

Leziuni cervicale HPV induse la femeia HIV pozitivă

HPV cervical lesion induced in the HIV positive woman

Mihai Mitran^{1,2},
Carmen
Georgescu¹,
Sorin Puia¹,
Maria
Comănescu^{1,2}

1. Spitalul Clinic
de Obstetrică-Ginecologie
„Prof. Dr. Panait Sârbu”
București
2. UMF „Carol Davila”
București

Abstract

The HPV-HIV co-infection represents an aggravating circumstance for the development of the cervical neoplasia. In the co-infection cases, the axiom according to which the HPV infection is asymptomatic and self-limited does not apply due to the immunological status of immunosuppression in the case of HIV positive patients. The study carried out over a period of 1 year confirms this hypothesis, namely: the HPV co-infection with clinical manifestation at the HIV positive patients is of 75%; the oncogene potential is much more increased than in the general population - 84.30%; the high-risk HPV roots are present in 67% of the cases. A diagnosis and a precocious therapeutic measure are required in this category of patients.

Keywords: HIV, HPV, co-infection, oncogenesis

Rezumat

Confecția HPV-HIV reprezintă o circumstanță agravantă pentru dezvoltarea neoplaziei de col uterin. În cazurile de coinfecție, axioma conform căreia infecția HPV este asimptomatică și autolimitată nu este valabilă, din cauza statusului imunologic de imunosupresie la pacientele HIV pozitive. Datele studiului nostru efectuat pe o perioadă de un an confirmă această ipoteză, și anume: coinfecția HPV cu exprimare clinică la pacientele HIV pozitive este de 75%; potențialul oncogen este mult mai crescut decât în populația generală - 84,3%; tulpinile HPV high-risk sunt prezente în 67% din cazuri. Se impun, la această categorie de paciente, un diagnostic și o sancțiune terapeutică precoce.

Cuvinte-cheie: HIV, HPV, coinfecție, oncogenează

Introducere

România are un model de mortalitate prin cancer de col uterin profund defavorabil față de media Uniunii Europene. Recomandarea Consiliului Europei nr. 2003/878/EC specifică organizarea de screening populațional pentru cancerul de col înainte de vârsta de 30 de ani. Codul European conține recomandări explicite privind prevenția cancerului de col uterin^(1,2). Infecțiile cu tipurile oncogene de HPV reprezintă principala cauză de dezvoltare a neoplaziilor intraepiteli-ale cervicale (CIN) și a cancerului de col uterin. Locul de acțiune al HPV este la nivelul joncțiunii scuamo-cilindrice și a zonei de transformare de la nivelul colului. Factorii oncogeni, în speță HPV, favorizează evoluția anarhică spre epitelii atipice pe epiteliul pavimentos exocervical înlocuit de epiteliul cilindric. Remanierea prin metaplazie epidermoidă anormală și hiperplazie bazală constituie punctul de plecare al dezvoltării epiteliului atipic^(3,4). Factorii de risc ai progresiei HPV - cancer sunt necunoscuți, incluzând tipul de HPV, intensitatea infecției, imunitatea mediată celular^(5,6,7). Numai 20% dintre cazurile infectate HPV dezvoltă infecție persistentă și o progresie a bolii. Diagnosticul modificărilor oncogenice determinate de infecția HPV impune corelarea diagnosticului citologic cu imaginea colposcopică și cu rezultatul examenului histologic⁽⁸⁾.

Din punct de vedere imunologic, infecția HPV are câteva particularități^(3,9,10):

- virusul HPV nu infectează sistemul sangvin;
- virusul HPV determină imunosupresie locală prin scăderea interferonului;
- infecția HPV nu produce distrugerea celulei-gazdă, deci nu se eliberează kinine proinflamatorii;
- tulpinile high-risk promovează proliferarea celulelor infectate prin destabilizarea ADN-ului celular⁽⁷⁾;

■ persoanele cu deficiențe ale imunității mediate celular au rate mai mari de infectare cu HPV și mai multe șanse să se producă leziuni mai extinse, multifocale și displazice^(2,5).

În București, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sârbu” este, începând cu 1992, unitatea care consultă, dispensarizează și tratează sarcinile, nașterile, avorturile și patologia ginecologică asociată cu maladii transmisibile, datorită disponibilităților profesionale și circuitelor existente în spital, inclusiv pentru pacientele HIV pozitive.

