

# Infecția HPV la bărbat – abordare multidisciplinară

*Infection with HPV in men: multidisciplinary approach*

Ana-Livia Duță<sup>1</sup>,  
Mădălina Ioana Maftei-Antoneag<sup>1</sup>,  
Cristina Ana Maria Medeleanu<sup>1</sup>,  
Cristiana Voicu<sup>1</sup>,  
Victor Gabriel Clătici<sup>1,2</sup>

1. Clinica de Dermatologie - Spitalul Universitar de Urgență Elias, București  
2. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” - București

Correspondență:  
Victor Gabriel Clătici  
e-mail: claticiv@yahoo.com

## Abstract

*Genital HPV is one of the most common sexually transmitted infection (STI) worldwide. In men's case, the infection could be clinically inapparent. Diagnosing and treating men's HPV as soon as possible, would limit the risk of transmission in women while improving their health status. In men, the subclinical HPV infection is 10 times more frequent than the symptomatic one, therefore the diagnosis often requires special procedures and techniques. Worldwide impact of the disease is huge, financial impact and the from the patient's quality of life point of view.*

**Keywords:** HPV, sexually transmitted infections, HPV diagnosis in men, HPV infection diagnosis

## Rezumat

*Infecția cu HPV este una dintre cele mai frecvente boli cu transmitere sexuală, inducând leziuni genitale care, în special în cazul bărbaților, pot fi inaparente clinic. Limitarea transmiterii infecției la femeie și îmbunătățirea stării de sănătate a acesteia presupun diagnosticarea și managementul precoce al infecției HPV la bărbat. Având în vedere faptul că la bărbați infecția subclinică este de peste 10 ori mai frecventă decât cea simptomatică, diagnosticul acesteia necesită, de cele mai multe ori, efectuarea de proceduri și tehnici specifice. Impactul pe care îl are infecția cu HPV la nivel global este uriaș, atât din punctul de vedere al costurilor medicale, cât și din punctul de vedere al calității vieții pacienților afectați.*

**Cuvinte-cheie:** HPV la bărbat, infecție cu transmitere sexuală, diagnosticare HPV la bărbat, diagnostic infecție HPV

## Introducere

Infecția cu Papilloma Virusul Uman (HPV) este una dintre cele mai răspândite infecții cu transmisie sexuală la nivel global, o patologie întâlnită frecvent la nivelul tractului genital feminin și masculin, cu sau fără leziuni clinice<sup>(1)</sup>. HPV se limitează la nivelul epitelului scuamos și se transmite prin contact sexual (genital-genital, oral-genital, genital-anal), astfel încât reducerea transmiterii la femeie și îmbunătățirea stării de sănătate a acesteia presupun diagnosticarea și managementul precoce al infecției HPV la bărbat<sup>(2,3)</sup>.

La pacienții imunocompetenți, imunitatea celulară poate controla infecția latentă cu HPV și poate induce regresia leziunilor induse de acest virus<sup>(4)</sup>, însă în anumite cazuri infecția poate persista și progresa către o formă de cancer anogenital sau aerodigestiv<sup>(5,6)</sup>.

Leziunile determinate de HPV au un impact major asupra calității vieții, întrucât pacienții relatează sentimente de depresie, furie, rușine și, în plus, calitatea vieții sexuale este afectată semnificativ în mod negativ<sup>(7)</sup>, asociindu-se cu un risc crescut de anxietate și disfuncție sexuală, comparativ cu restul populației<sup>(8)</sup>.

## Epidemiologia infecției cu HPV

Infecția cu HPV la ambele sexe reprezintă cea mai frecventă infecție virală cu transmitere sexuală, dar stabilirea cu exactitate a incidenței sale este dificilă deoarece există numeroase cazuri de infecție total

asimptomatică, situație mai des întâlnită la bărbat decât la femeie. Datele din literatură arată o incidență anuală a infecției genitale cu HPV (definită prin prezența vegetațiilor localizate la nivelul vulvei, perineului, zonei perianale, vaginului, cervixului, penisului, scrotului și uretrei) de 100-200 de cazuri noi la 100.000 de pacienți adulți, cu o prevalență de 0,13-0,20%. Grupele de vârstă cu ratele cele mai mari de incidență și prevalență sunt 24 de ani la femei și 25-29 de ani la bărbați<sup>(9)</sup>. În Statele Unite, 6,2 milioane de persoane sunt nou-infectate anual cu diferite tulpini de HPV<sup>(10)</sup>.

