

BÖLÜM 31

HPV KONDÜLOM TANI VE TEDAVİSİ

Barış SEVER¹

Giriş

Human papilloma virus (HPV), cildin ve mukozal dokunun çok yaygın görülen bir enfeksiyon nedenidir. Anogenital siğiller olarak bilinen kondüloma aküminata (KA), anogenital bölgedeki HPV enfeksiyonuna bağlı olarak gelişir. KA tipik olarak dış genital, perianal cilt, perine veya kasıkta yumuşak papüller veya plaklar şeklinde kendini gösterir. Çoğu KA olgusunda HPV tip 6 ve/veya 11 tespit edilir [1].

Etiyoloji

HPV, Papillomaviridae ailesine ait bir zarfsız, çift sarmallı DNA virüsüdür. Yapılan araştırmalarda, 40'tan fazlası cinsel temas yoluyla bulaşabilen ve anogenital bölgeyi enfekte edebilen 200 HPV türü tanımlanmıştır [2, 3]. HPV'nin virolojisi ayrıntılı olarak incelenmiştir. HPV, iki kapsüllü yapısal protein içeren, L1 ve L2 dahil olmak üzere sekiz geni kodlayan sekiz kilobazlık dairesel genomlu küçük, zarfsız virüslerdir [4]. Hücre kültürü sisteminde rekombinant olarak ifade edilen L1 proteini, virüs benzeri bir partikül (VLP) oluşturmak üzere viral genomun yokluğunda kendi kendine birleşir. L1 VLP, HPV aşılarında kullanı-

lan immünojendir. L2, L1 ile birlikte HPV infeksiyesine aracılık eden minör kapsid proteinidir [4, 5]. Virüsün replikasyon döngüsü, epitelyal farklılaşmaya (yani, keratinositin olgunlaşmasına) bağlıdır. Bazal kök hücrenin ilk enfeksiyonu epiteldeki mikroskopik kırılmaların bir sonucu olarak ortaya çıkar [6, 7]. Enfekte edici HPV virionları, dokuya özgü heparan sülfat proteoglikanlar yoluyla bazal kök hücreye bağlanıyor gibi görünmektedir [8-10].

HPV yapı olarak küçüktür ancak kompleks bir yapıya sahiptir. Bu yapı, fonksiyonel olarak erken bölge (early: E), geç bölge (late: L) ve uzun kontrol bölgesi (long control region: LCR) olmak üzere üç bölgeye bölünür [11]. Tüm HPV'lerde bu üç bölge iki adet poliadenilasyon (pA) bölgesi tarafından ayrıştırılmaktadır: Erken pA ve geç pA. E bölgesinde, altı ORF (Open reading frame-açık okuma bölgesi) ve L bölgesinde iki ORF bulunur. Erken proteinler E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 viral replikasyon ve hücre transformasyonunda rol alır. E3 ve E8 de aynı bölgede oluşmakta olup, E2 bölgesinin delesyonu sırasında ortaya çıktığı düşünülmektedir. Geç gen bölgesinde ise L1 ve L2 genleri kodlanmaktadır. L1 geni major kapsid proteini, L2 geni minör kapsid proteini-

¹ Op. Dr. Barış SEVER, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Perinatoloji Bölümü drbarissever@hotmail.com



Gebelerde tedavi:

Hamilelikte anogenital siğillerle karşılaşıldığında üç önemli sorun ortaya çıkar:

- Hamilelik durumunda hastalığın kötüleşmesi
- Güvenli ve etkili tedavi seçeneği
- Fetüse potansiyel dikey geçiş