Studiul de față încearcă să demonstreze susceptibilitatea și incidența deosebită a infecției HPV la pacientele HIV pozitive, infecția HPV putând fi considerată ca infecție oportunistă în contextul infecției HIV, ambele influențându-se și potențându-se reciproc. Studiul este de tip prospectiv, în desfășurare.

Au fost examinate 243 de paciente aflate în evidența INBI „Prof. Dr. Matei Balș” sau a Spitalului „Victor Babeș”, în decurs de un an (1.08.2014 - 31.07.2015). Acestea s-au prezentat pentru consultație, fără patologie a colului cunoscută anterior. Din lot au fost excluse gravidele.

Selectarea s-a făcut pe următoarele criterii:

■ examen clinic, examen colposcopic - la toate pacientele (243 de cazuri);

■ la pacientele cu patologie lezională majoră sau de supravegheat a colului, confirmată colposcopic, s-a completat cu examen citologic în mediu lichid - 128 de cazuri.

S-a procedat la o inversare a modalității de examinare față de protocoalele din literatură, deoarece a fost necesară selectarea atentă a pacientelor cu patologie evidentă a colului, pentru examinări ulterioare, având în vedere costul ridicat al acestor investigații.

Colposcopia a relevat:

A. Col negativ: 37 de cazuri.

B. Col lezional: 206 cazuri. Dintre acestea:

■ **ectopie** - 68 de cazuri. În cazurile de ectopie nu s-a efectuat testarea Babeș-Papanicolau;

■ **atipii minore** - 73 de cazuri, dintre care:

✓ la 15, la care aspectul a fost de mozaic fin, regulat, s-a efectuat testarea Babeș-Papanicolau;

✓ epiteliu aceto-alb - 48 de cazuri. La aceste cazuri s-a efectuat testarea Babeș-Papanicolau;

✓ punctație fină - 10 cazuri. Fără testare Babeș-Papanicolau;

■ **leziuni majore** - 60 de cazuri. În toate cazurile s-a efectuat testarea Babeș-Papanicolau;

■ **condilom plan** - 5 cazuri. În toate cazurile s-a efectuat testarea Babeș-Papanicolau;

Dintre cele 60 de cazuri de leziuni majore, 14 au reprezentat leziuni de supravegheat:

■ remaniere atipică incipientă - 12 cazuri;

■ remaniere atipică avansată - 2 cazuri;

Restul de 46 de cazuri au cuprins:

■ punctație neregulată - 21 de cazuri;

■ mozaic neregulat - 11 cazuri;

■ leucoplazie groasă, cu vase atipice - 8 cazuri;

■ eroziune - 6 cazuri.

Rezultatele examenului citologic Babeș-Papanicolau (128 de testări) au evidențiat:

■ H-SIL (leziune scuamoasă intraepitelială de grad înalt) - 41 de cazuri.

■ L-SIL (leziune scuamoasă intraepitelială de grad scăzut) - 15 cazuri, din care 6 cu atipii HPV;

■ ASC-US (celule scuamoase atipice de semnificație nedeterminată) - 31 de cazuri;

■ AGC (atipii celulare glandulare NOS) - 1 caz;

■ NLIM (negativ pentru o leziune intraepitelială sau malignă) - 40 de cazuri.

S-a efectuat testarea HPV-ADN în 64 de cazuri. Rezultate:

■ tulpini high-risk (HR - 16, 18, 31, 33, 35, 51) - 49 de cazuri;

■ tulpini low-risk (LR - 6, 11, 42) - 11 cazuri;

■ negativ - 4 cazuri.

Într-un caz, examenul colposcopic a relevat o leziune de tip condilom plan, la care rezultatul testului Babeș-Papanicolau în mediu lichid a fost NLIM, dar testarea ADN-HPV a fost pozitivă pentru tulpini HR^(16,18).

În cadrul colaborării cu un laborator privat s-au efectuat teste de tip Elisa pentru depistarea oncoproteinelor HPV de tip E6/E7 la 36 de paciente. Rezultatele au fost pozitive în 12 cazuri, în concordanță cu prezența HPV-HR pozitiv - în toate cazurile.

Tratamentul efectuat - 206 cazuri:

A. Local - toaletă locală, tratament cu ovule vaginale - 127 de cazuri;

B. Chirurgical - 79 de cazuri:

■ ERAD (electrorezeție cu ansă diatermică): 19 cazuri;

■ DC (diatermocauterizare): 60 de cazuri.

