

CONDILOMATOSI GENITALE ESTERNA: GESTIONE CLINICA ED IMPATTO SOCIALE

Alberto Matteelli, Roberta Baschè, Viviana Bergamaschi,
Anna Cristina Carvahlo, Giampiero Carosi

Istituto Malattie Infettive e Tropicali – Università degli Studi di Brescia

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Alberto Matteelli

Istituto Malattie Infettive e Tropicali – Università degli Studi di Brescia

P.le Spedali Civili, 1, 25123 Brescia (BS) Italia

tel: +39 030 3995802; fax: 030 303061 e-mail: amatteelli@bsnet.it

ABSTRACT

External anogenital warts are caused by low risk human papillomaviruses: 90% of the cases are associated to HPV-6 and HPV-11. In the United Kingdom warts notifications raised 7 and 10 fold in males and females respectively from 1972 to 2006. An incidence of 6 cases per 1,000 women, and 240,000 total cases among women and men, were estimated in Italy in 2005 in a recent retrospective survey on a selected sample of gynaecologists. Genital wart do not contribute to mortality, and rarely cause severe morbidity, however, they do have a significant impact on quality of life and psycho-emotional health. They also determine an important burden on direct and indirect health expenditures: the estimate of costs generated by genital warts in Italy during 2005 was 80 millions euros. The diagnosis of this condition is clinical. Treatment aims at the removal of visibile lesions, while eradication of the causative agent cannot be achieved. Both medical and surgical treatment options are available: the choice is based on number, dimensions and location of the lesions, instruments availability and on patient's preference. Counselling is an essential component of care and should promote behaviours at low risk for sexually transmitted infections, offer screening tests for HIV and other STIs and discuss infectiousness and prevention of further transmission.

Key words: *papillomaviruses; genital wart*

RIASSUNTO

La condilomatosi genitale è l'espressione clinica dei papillomavirus umani a basso rischio oncogeno: nel 90% dei casi sono implicati HPV-6 e HPV-11. Nel Regno Unito le notifiche per condilomatosi sono aumentate di 7 ed 10 volte per uomini e donne rispettivamente tra il 1972 ed il 2006. In Italia un recente studio su un campione selezionato di ginecologi ha stimato retrospettivamente per il 2005 6 casi incidenti per 1,000 donne, e 240,000 nuovi casi nella popolazione maschile e femminile. La condilomatosi non causa mortalità e raramente determina morbilità grave, tuttavia è causa di stress psico-emotivo e si associa ad importanti costi sanitari diretti ed indiretti: 80 milioni di euro è una recente stima dei costi annuali in Italia. La diagnosi della condilomatosi anogenitale esterna è clinica; la terapia, che si prefigge l'eliminazione delle lesioni ma non l'eradicazione virale, si avvale sia di tecniche chirurgiche che della terapia medica. La scelta terapeutica si basa sulla morfologia, dimensione e numero delle lesioni e sulla preferenza del paziente. Il counselling è essenziale per promuovere comportamenti a basso rischio per infezioni sessualmente trasmesse, offrire lo screening per HIV ed altre MST, discutere contagiosità e metodi di prevenzione della trasmissione.

Parole chiave: *papillomavirus; hpv genitale*

Agente eziologico e patogenesi

Gli HPV a basso rischio oncogeno sono associati alla condilomatosi genitale. In particolare, HPV-6 e HPV-11 si riscontrano in più del 90% dei condilomi genitali (1). Il ciclo replicativo di tipi di HPV a basso rischio oncogeno è caratterizzato dalla presenza episomica extracromosomale (plasmide) e dalla replicazione intracitoplasmatica del genoma virale. Il ciclo si conclude con la produzione di particelle mature infettanti (virioni) presenti esclusivamente nelle cellule giunte al livello di differenziamento più superficiale (strato granuloso e corneo), mentre negli strati profondi dell'epitelio (strato basale e spinoso) è possibile riscontrare il DNA virale in assenza delle proteine strutturali. Alla replicazione virale si associa la proliferazione di tutti gli strati epidermici (papillomatosi), escluso lo strato basale, che è alla base della patogenesi del condiloma.

