativă a numărului de veruci în grupul tratat crioterapie-Veregen (-5.00) versus utilizarea singulară a crioterapiei, unde rata de eliminare a verucilor a fost semnificativ mai mică (-2.1).

Puviani et al a evaluat în cadrul unui studiu clinic multicentric, randomizat și controlat [31] eficiența administrării de două ori pe zi (dimineața și seara) a sinecatehinelor 10% ca terapie secvențială, proactivă a VGEP în vederea reducerii ratei de recidivă după distrucția leziunilor multiple cu laserul CO2. Toți pacienții incluși în studiu aveau un istoric de recurență a VGEP după o medie de 4.5 tratamente ablative efectuate. Evaluarea după 12 săptămâni a evidențiat o rată de recidivă de doar 5% în grupul tratat cu sinecatehine 10% comparativ cu 29% recurentă la pacienții din grupul de control.

Concluzii

Chiar dacă în prezent nu există suficiente dovezi în acest sens și este nevoie de mai multe studii randomizate și controlate pentru a recomanda ca primă linie de tratament, asocierea procedurilor distructive cu imunomodulatele locale, în particular cu sinecatehinele 10% unguent, reprezintă cea mai bună opțiune pentru majoritatea pacienților cu VGEP. Această combinație este utilizată în practica curentă de numeroși medici dermatologi și are ca principal avantaj creșterea eficienței terapiilor actuale, cumulată cu reducerea numărului de episoade recidivante și creșterea implicită a aderenței pacienților la procedurile distructive efectuate în ambulator.

Dintre toate terapiile imunomodulatoare, autorii acestui ghid recomandă administrarea sinecatehinelor 10% unguent versus imiquimod 5% crema după toate procedurile distructive efectuate în ambulator, datorită profilului superior de tolerabilitate și lipsa efectelor adverse la nivel sistemic.

Profilaxia – are un rol extrem de important. Din acest motiv consilierea este foarte importantă. Totodată notificarea și consultul

partenerului/partenerilor sexuali sunt absolut necesare. Până la consultul și tratamentul partenerilor nu sunt indicate relațiile sexuale.

Pe lângă abținerea sau utilizarea prezervativelor vaccinarea reprezintă o abordare modernă și de succes în realizarea profilaxiei. Sunt trei vaccinuri anti HPV cu acțiune directă pe tipurile HPV de risc înalt [32]. Acestea au fost dezvoltate pornind de la faptul că deși sunt identificate mai mult de 200 de tipuri de HPV doar câteva sunt clasificate cu risc carcinogenic mai ales tipurile 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 și 59 [33]. Dintre acestea tipurile 6 și 11 sunt responsabile de apariția verucilor anogenitale [32,34].

Vaccinul tetravalent (GARDASIL®) a fost aprobat în anul 2006 și are indicație în imunizarea împotriva infecțiilor HPV cu tulpinile 6,11,16,18 cu indicație de la vârsta de 9 ani. Odată cu dezvoltarea vaccinului nonavalent cel tetravalent a început să fie din ce în ce mai puțin folosit.

Vaccinul bivalent (CERVARIX®) a fost aprobat în anul 2009 și are indicație în imunizarea împotriva infecțiilor HPV cu tulpinile 16 și 18 cu indicație de la vârsta de 9 ani.

Vaccinul nonavalent (GARDASIL 9®) a fost aprobat în anul 2014 și are indicație în imunizarea împotriva infecțiilor HPV cu tulpinile 6,11,16,18,31,33,45,52,58 cu indicație de la vârsta de 9 ani.

Vaccinurile tetravalent și nonavalent au indicație (printre altele) în imunizarea împotriva verucilor anogenitale (Condyloma acuminata) determinate de tipurile specifice de HPV [35,36]. În conformitate cu date din literatura de specialitate dar și din rezumatul caracteristicilor produsului, vaccinul nonavalent a demonstrat o eficacitate de 89%

pentru prevenirea condiloamelor genitale la bărbați și 99% pentru prevenirea condiloamelor genitale la femei [36].

Vaccinarea este recomandată de regulă înainte de începerea vieții sexuale. Inițial au fost derulate programe de vaccinare pentru femei. În ultima perioadă multe țări au extins aceste programe și pentru băieți și facem referire aici la țări ca Austria [37], Belgia [38], Croația [39], Republica Cehă [40], Danemarca [41], Finlanda [42], Germania [43], Irlanda [44], Italia [45], Liechtenstein, Olanda [46], Norvegia [47-49], Suedia [50,51] și Marea Britanie (UK) [52,53]. În prezent alte state europene discută despre extinderea acestor programe și pentru băieți [54,55].

Vaccinul nonavalent trebuie administrat prin injectare intramusculară în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei. Ținând cont de modificări care pot apărea ulterior în schema de vaccinare recomandăm consultarea în permanență a Rcp-ului produsului.

Schema de vaccinare pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani, la momentul primei injectări [56]

Schema de administrare cu 2 doze reprezintă o alternativă atât pentru fete, cât și pentru băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani, la momentul primei injectări.

