

## PREVALENȚA TULPINILOR HPV DE RISC ÎNALT LA PACIENTELE HIV POZITIVE – STUDIU PRELIMINAR

SORIN ANDREI<sup>1</sup>, ANDREIA PAULA RÎMBEȚ<sup>2</sup>, LUCIAN PUȘCAȘIU<sup>3</sup>, KLARA BRÂNZANIUC<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

**Cuvinte cheie:** tulpini HPV, risc înalt, prevalență, pacienți HIV pozitivi

**Rezumat:** România la sfârșitul anilor '80 a fost pusă față în față cu una din cele mai dureroase probleme de sănătate publică: copiii infectați cu virusul HIV în urma unor proceduri medicale, ce au avut loc în spitale. Această situație nu a fost făcută publică mai devreme de 1989, astfel încât primele cazuri de infecție HIV la copil în România au fost identificate în acest an. Obiectivul studiului nostru este de a cerceta prezența infecției cu Virusul Papiloma Uman și de a analiza prevalența tulpinilor HPV înalt oncogene la acest grup special de pacienți. Testul molecular genetic permite la un nivel mare de sensibilitate detecția infecției HPV și genotiparea mai multor tipuri de tulpini: de risc mare, de risc nedeterminat și de risc scăzut. Din totalul celor 37 de pacienți HIV pozitivi cu vârsta cuprinsă între 20 și 24 de ani care au contactat infecția HIV pe cale parenterală în copilărie rezultatele au fost anormale în 16 cazuri, în restul de 21 de cazuri rezultatul fiind negativ. Tipajul HPV a decelat tulpini cu risc mare în 8 cazuri (59 în 5 cazuri, respectiv 31 în 3 cazuri), risc nedeterminat în 4 cazuri (de fiecare dată 53), respectiv risc scăzut în restul de 4 cazuri (11 în 3 cazuri și 4 un caz). Incluziunea testării HPV în screening-ul cancerului de col uterin la pacienții HIV pozitivi cu infecția dobândită iatrogen în copilărie necesită evaluări și validări ulterioare acestui studiu preliminar. Potențialul beneficiu ar fi creșterea ratei de detecție, lungirea intervalelor de testare, reducerea vizitelor și actelor medicale inutile și tratamentul adecvat al leziunilor decelate.

**Keywords:** HPV infections, high risk, prevalence, HIV positive patients

**Abstract:** At the end of the 80s, Romania has faced one of the saddest public health problems: children infected with HIV as a result of medical procedures performed in hospitals. This situation has not been disclosed before 1989, and as a result the first cases of HIV infections in children in Romania have been identified this year. The aim of our study is to study the presence of the human papilloma virus infection, and analyze the prevalence of highly oncogenic HPV strains in this special group of patients. The samples were processed at a genetics laboratory for molecular testing. The molecular genetic testing enables high sensitivity detection of HPV infection and genotyping of different strains: of high risk, of undetermined risk and of low risk. From the total of 37 HIV positive patients between 20 and 24 years old, who became HIV infected parenterally during childhood, the results were abnormal in 16 cases, and in the rest of 21 cases, the results were negative. HPV genotyping revealed high risk strains in 8 cases (59 in 5 cases, and 31 in 3 cases), undetermined risk strains in 4 cases (53 in all cases), and low risk strains in the remaining 4 cases (11 in 3 cases and 4 in one case). The inclusion of HPV testing in cervical cancer screening of patients with iatrogenic HIV infection acquired during childhood needs further evaluation and validation. The potential benefit would be an increase in the detection rate, lengthening the testing intervals, decreasing the number of visits and unnecessary medical procedures, and the correct treatment of the detected lesions.

### INTRODUCERE

România la sfârșitul anilor '80 a fost pusă față în față cu una din cele mai dureroase probleme de sănătate publică: copiii infectați cu virusul HIV în urma unor proceduri medicale, ce au avut loc în spitale.(1)

Această situație nu a fost făcută publică mai devreme de 1989, astfel încât primele cazuri de infecție HIV la copil în România au fost identificate în acest an.(1)

La persoanele HIV pozitive principalele manifestări patologice la nivel genital sunt cancerul invaziv de col uterin și leziunile precursorale ale acestuia (2,3), deoarece infecția cu HIV este un factor de risc crescut în dezvoltarea infecției cu HPV.(4)

În plus, tipurile oncogenice HPV constituie cel mai important factor etiologic al cancerului cervical.(5)

În România, pe de altă parte există cea mai mare mortalitate prin cancer de col uterin din Europa 13/100.000, adică o rată de 6.3 mai mare decât în alte țări europene.(6,7)

### OBIECTIV

Obiectivul studiului nostru este de a cerceta prezența infecției cu Virusul Papiloma Uman și de a analiza prevalența tulpinilor HPV înalt oncogene la acest grup special de pacienți.

### MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Studiul s-a desfășurat în cadrul Clinicii de Obstetrică și Ginecologie nr. 1 din Tîrgu-Mureș după avizul favorabil prealabil al Comitetului de Etică al Universității de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș. Toate paciențele au fost corect informate

<sup>1</sup>Autor corespondent: Sorin Andrei, Str. Ghe. Marinescu, Nr. 50, Tîrgu-Mureș, România, E-mail: andreisorin9@gmail.com, Tel: +40744 84346  
Articol intrat în redacție în 04.02.2013 și acceptat spre publicare în 09.04.2013  
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2013;2(2):42-44

cu privire la desfășurarea studiului și au semnat un document de consimțământ informat.

Din totalul de 148 femei HIV pozitive aflate în evidența Centrului Regional Tîrgu-Mureș, din cadrul Clinicii de Boli Infecțioase nr. 1, am decis să investigăm doar persoanele cu vârstă cuprinsă între 20 și 24 ani, care în totalitate au dobândit infecția HIV în urma unor proceduri medicale ce au avut loc în spitale, în perioada copilăriei, în total în număr de 37 la care s-a efectuat genotipare HPV după recoltare de secreție endocervicală, obținută prin periaj cu ajutorul unei periuțe rotative din plastic, conform instrucțiunilor din chitul de recoltare. Proba astfel obținută a fost prelucrată în laboratorul genetic pentru testul molecular. Testul molecular genetic permite la un nivel mare de sensibilitate detecția infecției HPV și genotiparea mai multor tipuri de tulpini: de risc mare: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82; de risc nedeterminat: 26, 53, 66; de risc scăzut: 6, 11, 13, 30, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 72, 74, 81, 83, 84, 91.

Testul molecular se bazează pe amplificarea prin metoda PCR a unei secvențe ADN, prezente în toate tulpinile HPV. Secvența amplificată conține unele diferențe specifice diferitelor tulpini, detecția acestor diferențe permite genotiparea exactă a tulpinii/tulpinilor prezente. Pentru obținerea unei înalte sensibilități și specificități, testul molecular utilizează două seturi de primeri PCR și control intern de calitate - excluzând astfel rezultatele fals negative.

### REZULTATE

Din totalul celor 37 de paciente HIV pozitive cu vârsta cuprinsă între 20 și 24 de ani care au contactat infecția HIV pe cale parenterală în copilărie, rezultatele au fost anormale în 16 cazuri, în restul de 21 de cazuri rezultatul fiind negativ. Tipajul HPV a decelat tulpini cu risc mare în 8 cazuri (59 în 5 cazuri, respectiv 31 în 3 cazuri), risc nedeterminat în 4 cazuri (de fiecare dată 53), respectiv risc scăzut în restul de 4 cazuri (11 în 3 cazuri și 4 un caz).

### DISCUȚII

Începând cu anul 1993, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) din SUA a inclus cancerul de col uterin între stările care definesc AIDS.(8)

La acestea se adaugă consensul unanim din literatură privitor la infecția persistentă cu HPV de risc înalt ca factor necesar pentru apariția cancerului de col uterin, precum și a leziunilor precanceroase – neoplazia intraepitelială cervicală de grad 3. Studiile epidemiologice au arătat că în aproape 100% din cazuri, cancerul de col uterin s-a dovedit pozitiv pentru HPV.(9)

Tulpina HPV 16 este cel mai carcinogenic genotip și se asociază cu aproximativ 55 – 60% din totalul cancerelor de col uterin.(5,9,10) Următoarea tulpină ca impact carcinogenetic este HPV 18, care se asociază cu circa 10-15% din cancerul cervical fiind mai ales asociat cu cancerul glandular, adenocarcinomul și carcinomul adenoscuamos, decât cu carcinomul cu celule scuamoase, în proporție de 32%, respectiv 8%.(5,9,10)

Stabilirea relației de cauzalitate dintre infecția HPV și cancerul de col uterin, împreună cu aprofundarea epidemiologiei și istoriei naturale a infecției cu HPV a generat modelul actual al carcinogenezei neoplasmului de col uterin ca următoarea secvență: infectarea cu HPV, persistența infecției HPV (opusul neutralizării), progresia spre displazie de col și finalmente invazia.(11,12)