Caratteristiche epidemiologiche

La stima dei casi incidenti e prevalenti di condilomatosi risente negativamente dell'assenza o scarsa affidabilità dei sistemi di notifica per questa patologia. In pratica, soltanto nel Regno Unito esiste l'obbligo di denuncia dei casi di condilomatosi genitale diagnosticati: nel 2006, vennero notificati 83,745 nuovi casi, con tassi compresi tra 1 ed 1.4 casi / 1000 donne ed un picco pari a 7.6 casi / 1000 donne di età compresa tra 16 e 19 anni (2). Nei maschi, il picco di incidenza di nuovi casi, pari a 7.9 / 1000, era registrato nella fascia di età compresa tra 20 e 24 anni. L'esistenza del sistema di notifica ha permesso, nel Regno Unito, di dimostrare l'incremento nel tasso di notifiche di condilomatosi di 7 ed 10 volte per uomini e donne rispettivamente tra il 1972 ed il 2006 (2, 3).

Negli altri paesi europei e nel mondo i dati epidemiologici relativi alla

condilomatosi derivano da studi di prevalenza. In Italia, erano finora disponibili esclusivamente i dati prodotti dal sistema di sorveglianza sentinella della infezioni sessualmente trasmesse coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Tra il 1991 ed il 2003, il sistema aveva registrato 21,559 casi di condilomatosi genitale (4); da sottolineare che questa patologia rappresentava la prima causa di IST del sistema. Tuttavia, per le incertezze relative al denominatore, questi dati non potevano essere utilizzati per stime di incidenza della patologia. Recentemente è stato condotto uno studio nella popolazione femminile nel range di età compreso tra 14 - 64 anni afferente ad un campione selezionato di 78 ginecologi italiani: analizzando retrospettivamente i dati relativi al 2005 è stato possibile stimare un'incidenza di condilomatosi genitale pari a 6 casi per 1,000 donne, derivante dalla somma dell'incidenza di nuovi casi (4.3 / 1000) e ricorrenze precoci e tardive (1.1 e 0.6 / 1000 rispettivamente) (5). Sulla base di questi dati la stima di nuovi casi in Italia ammonterebbe a circa 120,000 in donne sessualmente attive, e 240,000 nella popolazione maschile e femminile (5). Queste stime sono compatibili, anche se superiori, a quelle del Regno Unito se si considera che qualsiasi sistema di notifica, come quello inglese, è penalizzato da una sottostima dei casi effettivamente presenti nella popolazione.

Valori non grossolanamente differenti da quelli italiani sono stati stimati sia per la Francia, con 2.3 casi per 1000 donne di età compresa tra 15 e 65 anni (6) che per la Svezia, con 2.4 casi di condilomatosi / 1000 donne di una area urbana (7).

Utilizzando una differente tecnica investigativa, basata su un questionario somministrato a circa 70 mila donne nella popolazione generale di Norvegia, Svezia, Danimarca e Islanda, Kjaer e collaboratori riportano una incidenza retrospettiva di 13 casi per 1,000 donne / anno (8)

Negli Stati Uniti sono generalmente citate stime di prevalenza di casi di condilomatosi genitale superiori a quelli europei, pari approssimativamente all'1% della popolazione sessualmente attiva, ed equivalenti a 1.4 milioni di casi all'anno (9).

L'incidenza di condilomatosi è significativamente influenzata dall'età, con picchi nell'età 20-25 anni (10) ed ai comportamenti sessuali.

Caratteristiche cliniche

La larga maggioranza delle infezioni da HPV a basso rischio non producono alcuna sintomatologia. Nei casi sintomatici il periodo di incubazione delle lesioni HPV correlate è sperimentalmente stabilito entro un range di 3-4 mesi, ma può raggiungere numerosi anni.