Conform datelor disponibile, vaccinul nonavalent poate fi administrat conform unei scheme cu 2 doze, în cadrul căreia cea de-a doua doză se va administra în interval de 5-13 luni de la prima doză [56]. Dacă a doua doză de vaccin este administrată mai devreme de 5 luni după prima doză, trebuie administrată întotdeauna o a treia doză.

Schema de vaccinare pentru persoanele cu vârsta de 15 ani și peste, la momentul primei injectări [56].

Schema de administrare cu 3 doze reprezintă o alternativă atât pentru fete, cât și pentru băieți cu vârsta de 15 ani și peste, la momentul primei injectări.

A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele 3 doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

Bibliografie

1. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR 2015; 64: 1–140. <http://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf> (accesat 16 Martie 2016).
2. Gilson R., Nugent D., Werner R.N., Ballesteros J., Ross J., Stockfleth E. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Aug;34(8):1644-1653.
3. Stockfleth E, Meyer T, Meyer T. Sinecatechins (Polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts and possible future indications. *Expert Opin Biol Ther*. 2014 Jul;14(7):1033-43.
4. Meltzer SM, Monk BJ, Tewari KS Green tea catechins for treatment of external genital warts. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Mar;200(3):233.e1-7.
5. Tying SK Sinecatechins. Effects on HPV-Induced Enzymes Involved in Inflammatory Mediator Generation. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012 Jan; 5(1): 19–26.
6. Tatti S, Stockfleth E, Beutner KR, Tawfik H, Elsasser U, Weyrauch P, Mescheder A. Polyphenon E: a new treatment for external anogenital warts. *Br J Dermatol*. 2010 Jan;162(1):176-84.
7. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, Thielert C. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008 Jun;158(6):1329-38.
8. Schön MP, Schön M. Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157 Suppl 2:8-13.
9. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, Hougham AJ, Schmitt KA. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol*. 1998 Jan;134(1):25-30.
10. Beutner KR, Tying SK, Trofatter KF Jr, Douglas JM Jr, Spruance S, Owens ML, Fox TL, Hougham AJ, Schmitt KA. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Apr;42(4):789-94.
11. Kumar B, Narang T. Local and systemic adverse effects to topical imiquimod due to systemic immune stimulation. *Sex Transm Infect* 2011;87:432.
12. Domingues E, Chaney KC, Scharf MJ, et al. Imiquimod reactivation of lichen planus. *Cutis* 2012;89:276–7, 83.

13. Patel U, Mark NM, Machler BC, et al. Imiquimod 5% cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism. *Br J Dermatol* 2011;164:670-2.
14. Gordaliza M, Castro MA, del Corral JM, Feliciano AS. Antitumor properties of podophyllotoxin and related compounds. *Curr Pharm Des.* 2000 Dec; 6 (18):1811-39.
15. Beutner KR, Conant MA, Friedman-Kien AE, Illeman M, Artman NN, Thisted RA, King DH. Patient-applied podofilox for treatment of genital warts. *Lancet.* 1989 Apr 15;1(8642):831-4.
16. Kirby P, Dunne A, King DH, Corey L. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med.* 1990 May;88(5):465-9.
17. G von Krogh, Szpak E, Andersson M, Bergelin I. Self-treatment using 0.25%-0.50% podophyllotoxin-ethanol solutions against penile condylomata acuminata: a placebo-controlled comparative study. *Genitourin Med.* 1994 Apr; 70(2): 105–109.
18. Vender R, Bourcier M, Bhatia N, Lynde C. Therapeutic options for external genital warts. *J Cutan Med Surg.* 2013 Dec;17 Suppl 2:S61-7.
19. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012 Jun;5(6):25-36.
20. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med.* 1990 Feb;66(1):16-9.
21. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RN. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med.* 1987 Dec; 63(6): 390–392.
22. Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. *Lancet.* 1985 Nov 23;2(8465):1146-8.
23. Kumar B, Narang T. Local and systemic adverse effects to topical imiquimod due to systemic immune stimulation. *Sex Transm Infect* 2011;87:432.
24. Domingues E, Chaney KC, Scharf MJ, et al. Imiquimod reactivation of lichen planus. *Cutis* 2012;89:276–7, 83.
25. Patel U, Mark NM, Machler BC, et al. Imiquimod 5% cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism. *Br J Dermatol* 2011;164:670-2.