Gebelik, hücre aracılı bağışıklıkta bir azalma ile ilişkilidir ve bu, viral enfeksiyonun kötüleşmesine yol açabilir. Az sayıda çalışma gebelikte insan papilloma virüsünü (HPV) değerlendirmiştir ve bu çalışmaların çoğu prevalansta bir artış göstermiştir [65-66]. Gebe kadınlarda anogenital siğillerin tedavisi için endikasyonlar, hamile olmayan kadınlar için olanlara benzer. Ayrıca doğum kanalını (vajina ve perine) potansiyel olarak tıkayan lezyonlar vajinal doğum sırasında komplikasyonlarından kaçınmak için tedavi edilmelidir. Tedavi, vertikal bulaşma riskini azaltmayabilir. Gebelikte tedavi seçenekleri sınırlıdır çünkü podofilin, podofilotoksin, interferon ve FU, potansiyel fetal zarar nedeniyle kontrendikedir. Bununla birlikte, gebelikte imikimod veya sinekatekin kullanımına ilişkin verilerin azlığı göz önüne alındığında, bu ilaçlar genellikle önerilmemektedir. TCA'nın sistemik absorpsiyonu ve bilinen fetal etkisi yoktur; bu nedenle hamile kadınlar için tercih edilen tıbbi tedavidir. Gebeliğin ikinci yarısında TCA kullanıldığında klirens oranları en yüksek ve nüks oranları en düşüktür. Kriyoablasyon ayrıca gebelikte kullanım için güvenli ve etkili bir tedavi olarak kabul edilir [67]. TCA tedavisine, kriyoablasyondan daha az yan etkisi olduğu için başlamayı tercih edilebilir.

HPV, küçük çocuklarda mukozal, konjunktival veya laringeal hastalık olarak ortaya çıkabilir. Juvenil başlangıçlı respiratuar papillomatoz (JRP), nadir de olsa en şiddetli sonuçtur. Çocuklara genellikle 2 ila 5 yaşlarında bu durum teşhisi konur ve yaşamları boyunca birden fazla cerrahi prosedür gerekebilir. Epidemiyolojik çalışmalar JRP'yi maternal anogenital siğil geçmişi ile ilişkilendirmiştir. Siğillerin antenatal tedavisinin fetüse viral geçiş üzerindeki etkisini inceleyen hiçbir

çalışma yoktur. Görünür lezyonların tedavisinin HPV virüsünü, özellikle üst vajina ve endoservikal kanaldaki virüsü ortadan kaldırması olası olmadığından, bulaşma potansiyeli muhtemelen tedaviden sonra bile devam etmektedir. Yenidogan enfeksiyonu, unrüptüre membranlarla sezaryen doğumunu takiben tanımlanmıştır ve plasental dokuda ve kordon kanında HPV DNA'nın saptanması, doğum şekline bakılmaksızın, dikey geçişin antepartum olabileceğini düşündürmektedir. Bu veriler, sezaryenle doğumun olası morbiditesinin yanı sıra elektif sezaryen doğumun HPV bulaşmasını önlediği kanıtlanmadığı gerçeği ışığında, anogenital siğilleri olan kadınlara önlemenin tek göstergesi olarak sezaryen doğum yapılmamasını gerekir. Vulvar veya vajinal siğiller doğum kanalını tıkarsa sezaryen doğum endikedir, çünkü lezyonlar kanamaya neden olabilir veya vajinal doğum sırasında distosiye neden olabilir.

Sonuç

HPV kondülomları sık görülen bir durumdur. Tedavisindeki zorluklar, kolay bulaşıcılığı, getirdiği sosyo-psikolojik sıkıntılar, konuyu daha önemli bir hale getirmektedir. Hastaya yaklaşım ve tedavi şekli en uygun-güncel yöntemlerle yapılarak, hastanın rutin hayatına geri dönebilmesini sağlamak en önemli amaç olmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1) Wen L, Kung L, Peng W. Management of condyloma acuminatum. J Chin Med Assoc. 2019 Aug;82(8):605-606. doi: 10.1097/JCMA.000000000000127.
- 2) Xianling C, Ran S, Xuewen Z, Yuqian W, Liying W. Correlation of human papillomavirus types with clinical features of patients with condyloma acuminatum in China. Int J Dermatol. 2016 Jul;55(7):775-80. doi: 10.1111/ijd.12964.
- 3) Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants'meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention www. cdc. gov/std/hpv/hpv-supplement99. pdf (Accessed on February 08, 2016).
- 4) Yang R, Yutzy WH 4th, Viscidi RP, Roden RB. Interaction of L2 with beta-actin directs intracellular transport of papillomavirus and infection. J Biol Chem 2003; 278:12546.