Aproximativ jumătate dintre adulții activi din punct de vedere sexual prezintă infecție subclinică cu una sau mai multe tulpini de HPV, majoritatea tulpini benigne. S-a observat că 20% din partenerii femeilor cu infecție HPV au avut ADN HPV pozitiv, cu toate că nu prezentau nici o leziune evidentă clinic<sup>(11)</sup>, iar intervalul mediu de timp de la infectare și până la apariția de leziuni clinice este de 2-9 luni.

Impactul pe care îl are infecția cu HPV la nivel global este uriaș, atât din punctul de vedere al costurilor medicale, cât și din punctul de vedere al calității vieții pacienților afectați. 100% din cancerele de col uterin, 90-93% din cancerele de canal anal, 12-63% din cancerele orofaringiene, 36-40% din cancerele de penis, 50% din cancerele de vagin sunt asociate infecțiilor cu HPV, iar infecțiile cutanate cu HPV sunt precursori de cancer de piele<sup>(12)</sup>.

**Tabelul 1** Principalele tulpini de HPV implicate în patologia anogenitală la ambele sexe

Afectare anogenitală	Tulpina HPV
Condiloma acuminata	1-6, 10, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39-45, 51-59, 70, 83
Papuloza Bowenoidă	16, 18, 34, 39, 40, 42, 45
Boala Bowen	16, 18, 31, 34
Tumora Buschke-Lowenstein	6, 11, 57, 72, 73
Neoplazie intraepitelială nespecificată	30, 34, 39, 40, 53, 57, 59, 61, 62, 64, 66-69
LGSIL	6, 11, 16, 18, 26, 27, 30, 31, 33-35, 40, 42-45, 51-58, 61, 62, 67-69, 71-74, 81-84
HGSIL	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 61, 64, 66, 68, 82
Carcinom vulvar	6, 11, 16, 18
Carcinom vaginal	16
Carcinom cervical	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 58, 66, 68, 70, 73, 82
Carcinom anal	16, 31, 32, 33
Carcinom <i>in situ</i> al penisului (Eritroplazia Queyrat)	16
Carcinom al penisului	16, 18

## Epidemiologia infecției cu HPV la bărbați

Așa cum am menționat mai sus, cel mai adesea, infecția cu HPV la bărbat este asimptomatică, tulpina cea mai frecvent implicată fiind 16<sup>(13)</sup>.

Aproximativ 90% din vegetațiile genitale sunt cauzate de tulpini non-oncogene de virus (respectiv 6 și 11)<sup>(6)</sup>.

Seroprevalența anticorpilor specifici anti-HPV este mai scăzută la bărbați față de femei, la aceeași grupă de vârstă. Explicațiile acestui fapt pot fi: încărcătura virală mai scăzută, incidența și durata infecției mai redusă, răspuns imun diminuat<sup>(13)</sup>.

Printre factorii de risc de infectare, cei mai importanți sunt reprezentați de numărul partenerilor sexuali, absența circumciziei, istoric de alte infecții cu transmitere sexuală, istoric de fumat<sup>(14-19)</sup>.

Spre deosebire de femei, care efectuează controale ginecologice în mod regulat, bărbații se adresează medicului numai când observă o modificare, în cazul vegetațiilor genitale, unele dintre acestea putând fi foarte greu de observat de către pacient. În unele cazuri s-a observat și dispariția spontană a leziunilor, la 0-50% dintre pacienți<sup>(9)</sup>.

S-a observat o scădere a prevalenței infecției cu HPV la bărbații circumciși<sup>(6)</sup>, cea mai eficientă în acest sens fiind

circumcizia efectuată înainte de debutul vieții sexuale. Pe lângă protejarea împotriva infecției cu HPV, serotipurile cu risc oncogenic crescut, circumcizia reduce riscul infecției cu HIV inclusiv în cazul partenerelor<sup>(20)</sup>. Unele studii arată însă că circumcizia diminuează transmiterea tulpinilor HPV cu risc scăzut, neavând nici un efect asupra celor cu risc oncogenic crescut, probabil din cauza faptului că acestea sunt tulpini mult mai virulente<sup>(21)</sup>.

### Infecția HPV la bărbat: afecțiuni non-oncologice

Majoritatea tulpinilor de HPV produc leziuni benigne, fără risc de transformare. Există apoi cele borderline, leziuni premaligne, care, odată ce sunt lăsate în pace, evoluează spre cancere cutanate/mucoase.