Infecția genitală cu HPV se produce pe cale sexuală sau prin contact cutanat cu zonele genitale și prevalența este maximă la câțiva ani de la debutul vieții sexuale.(13)

Majoritatea covârșitoare (90%) a infecțiilor cu HPV devin indetectabile la 1-2 ani.(14,15) La femeile la care infecția persistă, riscul de a dezvolta leziuni precanceroase este semnificativ crescut. Astfel persistența la 1-2 ani a HPV16 este un bun predictor pentru apariția CIN3 în anii următori.(16,17,18,19) În lipsa tratamentului, CIN 3 are o probabilitate de 30% de a progresa spre cancer invaziv în următorii 30 de ani, respectiv odată tratat doar 1% din cazurile de CIN3 vor evolua spre cancer invaziv de col uterin.(20)

Rolul fundamental al screening-ului cancerului de col uterin este de a reduce morbiditatea și mortalitatea prin cancer de col uterin iar acest screening trebuie adresat dar și adaptat pacienților aparținând unor grupe de risc cum sunt pacientele HIV pozitive, în ciuda rezultatelor unor studii preliminare care nu au arătat o incidență crescută a displaziilor la aceste paciente.(3,21) Testarea HPV pare a anticipa mai bine care paciente vor dezvolta CIN 3 în următorii 5-15 ani decât o poate face citologia singură.(22-24)

### CONCLUZII

Includerea testării HPV în screening-ul cancerului de col uterin la pacientele HIV pozitive cu infecția dobândită iatrogen în copilărie necesită evaluări și validări ulterioare acestui studiu preliminar.

Potențialul beneficiu ar fi creșterea ratei de detecție, lungirea intervalului de testare, reducerea vizitelor și actelor medicale inutile și tratamentul adecvat al leziunilor decelate.

În redactarea ghidurilor de practică va fi însă obligatoriu să ținem cont de caracteristicile epidemiologice ale acestor paciente HIV pozitive cu infectare în copilărie, cu diagnosticare precoce și includerea în programe naționale de tratament și monitorizare, cu bună aderență la tratament și statut imun satisfăcător, dar care au ajuns acum în perioada reproductivă a vieții, cu consecințele epidemiologice de rigoare.

### Notă:

*Această lucrare este efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/89/1.5/S/64109.*

### REFERINȚE

1. Centrul Român HIV/SIDA din Institutul Național Prof. Dr. Matei Balș în colaborare cu Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA în România din Institutul Național de Boli Infecțioase Prof. Dr. Matei Balș; 2012.
2. Mandell GL, Mildvan D, eds. Atlas of Infectious Diseases. 2nd ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1997.
3. Andrei S, Chiriac C, Bacărea V, Pușcașiu L. Cervical cancer screening in HIV positive patients. A new face for an old tragedy? Gineco; 2012. p. 187-189.
4. Sun XW, Kuhn L, et al. Human Papillomavirus Infection In Women Infected with The Human Immunodeficiency Virus, The New England Journal of Medicine; 1997. p. 1343-1349.
5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003;348:518-527.
6. WHO Health for All Data Base. Standardized mortality rates for cervical cancer (0-64 age), per 100,000; 2004.
7. Ferlay J, et al. Globocan, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base, Lyon; 2004.
8. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1992;41:1-19.

9. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12-19.
10. 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;11:1048-1056.
11. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med.* 2003;348:489-490.
12. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370:890-907.
13. Mosher WD, Chandra A, Jones J. Sexual behavior and selected health measures: men and women 15-44 years of age, United States, 2002. *Adv Data.* 2005:1-55.
14. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis.* 2007;195:1582-1589.
15. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:513-517.
16. Kreiss JK, Kiviat NB, Plummer FA: Human immunodeficiency virus, human papillomavirus, and cervical intraepithelial neoplasia in Nairobi prostitutes. *Sex Transm Dis.* 1992;19:54-59.
17. Laga M, Icenogle JP, Marsella R: Genital papillomavirus infection and cervical dysplasia. *Int J Cancer.* 1992;50:45-48.
18. Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ.* 2009. p. 339.
19. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1478-1488.
20. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9:425-434.
21. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147-172.
22. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:46-52.
23. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 2008. p. 337-1754.
24. Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, et al. A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:1398-1409.