26. Lacey CJ Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol.* 2005 Mar;32 Suppl 1:S82-90.
27. Schöfer H, Tatti S, Lynde CW, Skerlev M, Hercogová J, Rotaru M, Ballesteros J, Calzavara-Pinton P. Sinecatechins and imiquimod as proactive sequential therapy of external genital and perianal warts in adults. *Int J STD AIDS.* 2017 Dec;28(14):1433-1443.
28. Juhl ME, Seferovic V, Antonijevic S, Krunic A. Combined treatment of anogenital HPV infection with cryodestruction, podophyllin 25% and post-ablation immunomodulation with sinecatechins 15% ointment - a retrospective analysis. *Int J STD AIDS.* 2016 Oct;27(12):1071-1078.
29. Schöfer H, Van Ophoven A, Henke U, Lenz T, Eul A. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *Eur J Dermatol.* 2006 Nov-Dec;16(6):642-8.
30. On SC, Linkner RV, Haddican M, Yaroshinsky A, Gagliotti M, Singer G, Goldenberg G. A single-blinded randomized controlled study to assess the efficacy of twice daily application of sinecatechins 15% ointment when used sequentially with cryotherapy in the treatment of external genital warts. *J Drugs Dermatol.* 2014 Nov;13(11):1400-5.
31. Puviani M, Galluzzo M, Talamonti M, Mazzilli S, Campione E, Bianchi L, Milani M, Luppino I, Micali G Efficacy of sinecatechins 10% as proactive sequential therapy of external genital warts after laser CO 2 ablative therapy: The PACT study (post-ablation immunomodulator treatment of condylomata with sinecatechins): a randomized, masked outcome assessment, multicenter trial. *Int J STD AIDS* 2019 Feb;30(2):131-136.
32. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017
33. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2019 May;37(5):324-334.
34. . Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>
35. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017, [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/human-papillomavirus-\(hvp\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/human-papillomavirus-(hvp)), Ultima accesare: 25 Noiembrie 2021

36. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, GARDASIL 9, MSD, 2021
37. Paul KT. "Saving lives": Adapting and adopting Human Papilloma Virus (HPV) vaccination in Austria. *Soc Sci Med.* 2016;153:193-200.
38. Nancy T, Gerken S, Cornelis J, Jaspers V, Hanquet G. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination of boys in Belgium. *Belgian Health Care Knowledge Centre*; 2019 15 July 2019.
39. Health; ClOp. Immunisation against Human Papillomavirus 2016 [
40. Republic; C-CCSPitC. Vaccinating girls and boys against human papillomavirus (HPV) prevents the development of several serious cancers and protects human lives [Available from: <https://www.cervix.cz/index-en.php?pg=news&aid=289>.
41. Aeldreministeriet S-o. Regeringen vil tilbyde gratis HPV-vaccine til drenge 2018 [29 August 2018]. Available from: http://www.sum.dk/Aktuelt/Nyheder/Forebyggelse/2018/August/Regeringen-vil-tilbyde-gratis-HPV-vaccine-til-drenge.aspx?utm_source=POLITICO.EU&utm_campaign=97056a6badEMAIL_CAMPAIGN_2018_08_29_02_38&utm_medium=email&utm_term=0_10959edeb5-97056a6bad-190032977. SCIENTIFIC ADVICE Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, PLHIV and 9-valent HPV vaccine introduction 29
42. The National Institute for Health and Welfare recommends including the HPV vaccine in the boys' vaccination programme [press release]. Helsinki, 25 January 2019 2019.
43. Takla A, Wiese-Posselt M, Harder T, Meerpohl JJ, Robl-Mathieu M, Terhardt M, et al. Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018;61(9):1170-86.
44. Health Information and Quality Authority. Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys. Dublin: Health Information and Quality Authority; 2018 4 December 2018.
45. salute; Md. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 2017 [Available from: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf.
46. Netherlands; HCot. Vaccination against HPV. 2019 19 June 2019. Report No.: 2019/09.
47. Norwegian Ministry of Health and Care Services. Free HPV vaccine to boys 2017 [Available from: <https://www.regjeringen.no/en/aktuelt/free-hpv-vaccine-to-boys/id2552726/>.

48. Juvet LK, Saeterdal I, Couto E, Harboe I, Klemp M. Effect of HPV-vaccination of boys: Norwegian Institute of Public Health; 2015 [Available from: <https://www.fhi.no/en/publ/2015/effect-of-hpv-vaccination-of-boys/>].
49. Jimenez E, Torkilseng EB, Klemp M. Cost-effectiveness of HPV vaccination of boys aged 12 in a Norwegian setting. Kunnskapscenteret (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services); 2015. Report No.: 1890-1298.
50. HPV-vaccin införs för pojkar [press release]. 18 September 2019 2019.
51. Folkhälsomyndigheten- Public Health Agency of Sweden. Human papilloma virus vaccination of boys in the Swedish national vaccination programme 2017 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/6adf7b5f24b54399a5b42ef47c50b275/human-papilloma-virusvaccination-boys-swedish-national-vaccination-programme.pdf>].
52. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Statement on HPV vaccination 2018 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/726319/JCVI_Statement_on_HPВ_vaccination_2018.pdf].
53. Kmietowicz Z. Boys in England to get HPV vaccine from next year. *BMJ*. 2018;362:k3237.
54. Lei n.71/2018 de 31 de dezembro. Orçamento de Estado para 2019, 71/2018 (2018).
55. Martin JG. La Comunidad de Madrid amplía la vacuna del virus del papiloma humano a los primeros grupos de hombres 20 minutos 2019 [Available from: <https://www.20minutos.es/noticia/3614752/0/vacuna-madrid-papiloma-humano-virus/>].
56. GARDASIL® 9 Rezumatul Caracteristicilor Produsului