Ca manifestări non-neoplazice, cele mai frecvente leziuni sunt vegetațiile genitale, așa-numitele veruci genitale. Ele sunt de mai multe tipuri: condiloma acuminata, leziunile de tip plan, papulos, leziuni hiperkeratozice. Primele două tipuri se întâlnesc preponderent la nivelul mucoaselor, celelalte două la nivelul epiteliiilor keratinizate. Leziunile de acest tip sunt asimptomatice, rareori putând cauza sângerare, prurit, dispareunie. Se localizează de obicei în zonele expuse traumatismelor repetate din timpul actului sexual (în cazul bărbaților necircumciși - șanțul balano-prepușial, gland, șanțul coronal, frenum, prepuș, iar la cei circumciși - la nivelul corpului penian), dar poate fi afectată orice zonă din regiunea genitală. O localizare particulară este la nivelul uretrei, unde pot cauza stricturi, obstrucția uretrei (obstrucție urinară, infertilitate), existând, de asemenea, riscul transformării maligne. O problemă o constituie recurența leziunilor, cele de la nivelul uretrei putând constitui rezervor de virus<sup>(22)</sup>. Leziunile pot fi unice sau multiple papule, de dimensiuni variabile, de culoare alb-sidefie sau roz; unele dintre ele pot avea aspect conopidiform vegetant.

Papuloza Bowenoidă este alcătuită din multiple papule de 2-3 mm, localizate la nivelul organelor genitale externe. Histopatologic se constată atipii celulare similare cu cele din boala Bowen (carcinom spinocelular *in situ*), motiv pentru care este încadrată în afecțiunile premaligne. Este produsă de tipurile oncogene de HPV. Semnele de alarmă ce indică potențiala transformare a leziunilor sunt reprezentate de sângerarea, apariția unei rețele pigmentare atipice, ulcerarea leziunilor sau apariția unui infiltrat dermic<sup>(23)</sup>.

O altă entitate rară cauzată de tulpinile oncogene 16/18 este papilomatoza gigantă sau tumora Bushke-Lowenstein. Este o formă de carcinom verucos foarte agresiv, ce cuprinde structurile din profunzime, are tendința de a fistuliza și de a forma abcese<sup>(24)</sup>.

Există peste 170 de tulpini de virus, dintre care numai 20-30 dintre ele pot fi detectate prin diverse metode.

### Infecția HPV la bărbat - afecțiuni oncologice

Se cunosc în prezent mai mult de 20 de tipuri de HPV care afectează tractul genital, iar tulpinile cele

mai frecvent întâlnite sunt 6 și 11<sup>(1)</sup>. Tumora Buschke-Löwenstein (condiloma acuminata gigantă) este o tumoră rară a zonei anorectale și organelor genitale externe, asociată cu tipuri de HPV, care poate progresa către mase conopidiforme exofitice cu invazie locală distructivă, dar care rareori metastazează<sup>(25)</sup>. Aspectul histologic este asemănător cu condilomul acuminat, însă transformarea neoplazică se poate produce spontan, fiind esențială intervenția chirurgicală cu biopsie largă, care să excludă diagnosticul de carcinom spinocelular<sup>(26)</sup>.

Tipurile 16, 18, 31, 33, 35 sunt puternic asociate cu displazia și carcinomul anogenital și sunt implicate în 90-93% din cazurile de cancer anal și în 36-40% din cazurile de cancer de penis<sup>(12)</sup>. Studii efectuate pe femei cu cancer de col uterin și un sigur partener sexual de-a lungul vieții au evidențiat faptul că numărul crescut de parteneri ale bărbatului și contactul cu prostituate cresc riscul de infecție și respectiv de transmitere a unor tulpini cu risc oncogenic crescut<sup>(27,28)</sup>.

Infecția cu tulpini oncogene de HPV, tipul 16 sau 18 în 70% din cazuri<sup>(29)</sup>, duce la apariția neoplaziei intraepiteliale, iar pentru definirea leziunilor displazice anogenitale a fost realizat Sistemul Bethesda. Astfel, în funcție de localizarea neoplaziei, vorbim despre CIN (neoplazie intraepitelială cervicală), VIN (vulvară), PIN (peniană) sau AIN (anală). În funcție de severitatea displaziei, există 3 grade: 1. care reprezintă displazie ușoară; 2. displazie moderată; 3. displazie severă sau carcinom *in situ*.