- 5) Yang R, Day PM, Yutzy WH 4th, et al. Cell surface-binding motifs of L2 that facilitate papillomavirus infection. *J Virol* 2003; 77:3531.
- 6) Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110:525.
- 7) Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 2006; 116:1167.
- 8) Johnson KM, Kines RC, Roberts JN, et al. Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papillomavirus. *J Virol* 2009; 83:2067.
- 9) Selinka HC, Florin L, Patel HD, et al. Inhibition of transfer to secondary receptors by heparan sulfate-binding drug or antibody induces noninfectious uptake of human papillomavirus. *J Virol* 2007; 81:10970.
- 10) Shafti-Keramat S, Handisurya A, Kriehuber E, et al. Different heparan sulfate proteoglycans serve as cellular receptors for human papillomaviruses. *J Virol* 2003; 77:13125.
- 11) Avcı GA, Bozdayı G. İnsan papilloma virüsü. *Kafkas J Med Sci* 2013; 3(3):136-144. doi: 10. 5505/kjms. 2013. 52724
- 12) Uptodate (2019). Condylomata acuminata (anogenital warts) in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis. (01/02/2021 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-treatment-of-vulvar-and-vaginal-warts?search=hpv%20condyloma&source=search_result&selected_title=2~150&usage_type=default&display_rank=2 adresinden ulaşılmıştır)
- 13) Vanja K, Zvonimir B. Genital human papillomavirus infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018 Mar 1;23:1587-1611. doi: 10. 2741/4662.
- 14) Cook TA, Brunschwig JP, Butel JS, et al. Laryngeal papilloma: etiologic and therapeutic considerations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1973; 82:649.
- 15) Hallden C, Majmudar B. The relationship between juvenile laryngeal papillomatosis and maternal condylomata acuminata. *J Reprod Med* 1986; 31:804.
- 16) Quick CA, Watts SL, Krzyzek RA, Faras AJ. Relationship between condylomata and laryngeal papillomata. Clinical and molecular virological evidence. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89:467.
- 17) Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78:186.
- 18) Kashima HK, Shah K. Recurrent respiratory papillomatosis. Clinical overview and management principles. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14:581.
- 19) Ferenczy A. HPV-associated lesions in pregnancy and their clinical implications. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 32:191.
- 20) Patsner B, Baker DA, Orr JW Jr. Human papillomavirus genital tract infections during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33:258.
- 21) Sedlacek TV, Lindheim S, Eder C, et al. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:55.
- 22) Shah K, Kashima H, Polk BF, et al. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 1986; 68:795.
- 23) Rogo KO, Nyanjera PN. Congenital condylomata acuminata with meconium staining of amniotic fluid and fetal hydrocephalus: case report. *East Afr Med J* 1989; 66:411.
- 24) Sarkola ME, Grénman SE, Rintala MA, et al. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87:1181.
- 25) Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101:645.
- 26) de Camargo CC, Tasca KI, Mendes MB, et al. Prevalence of Anogenital Warts in Men with HIV/AIDS and Associated Factors. *Open AIDS J* 2014; 8:25.
- 27) Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013; 13:39.
- 28) Fleischer AB Jr, Parrish CA, Glenn R, Feldman SR. Condylomata acuminata (genital warts): patient demographics and treating physicians. *Sex Transm Dis* 2001; 28:643.
- 29) Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, et al. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3316.
- 30) King EM, Gilson R, Beddows S, et al. Human papillomavirus DNA in men who have sex with men: type-specific prevalence, risk factors and implications for vaccination strategies. *Br J Cancer* 2015; 112:1585.
- 31) Marty R, Roze S, Bresse X, et al. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer* 2013; 13:10.
- 32) Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:867. e1.
- 33) Kaderli R, Schnüriger B, Brügger LE. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29:899.
- 34) Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, Alraddadi A, Alonso H, Majewski S, et al. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jun;33(6):1006-1019. doi: 10. 1111/jdv. 15570
- 35) Chae JY, Bae JH, Yoon CY, et al. Female urethral condyloma causing bladder outlet obstruction. *Int Neurourol J* 2014; 18:42.
- 36) Lawrence S, Walzman M, Sheppard S, Natin D. The psychological impact caused by genital warts: has the Department of Health's choice of vaccination missed the opportunity to prevent such morbidity? *Int J STD AIDS* 2009; 20:696.
- 37) Dong H, Shu D, Campbell TM, et al. Dermatoscopy of genital warts. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:859.
- 38) Handsfield HH. Clinical presentation and natural course of anogenital warts. *Am J Med* 1997; 102:16.
- 39) Doorbar J. Latent papillomavirus infections and their