La manifestazione clinica dell'infezione da ceppi a basso rischio oncogeno è il condiloma genitale. Le lesioni possono essere uniche/multiple, con un diametro compreso entro 1-10 mm, di colorazione variabile, da rosso salmone (condilomi non cheratinizzati) a bianco-grigiastre (condilomi cheratinizzati), e grigio-brunastre (condilomi pigmentati). Sebbene il condiloma tendenzialmente non sia pigmentato, questo può avvenire in caso di localizzazione su cute pigmentata (grandi labbra vulvari, asta del pene, pube, area inguinale, perineale e anale).

Nella donna i condilomi si riscontrano prevalentemente sulle superfici umide dei genitali: vagina, vulva, perineo e regione perianale (Figura 1 e 2), mentre nell'uomo preferenzialmente sulla mucosa dell'ano, del pene e talvolta sullo scroto e nella regione inguinale. Nel maschio non circonciso, le lesioni sono visibili prevalentemente a livello dei foglietti interno ed esterno del prepuzio, mentre nel soggetto circonciso si localizzano sulla asta del pene. Il meato uretrale è interessato nel 20-25% dei casi maschili e nel 4-8% di quelli femminili. Infine, le lesioni intra-anali si riscontrano preferenzialmente, ma non esclusivamente, nei soggetti che riportano rapporti sessuali anali.

Gestione sindromica

Il paziente che si presenta lamentando la presenza di neoformazioni

Figura 1: Condilomatosi vulvare



Figura 2: Condilomatosi anale



nell'area genitale deve essere esaminato per verificare l'effettiva presenza delle lesioni e la loro natura. È fondamentale che l'esame obiettivo includa l'area perineale e perianale in entrambi i sessi, oltre che quella scrotale e peniena nel maschio, e, nella femmina, la regione vulvare, vaginale e, se possibile, cervicale.

La condilomatosi genitale esterna, che si localizza alle regioni cutanee e alle mucose adeguatamente esplorabili durante il normale esame ispettivo, è sostanzialmente distinta dalla condilomatosi dell'area vaginale e cervicale, che è normalmente diagnosticata durante l'esame colposcopico.

L'esame obiettivo è di norma sufficiente per la diagnosi dei condilomi ano-genitali esterni. Non sono normalmente necessari né raccomandati esami istologici (biopsia della lesione) né microbiologici (ricerca degli acidi nucleici di HPV) (11). È possibile avvalersi della biopsia nei rari casi dubbi (lesioni indurate, ulcerate o aderenti ai piani sottostanti), nel sospetto di papuloso bowenoide (lesione papulare pigmentata), nel caso di peggioramento clinico o di fallimento terapeutico ed eventualmente nei soggetti immunocompromessi (rischio elevato di lesione neoplastica). La diagnosi differenziale della condilomatosi ano-genitale esterna prevede condizioni dermatologiche infettive (mollusco contagioso) e particolari quadri fisiologici quali, nel maschio, le papule perlacee e l'*irsutia penis* del glande e, nella donna, l'ipertrofia papillare dell'introito vaginale (micropapillomatosi).

È consigliabile eseguire sempre uno *screening* colposcopico in tutte le donne con diagnosi di condilomatosi genitale per la frequente multifocalità della patologia (circa il 25% delle donne con condilomatosi vulvare, presenta lesioni HPV correlate anche a livello vaginale e cervicale) (11). Inoltre, poiché l'infezione da HPV è trasmessa prevalentemente per via sessuale, in tutti i soggetti con diagnosi di condilomatosi genitale è consigliabile effettuare uno *screening* diretto a tutte le MST.

Trattamento

La storia naturale della malattia prevede, in assenza di trattamento, sia la risoluzione spontanea che la stabilità clinica oppure la progressione delle lesioni con incremento delle dimensioni o del numero dei condilomi. L'offerta di trattamento rappresenta lo standard di cura ad eccezione delle lesioni di minime dimensioni in cui è possibile optare per l'osservazione clinica.