Manifestările clinice sunt variate, de la papule eritematoase turtite, papule pigmentare sau lichenoide, care pot conflua și forma plăci, până la noduli și ulcerații locale, care sugerează carcinom invaziv. Carcinomul anal cu celule scuamoase este o formă rară de cancer, dar cu o incidență în creștere cu aproximativ 2% pe an<sup>(30)</sup>, principalele grupe de risc fiind reprezentate de persoanele HIV pozitive și homosexuali<sup>(31,32)</sup>.

### Diagnosticul infecției cu HPV la bărbat

Diagnosticul infecției cu HPV este în mare parte unul clinic, dar de cele mai multe ori sunt necesare o biopsie și explorări de laborator pentru a confirma diagnosticul și pentru a obține informații suplimentare despre tulpina de HPV care a determinat leziunile<sup>(33)</sup>.

Cel mai frecvent, se prelevează probe de la nivelul corpului penian, glandului, prepușului prin tamponare și biopsie, sau chiar probe de urină sau lichid spermatic, iar detectarea virusului se realizează prin tehnici specifice, cum ar fi reverse line blot (RLB) și hybrid capture (HC)<sup>(34)</sup>.

Identificarea ADN-ului viral prin hibridizare *in situ* din probele de biopsie, realizată împreună cu inspecția vizuală după aplicare de acid acetic, oferă o interpretare mult mai precisă a unui test pozitiv la bărbat, ajutând la diferențierea unei infecții productive de contaminare cu HPV de la partener<sup>(35)</sup>.

Un studiu care a cercetat prezența ADN-ului viral în rândul partenerilor sexuali ai femeilor cu infecție

genitală cu HPV a observat că în 76% din bărbați au avut un rezultat pozitiv pentru ADN-ul de HPV, iar probele prelevate prin periaj pentru tehnica de hibridizare au identificat infecția cu HPV la 92,1% din partenerii femeilor<sup>(36)</sup>.

Infecția subclinică este de peste 10 ori mai frecventă decât cea simptomatică, unele dintre aceste leziuni inaparente clinic pentru o perioadă considerabilă de timp se transformă în veruci sau condiloame<sup>(37)</sup>, iar încercarea de a le identifica prin testul cu acid acetic a eșuat, observându-se o sensibilitate și specificitate scăzută în aceste zone<sup>(38)</sup>.

## Concluzii

Infecția cu HPV este cea mai frecventă infecție virală cu transmitere sexuală la ambele sexe<sup>(9)</sup>, frecvent subclinică, cu potențial oncogen, având un impact global uriaș atât din punctul de vedere al costurilor medicale, cât și al calității vieții celor afectați<sup>(12)</sup>.

Dinamica infecției genitale la bărbat este diferită față de cea la femeie, în sensul că aceștia sunt mai frecvent asimptomatici, se prezintă mai rar la medic și astfel reprezintă un adevărat rezervor de infecție în populație<sup>(9,11)</sup>.

Prevenția infecției HPV la bărbat este astfel o strategie justă în managementul infecției HPV la ambele sexe.

Se discută la ora actuală despre potențialele beneficii ale vaccinării bărbaților, cu scăderea incidenței bolii la ambele sexe și, cel mai important, prevenția cancerelor asociate infecției HPV<sup>(39)</sup>.

Vaccinarea universală a copiilor și a adolescenților înaintea începerii vieții sexuale a dus la 99% seroconversie cu dezvoltare de titruri crescute de anticorpi și a demonstrat prevenția verucilor genitale, displaziilor și cancerului asociat HPV la ambele sexe<sup>(40,41)</sup>.

De asemenea, vaccinarea grupurilor cu risc crescut de a transmite infecția (homosexuali, pacienți HIV pozitivi) este o strategie ce trebuie încurajată<sup>(41)</sup>. ■