- regulation. *Curr Opin Virol* 2013; 3:416.
- 40) Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. 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; 199:805.
- 41) Blomberg M, Friis S, Munk C, et al. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis* 2012; 205:1544.
- 42) Paul S, Cheng CE, Kroshinsky D. Combination Systemic Fluorouracil and Radiation for the Treatment of Recalcitrant Condyloma with Associated Squamous Cell Carcinoma in an Immunocompromised 15-Year-Old Girl. *Pediatr Dermatol* 2015; 32:e148.
- 43) Veasey JV, Framil VM, Nadal SR, et al. Genital warts: comparing clinical findings to dermatoscopic aspects, in vivo reflectance confocal features and histopathologic exam. *An Bras Dermatol* 2014; 89:137.
- 44) Pirog EC, Chen YT, Isacson C. MIB-1 immunostaining is a beneficial adjunct test for accurate diagnosis of vulvar condyloma acuminatum. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1393.
- 45) Freja L, Simon T. Skin diseases of the vulva: Infectious diseases. *Obstet Gynaecol*. 2017 Oct;37(7):840-848. doi: 10.1080/01443615.2017.1306696. Epub 2017 Apr 11.
- 46) Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
- 47) Sabah B, Nada Z, Siham D. Perianal giant condyloma Acuminatum-Buschke-Löwenstein tumor. *Presse Med*. 2019 May;48(5):584-585. doi: 0.1016/j.lpm.2019.02.021
- 48) von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, et al. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76:162.
- 49) Steben M, LaBelle D. Genital warts: Canadians' perception, health-related behaviors, and treatment preferences. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16:409.
- 50) Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002; 35:S210.
- 51) Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:e263.
- 52) Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, et al. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med* 1985; 313:784.
- 53) Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN, et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5:F71.
- 54) Sycuro LK, Xi LF, Hughes JP, et al. Persistence of genital human papillomavirus infection in a long-term follow-up study of female university students. *J Infect Dis* 2008; 198:971.
- 55) Bellina JH. The use of the carbon dioxide laser in the management of condyloma acuminatum with eight-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:375.
- 56) Vance JC, Davis D. Interferon alpha-2b injections used as an adjuvant therapy to carbon dioxide laser vaporization of recalcitrant ano-genital condylomata acuminata. *J Invest Dermatol* 1990; 95:146S.
- 57) Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, Wiley DJ. External genital warts: report of the American Medical Association Consensus Conference. *AMA Expert Panel on External Genital Warts*. *Clin Infect Dis* 1998; 27:796.
- 58) Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:e263.
- 59) Hans M. Therapeutic management of cutaneous and genital warts. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Sep;14(9):892-9. doi: 10.1111/ddg.12838.
- 60) Bonne W, Elswick RK Jr, Bailey-Farchione A, et al. Efficacy and safety of 0.5% podofilox solution in the treatment and suppression of anogenital warts. *Am J Med* 1994; 96:420.
- 61) Jianwei Y, Guoying N, Tianfang W, Kate M, Shelley C, Xuan P, et al. Genital warts treatment: Beyond imiquimod. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Jul 3;14(7):1815-1819. doi: 10.1080/21645515.2018.1445947
- 62) Maryam D, Sandip C, Kuldeep D, Minakshi P, Rekha K, Sameer H, et al. Advances in Designing and Developing Vaccines, Drugs and Therapeutic Approaches to Counter Human Papilloma Virus. *Front Immunol*. 2018 Nov 12;9:2478. doi: 10.3389/fimmu.2018.02478. eCollection 2018.
- 63) Andreas W, Bettina B, David R, Serab C, Irene M, Raffaella M, et al. Recurrence of genitals warts in pre-HPV vaccine era after laser treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Sep;300(3):661-668. doi: 10.1007/s00404-019-05242-5
- 64) Baggish MS. Improved laser techniques for the elimination of genital and extragenital warts. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:545.
- 65) Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer* 1987; 40:198.
- 66) Kemp EA, Hakenewerth AM, Laurent SL, et al. Human papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79:649.
- 67) Matsunaga J, Bergman A, Bhatia NN. Genital condylomata acuminata in pregnancy: effectiveness, safety and pregnancy outcome following cryotherapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:168.