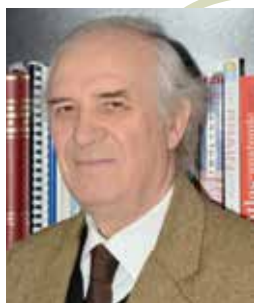


Studiu privind tratamentul infecțiilor cervicovaginale și a stărilor precanceroase ale colului uterin cu cervugid-ovule (I)

DATE GENERALE

Infecțiile cervico-vaginale reprezintă una din cauzele de morbiditate la femeie care determină cele mai frecvente consultații ginecologice și care au profunde implicații în starea de sănătate și viața socială. Astfel, vaginitele pot avea serioase consecințe prin manifestările locale (discomfort, arsuri, usturimi, durere, scurgeri mirositoare etc), disfuncții sexuale, zile absente de la serviciu sau de la școală.



CH. ZANOSCHI
Conferențiar, Catedra de Anatomie,
medic primar obstetrică ginecologie
UMF Iași

V. LEICA
Medic primar obstetrică ginecologie,
Policlinică nr. 1 Iași

S. TELEMAN
Conferențiar, Catedra de Anatomie
Patologică, UMF Iași

De asemenea, infecțiile genitale afectează adesea și starea funcțională a celorlalte părți ale aparatului reproductiv (viscere pelvine sau parietale), iar la femeia gravidă sunt implicate frecvent în ruptura prematură a membranelor, infecția amniotică, nașterea prematură, nou-născut subponderal la naștere; complicațiile postoperatorii septice, atât la femeia gravidă, cât și la negravidă, sunt cu mult mai frecvente dacă pacienta prezintă și o infecție cervico-vaginală netratată.¹

În ultimul timp s-au realizat mari progrese în tratamentul infecțiilor cervico-vaginale prin apariția a numeroase substanțe farmaceutice active, precum și prin adâncirea cunoașterii mecanismelor patogenice și fiziopatologice ale infecțiilor în general și genitale în special.

În această lucrare se prezintă un studiu asupra medicamentului Cervugid-ovule, avizat de Agenția Națională a Medicamentului în 2001, care combină acțiunea antiinflamatorie a cloramfenicolului, metronidazolului și nistatinei cu acțiunea hidrocortizonului acetat, agent antiinflamator nespecific, toate încorporate într-o grăsime semisintetică de Witepsol H15. Toate cele trei principii antiinflamatorii ale medicamentului – cloram-

fenicol, metronidazol și nistatină acoperă întreaga floră patogenă vaginală: germeni microbieni, protozoare, micoze, precum și un grup de agenți inframicrobieni, chlamydia, micoplasme și rickettsii, invariabil sensibile la cloramfenicol.

Întrucât citotestul, în prezent, se exprimă în sistemul Bethesda, pentru înțelegerea și interpretarea corectă a unui rezultat citologic în lumina terminologiei și noilor date din sistemul Bethesda, precum și pentru o atitudine corespunzătoare, eficientă și responsabilă, am considerat necesar ca în această parte introductivă să prezentăm și noțiuni asupra raportării citotestului în sistemul Bethesda; aceste noțiuni vor preciza mai bine locul medicamentului Cervugid în tratamentul proceselor inflamatorii în care este implicat și virusul papilloma uman (HPV).

De asemenea, au fost trecute în revistă și o serie de date esențiale privind inflamațiile vulvovaginale, din literatura de specialitate actuală, subliniind că infecțiile locale produse de diferiți agenți au în mod sigur un rol important în favorizarea infecției cu virusul HPV, fapt care este tratat disociat de diferiți autori.^{2,3,4} Date despre explorarea colposcopică a colului uterin încheie informațiile generale din această parte a lucrării.

În partea a doua sunt prezentate rezultatele tratamentului cu Cervugid ovule pe un Studiu nonintervențional efectuat pe 220 de paciente.

I. Încă de la început trebuie subliniat faptul că **noțiunea de leziune precanceroasă a colului uterin este mai mult un concept morfologic, pentru că se referă la modificările morfologice celulare preinvazive localizate la nivelul epiteliului colului uterin, fără a depăși membrana bazală a acestuia și care preced neoplazia propriu-zisă, iar manifestările clinice sunt nespecifice.**

Se impune o trecere succintă în revistă a conceptului de leziune precanceroasă sau de precursori ai cancerului de col uterin și definirea acestora, precum și corespondența dintre diagnosticul citologic care se stabilește prin frotiu și diagnosticul anatomopatologic care se stabilește prin biopsie.

În anul 1926, medicul român Aurel Babeș a realizat primul citotest din lume și a stabilit astfel, fără biopsie sau examen anatomopatologic, deci numai pe baza citotestului, diagnosticul de cancer de corp uterin.