## Bibliografie

- Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine* 2008;26 (Suppl 10):K17-28.
- Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis* 2008;14:888-894.
- Palefsky JM. HPV infection in men. *Dis Markers* 2007;23(4):261-72.
- Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host. Part I. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:867.e1-14.
- Wu X, Watson M, Wilson R, Saraiya M, Cleveland JL, Markowitz L. Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 2004-2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2012;61(15):258-261.
- Giuliano AR, Anic G, Nyitray AG. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. *Gynecol Oncol* 2010;117 (2 Suppl):S15-9.
- Clarke P, Ebel C, Catotti DN, Stewart S. The psychosocial impact of human papillomavirus infection: implications for health care providers. *Int J STD AIDS* 1996;7:197-200.
- Kucukunal A, Altunay IK, Mercan S. Sexual dysfunction in men suffering from genital warts. *J Sex Med* 2013; 10(6):1585-91.
- Harshila Patel, Monika Wagner, Puneet Singhal, Smita Kothari Systematic Review of the Incidence and Prevalence of Genital Warts. *BMC Infect Dis*. 2013;13(39).
- Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis*. 2006 Oct 15;194(8):1044-57.
- Douglas Dahl; Edward David Kim. Urethral Warts, Medscape.
- Nyitray AG, Iannacone MR. The epidemiology of human papillomaviruses. *Curr Probl Dermatol*. 2014;45:75-91.
- Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jan;6(1):21-31.
- Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002;346:1105-1112.
- Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamson M, Vaught LC, Giuliano AR. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 2004;31:601-607.
- Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Meijer CJLM, van den Brule A.J.C. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sex Transm Infect* 2002;78:215-218.
- Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdez A, et al. Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1710-1716.
- Bleeker MC, Hogewoning CJ, Van Den Brule AJ, et al. Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:351-357.
- Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, et al. Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis* 2007;196:1128-1136. [PubMed: 17955430].
- Tobian AA, Gray RH. Male foreskin and oncogenic human papillomavirus infection in men and their female partners. *Future Microbiol* 2011;6(7):739-45.
- Albergo G, Villa LL, Lazcano-Ponce E, et al. Male Circumcision and Prevalence of Genital Human Papillomavirus Infection in Men. *BMC Infect Dis* 2013;13(18).
- Urethral Warts Author: Douglas Dahl, MD; Chief Editor: Edward David Kim, MD, FACS Medscape.
- Goldsmith L, Katz S, Bilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Eighth Edition, Ed. McGrawHill Medical, 2012; 2421-2429.
- 2012 European guideline for the management of anogenital warts. C.J.N. Lacey, S.C. Woodhall, A. Wikstrom, J. Ross.
- Schwartz RA: Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:1-21.
- Agarwal S, Nirwal GK, Singh H. Buschke-Lowenstein tumour of glans penis. *Int J Surg Case Rep* 2014;5(5):215-8.
- Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, et al. The male factor in the etiology of cervical cancer among sexually monogamous women. *Int J Cancer* 1989;44:199-203.
- Agarwal SS, Sehgal A, Sardana S, Kumar A, Luthra UK. Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner. *Cancer* 1993;72:1666-1669.
- Gross G. Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasias. *Curr Probl Dermatol* 2014;45:98-122.
- National Cancer Institute. SEER 9 registries. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. November 2007 submission.
- Glynn-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, Arnold D. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 2014;111(3):330-9.
- Sadlier C, Rowley D, Morley D, Surah S, et al. Prevalence of human papillomavirus in men who have sex with men in the era of an effective vaccine; a call to act. *HIV Med*. 2014 Mar 24. doi: 10.1111/hiv.12150.
- Anic GM, Messina JL, Stoler MH, Rollison DE, Stockwell H, et al. Concordance of human papillomavirus types detected on the surface and in the tissue of genital lesions in men. *J Med Virol* 2013;85(9):1561-6.
- Silva R, León D, Brebi P, Ili C, Roa JC, Sánchez R. Detection of human papilloma virus infection in men. *Rev Chilena Infectol* 2013;30(2):186-92.
- Bleeker MC, Sniijders PF, Voorhorst FJ, Meijer CJ. Flat penile lesions: the infectious "invisible" link in the transmission of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2006;119(11):2505-12.
- Nicolau SM, Camargo CG, Stávale JN, Castelo A, Dôres GB, Lörcinz A, de Lima GR. Human papillomavirus DNA detection in male sexual partners of women with genital human papillomavirus infection. *Urology* 2005; 65(2):251-5.
- Wikstrom A, Popescu C, Forslund O. Asymptomatic penile HPV infection: a prospective study. *Int J STD AIDS* 2000;11: 80-84.
- Kumar B, Gupta S. The acetowhite test in genital human papillomavirus infection in men: what does it add? *J EADV* 2001; 15: 27-29.
- Barroso LF, Wilkin T. Human papillomavirus vaccination in males: the state of the science. *Curr Infect Dis Rep*. 2011 Apr;13(2):175-81.
- Block SL, Nolan T, Sattler C et al. Comparison of the immunogenicity and reactivity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118:2135-45.
- Sadlier C, Rowley D, Morley D, Surah S, O'Dea S, Delamere S, O'Leary J, Smyth P, Clarke S, Sheils O, Bergin C. Prevalence of human papillomavirus in men who have sex with men in the era of an effective vaccine; a call to act. *HIV Med*. 2014 Mar 24.