Rezultate anatomopatologice:

■ CIN-1, cu atipii HPV prezente - 3 cazuri;

■ CIN-2, cu atipii HPV prezente - 5 cazuri;

■ CIN-3, cu atipii HPV prezente - 5 cazuri;

Controlul post-intervenție - 96 de cazuri.

Precizare: 3 paciente cu L-SIL și HPV pozitiv s-au pierdut din evidență.

Reevaluare colposcopică după 3 luni de la tratamentul chirurgical - 40 de cazuri: 15 după ERAD și 25 după DC. În

toate cazurile s-a constatat epiteliu cervical Lugol pozitiv și citologie NLIM la retestare.

Concluzii

1. La femeia HIV pozitivă, coinfecția HPV este un factor major de risc pentru oncogeneza colului.

2. Axioma conform căreia infecția HPV este asimptomatică și autolimitată nu este valabilă în cazul coinfecției la femeia seropozitivă, dat fiind statusul imunologic de imunodeprimare, prezența mai multor tulpini, lipsa răspunsului imun la sistemul de camuflaj imunitar al HPV.

3. Din rezultatele studiului nostru reiese faptul că este mai frecventă coinfecția HPV cu exprimare clinică la pacientele HIV pozitive (circa 75% din pacientele examinate), iar potențialul oncogen este mult mai crescut decât în populația generală (84,3%).

4. HPV cu tulpini high-risk a fost prezent la 55 de paciente (din 81 testate, reprezentând 67,8%). 27% dintre pacientele cu col lezional sunt HPV-HR pozitive.

5. Testarea pentru oncoproteinele HPV E6/E7 s-a folosit într-un număr limitat de cazuri (36), cu toate că are un preț accesibil, iar rezultatele sunt în concordanță cu prezența tulpinilor HPV-HR.

6. La pacientele la care s-a practicat ERAD - 19 cazuri, rezultatul anatomopatologic a fost pozitiv pentru CIN1 (3 cazuri), CIN2 (5 cazuri) sau CIN3 (5 cazuri), cu atipii HPV prezente în toate cazurile.

Reevaluarea colposcopică după 3 luni de la tratamentul chirurgical a constatat col negativ colposcopic, iar citologia a relevat NLIM în 40 de cazuri.

7. Se desprinde concluzia că la aceste paciente sancțiunea terapeutică chirurgicală trebuie efectuată precoce, cu tendință la eradicarea leziunii, dar este obligatorie și urmărirea sistematică, în timp, a epitelizării post-intervenție, precum și a citologiei cervicale. ■

Mențiune: Această lucrare a fost cofinanțată din Fondul Social European, prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, proiect numărul POSDRU/159/1.5/S/138907, „Excelență în Cercetarea Științifică, Interdisciplinară, Doctorală și Postdoctorală, în Domeniile Economic, Social și Medical - EXCELSIS”, coordonator: Academia de Studii Economice din București.

Bibliografie

- Hudiță D, Russu M. SIDA, în Munteanu I, Tratat de Obstetrică, Ed. Academiei Române, Buc, 2000:1258-64.
- Ordinul MS nr. 422/2013 pentru aprobarea normelor tehnice de realizare a Programelor Naționale de Sănătate pentru anii 2013, 2014. Monitorul Oficial al României nr. 173bis/29 martie 2013.
- Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Williams Gynecology, McGraw-Hill Companies Inc, 2008;cap.30:646-65.
- Peltecu Gh. Leziunile precursore ale cancerului de col uterin. în "Tratat de Chirurgie", sub red. Popescu I, Ciuce C, vol. V, Obstetrică și Ginecologie, coord. Peltecu Gh, Ed. Academiei Române, Buc, 2014:139-53.
- Knipe, David M. et al. - Fields Virology, 4th Ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2007:971-2.
- Benea EO, Streinu-Cercel A. Ghid terapeutic în infecția HIV/SIDA la adolescenți și adulți. Ministerul Sănătății, București, 2006.
- Baseman J.G., Koutsky L.A. - The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol. 2005;32(suppl 1):S16-S24.
- Căpălnă ME. Modificările componentei celulare a imunității cervicale în cursul infecțiilor cu tipuri HPV cu risc oncogen crescut. Obstet.-Ginec. LVI, 2008:161-9.
- Tica V, Stamatian F. Infecția HIV în sarcină, Seria Ghiduri Clinice pentru Obstetrică și Ginecologie, Ghidul 26, 01.03.2007.
- http://www.cdc.gov/hpv/whatishpv.html.