Il trattamento della condilomatosi si prefigge l'eliminazione delle lesioni responsabili di una sintomatologia fisica o psichica (12). L'eradicazione virale non è obiettivo plausibile perché l'infezione si localizza ad aree contigue alle lesioni non identificabili all'esame ispettivo. Questo concetto è rilevante ai fini della contagiosità del paziente, che non viene abolita dal trattamento, e del rischio di recidive, presente al termine del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata.

Il trattamento della condilomatosi anogenitale esterna si avvale sia di tecniche chirurgiche che della terapia medica. Non sono dimostrate differenze significative tra i vari trattamenti disponibili, né in termini di tassi di guarigione, né in termini di tassi di recidive (12-15). La scelta terapeutica, quindi, si basa non tanto sull'efficacia attesa dall'intervento, quanto sulla morfologia, dimensione e numero delle lesioni e sulla preferenza del paziente e deve essere discussa e concordata tra il medico ed il paziente stesso (11).

Il primo livello decisionale è tra la terapia autosomministrata a domicilio dal paziente e quella somministrata dall'operatore sanitario presso la struttura sanitaria (Figura 3). La prima opzione include l'autoapplicazio-

ne di agenti citotossici o immunomodulanti. Tra i farmaci citotossici si annovera classicamente la podofilottossina, farmaco ad azione antimitotica che interrompe la replicazione virale attraverso la necrosi della cellula ospite. L'applicazione domiciliare di questo farmaco può avvalersi della soluzione 0.5%, o della crema 0.15%. I condilomi del meato uretrale o localizzati sulla cute cheratinizzata sono spesso refrattari alla terapia topica. Gli effetti collaterali della terapia topica con podofilottossina sono prurito, dolorabilità, eritema e/o erosione. Rappresentante della nuova classe degli immunomodulatori è l'imiquimod, farmaco del gruppo delle imidazochinoline che induce la produzione locale di IFN- γ , TNF- α e varie citochine (IL6, IL8, IL12) con richiamo dei linfociti CD4+ e conseguente attivazione della risposta antivirale. L'efficacia clinica di questa molecola è stata dimostrata in studi controllati (16); l'effetto collaterale maggiormente riportato (oltre la metà dei casi) è risultato essere l'eritema (intensità lieve-moderata). Imiquimod è controindicato in gravidanza e non deve essere utilizzato sulle mucose interne.

Nei casi in cui si opti per il trattamento eseguito presso la struttura sanitaria occorre differenziare i trattamenti somministrati in un'unica sessione (l'escissione chirurgica, la laserterapia, la diatermocoagulazione) da quelli che richiedono sessioni multiple (la crioterapia). L'acido tricloroacetico o bicloroacetico in soluzione 80-90% è un composto ad azione caustica, somministrato dal personale sanitario, preferenzialmente per il trattamento di piccoli condilomi acuminati o lesioni papulari, mentre la sua efficacia è minore per lesioni di dimensioni maggiori o per lesioni cheratinizzate. Tra le tecniche chirurgiche la diatermocoagulazione ha il vantaggio di controllare l'eventuale sanguinamento e permettere la completa distruzione del condiloma. L'escissione chirurgica con forbici è utile solo quando sono presenti poche lesioni. In presenza di condilomatosi estesa sul prepuzio si preferisce la circoncisione. La crioterapia ha il vantaggio di essere una tecnica semplice, economica e raramente causa di depigmentazione o cicatrizzazione. Tuttavia, gli svantaggi sono rappresentati dalla difficoltà di standardizzazione della metodica ed alla necessità di richie-

chiedere diverse sedute per ottenere la *clearance* completa del condiloma. La laserterapia è penalizzata fondamentalmente dai costi elevati della strumentazione, a fronte di vantaggi non determinanti in termini di efficacia e tollerabilità della metodica.

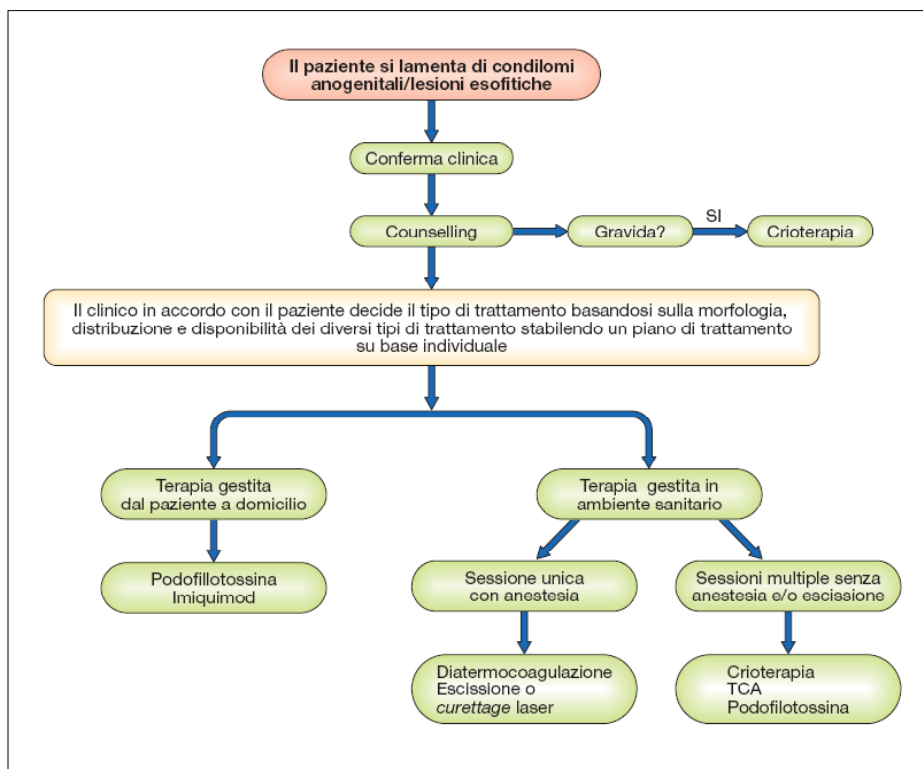
Nella gravida le opzioni terapeutiche sono limitate: è proscritto l'impiego di farmaci immunomodulanti o citotossici, ad esclusione dell'acido tricloroacetico; sono impiegabili tutte le tecniche chirurgiche.

Impatto della condilomatosi

Sebbene la condilomatosi non sia responsabile di mortalità e solo raramente determini morbilità grave, tuttavia è causa di stress psico-emotivo (10, 17, 18) e si associa ad importanti costi sanitari diretti ed indiretti, sostenuti, in modo variabile, dal singolo individuo o dal sistema sanitario nazionale (10).

In uno studio sull'impatto economico della condilomatosi in Italia il prodotto tra il costo medio (inclusenti costi sia diretti che indiretti) di ciascun caso diagnosticato e la stima di 240,000 casi totali (5) ha portato a stimare in oltre 80 milioni di euro i costi annuali sostenuti dal sistema sanitario nazionale per questa condizione (19). La stima è quasi doppia dei

Figura 3: Algoritmo diagnostico terapeutico per soggetti con neoformazioni anogenitali esterne.



costi calcolati per la Francia, la discrepanza è imputabile a differenze nella stima del numero dei casi mentre il costo medio per singolo caso trattato appare sovrapponibile (6).

Nello studio italiano della Merito l'uso della terapia medica applicata dal paziente è stato riportato dal 34% dei soggetti con diagnosi di condilomatosi (19). Questa proporzione è significativamente maggiore nel Regno Unito, dove il 77% dei nuovi casi è trattato con medicamenti topici in prima linea (20), ed anche in Francia, dove il 51% e 6% dei nuovi casi sono trattati in prima linea con imiquimod e podofilottossina rispettivamente (6).

Infine, una analisi dei costi associati all'infezione da HPV a basso rischio oncogeno dovrebbe includere la stima d'incidenza ed i costi associati delle lesioni displastiche cervicali di basso grado, che per quanto non progressive, determinano un significativo impatto di natura emotiva sulle donne affette ed economica sui sistemi sanitari che devono provvedere alle procedure diagnostiche colposcopiche e istologiche connesse alla diagnosi.

Prevenzione

La prevenzione dell'infezione da HPV, come le altre IST, si basa fonda-

mentalmente su misure comportamentali, rivolte da una parte a limitare il numero dei nuovi partner sessuali, dall'altra all'impiego costante del condom nei rapporti con un nuovo partner.

Sebbene sia nozione comune che l'uso del condom non conferisca una protezione significativa nei confronti della trasmissione di HPV, un recente studio longitudinale di coorte ha dimostrato che il rischio di infezione è ridotto di oltre due terzi in donne partner di maschi che utilizzavano costantemente il condom rispetto a donne il cui partner non lo utilizzava affatto (21).

Nel 2007 è stato registrato un vaccino quadrivalente per la prevenzione di HPV che include i tipi virali 6 ed 11, responsabili della larga maggioranza dei casi di condilomatosi. Lo studio registrativo ha dimostrato, nell'analisi "per protocol", una efficacia del 100% (intervallo fiduciario tra 94 e 100) nella prevenzione dei condilomi associati ai tipi 6 o 11 di HPV in donne vaccinate rispetto a quelle che avevano ricevuto placebo (22). Nell'analisi "intention to treat" l'efficacia era del 34%, sottolineando che l'efficacia protettiva si esplica solo nella prevenzione di nuove infezioni, mentre il vaccino non ha effetto sulle infezioni acquisite prima della vaccinazione.

BIBLIOGRAFIA

1. von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001;11:598-603.
2. Trends in genital warts and genital herpes diagnoses in the United Kingdom. Health Protection Agency. Health Protection Report, Volume 1, Number 35, 31 August 2007. Available at: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1203084376408 [Last accessed 10 June 2008]
3. Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect* 2004;80:255-63
4. Giuliani M, Suligoi B. L'infezione da HPV e le altre MST in Italia. From: *Human Papilloma Virus: Le acquisizioni di base e la ricerca clinica*, 2005:7-14
5. Vittori G, Matteelli A, Boselli F et al. A new approach to estimate genital warts incidence and prevalence in the Italian general female population. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;20:33-42
6. Monsonégo J, Breugelmanns JG, Bouée S, Lafuma A, Bénard S, Rémy V. Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35(2):107-13.
7. Persson G, Andersson K, Krantz I. Symptomatic genital papillomavirus infection in a community. Incidence and clinical picture. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75(3):287-90.
8. Kjaer SK, Tran TN, Sørensen P, Tryggydottir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007, 196: 1447-54
9. Koutski LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *1997;102(5°):3-8.*
10. Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003;36(11):1397-403.
11. CDC, Sexually Transmitted Disease Guidelines. *MMWR*, 4 Aug 2006;55:R11.
12. Kodner CM, Nasratty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician.* 2004;70(12):2335-42.
13. von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000;76:162-168.
14. French L, Nashelsky J. Clinical inquiries. What is the most effective treatment for external genital warts? *J Fam Pract.* 2002;51(4):313.
15. Woodhall S, Ramsey T, Cai C et al. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Infect* 2008; 84: 161-6
16. Shofar H. Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies. *Br J Dermatol* 2007; 157 (suppl 2): S52-S55
17. Maw RD, Reitano M, Roy M. An observational survey of patients with genital warts: perception regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS.* 1998;9(10):571-8.
18. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006;24S3:S3/S35-S3/41
19. Merito M, Largeron N, Cobet C, Timelli L, Borselli F, Matteelli M, et al Treatment patterns and associated costs for genital warts in Italy. *Current Medical Research and Opinion, in press*
20. Brown RE, Breugelmanns JG, Theodoratou D, Bénard S. Cost of detection and treatment of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in UK. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:663-70.
21. Winer RL, Hughes JP, Qinghua Feng D, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2645 - 54
22. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM; et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928 - 43