Lucrarea a fost publicată într-o revistă franceză de mare circulație, iar răsunetul în rândul medicilor a fost, la acea vreme, aproape nul.

Trebuie subliniată importanța extraordinară pe care a avut-o Aurel Babeș în acest domeniu, deoarece dezvoltarea ulterioară a interpretărilor morfologice ale celulelor recoltate de la nivelul colului uterin și mucoasei vaginale și, astfel, realizarea unei activități de prevenție sau profilaxie, are la bază acest prim citotest al medicului român Aurel Babeș. Din păcate, ca și mulți alți savanți români, a fost pe nedrept văduvit de premiul Nobel pentru medicină.

Standardizarea acestuia în cele 5 clase în 1928 de către G. Papanicolaou și până în prezent, nomenclatura, modul de interpretare, de raportare și analiză a citotestului au suferit o serie de modificări.

Astfel, amintim clasificările școlilor germane și britanice de citologie și apoi adoptarea sistemului Bethesda în 1989, revizuit ulterior în 2001.

Dar, indiferent după care școală se interpretează și se raportează citotestul, indiferent de opiniile pro sau contra eficienței uneia sau alteia din clasificările de mai sus, important rămâne faptul că un citotest bine recoltat și corect interpretat poate indica

într-o proporție covârșitoare prezența unui proces precanceros sau canceros la nivelul colului uterin.

Cea mai mare parte a școlilor medicale din lume a adoptat interpretarea citotestului în sistemul Bethesda, sistem în care citotestul este exprimat clar, standardizat, în termeni preciși, fără ambiguitate și confuzii, fapt ce permite optimizarea diagnosticului în vederea unui tratament adecvat în caz de citologie pozitivă.

Sistemul Bethesda de clasificare a citologiei cervico-vaginale a fost introdus în 1988-1992 și a fost revizuit în 2001. Acest sistem a fost adoptat de citologi, patologi și recunoscut de clinicieni și este reprezentat după cum urmează:

1. Celule scuamoase atipice ASC•

• de semnificație nedeterminată **ASC-US (Atypical Squamous Cells-undetermined significance)**

• fără a se putea exclude o leziune de grad înalt **ASC-H (Atypical Squamous cells-cannot exclude HSIL)**

2. Leziuni scuamoase intraepiteliale de grad scăzut **LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion) – care are corespondent histologic displazia ușoară/ CIN 1, condilomul, iar efectul citopatic caracteristic infecției cu HPV este Koilocitul.**

3. Leziuni scuamoase intraepiteliale de grad înalt **HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesion) care corespunde cu displazii moderate și severe, CIS; CIN 2, CIN 3.**

4. Carcinom scoamo - celular.

Anormalitățile celulelor glandulare cuprind:

1 Celule glandulare atipice AGC (Atypical glandular cells)

2. Celule glandulare atipice în favoarea unei neoplazii-endocervicale

3. Adenocarcinomul endocervical in situ (AIS)

4. Adenocarcinom

O serie de alte date de interes pentru definirea noțiunilor citologice și histologice ale infecției cu HPV se impune a fi luate în considerare.

Astfel, în 1956 Koss descrie modificările citologice ale HPV cuprinse în termenul de koilocitoză caracterizat prin halou perinuclear, margini celulare bine defite, nuclei hipercromi, măriți de volum și neregulați.

Tot în 1956 Reagan J.W. introduce termenul de displazie, care semnifică o maturare anormală a celulelor epitelului colului uterin, care se traduce printr-o arhitectură și morfologie modificată cantitativ și calitativ privind stratificarea și diferențierea celulară. A fost clasificată în trei grupe:

- ușoară sau simplă
- moderată
- severă sau agravată.

În 1976, Meisels și colab. asociază aceste modificări morfologice cu displazia ușoară și cu infecția cu HPV. În aceste celule, studiile de biologie moleculară au evidențiat nivele crescute de ADN-HPV și de antigen capsidic.

Purola E. în 1976 introduce noțiunea de Condilom; acesta este reprezentat de înmulțirea celulelor din stratul malpighian, fapt ce duce la îngroșarea epitelului scuamos cu suprafață ondulată sau ușor denivelată. Tot atunci se evidențiază HPV în nucleii celulelor epiteliale scuamoase displazice (a koilocitelor).

În 1963 se introduce noțiunea de CIS – carcinom in situ, tratat la început foarte agresiv, prin histerectomie.

În 1968 Richart R. introduce termenul de CIN (Cervical intraepithelial neoplasia) care arăta, la început, că toate displaziile au potențial evolutiv; azi se cunoaște că multe leziuni CIN regresează spontan, dar totuși această leziune de CIN poate evolua spre un cancer invaziv.

În 2008 medicul german Harald zur Hausen demonstrează rolul determinant al virusului HPV în dezvoltarea cancerului de col uterin, fapt pentru care i s-a atribuit premiul Nobel pentru medicină.

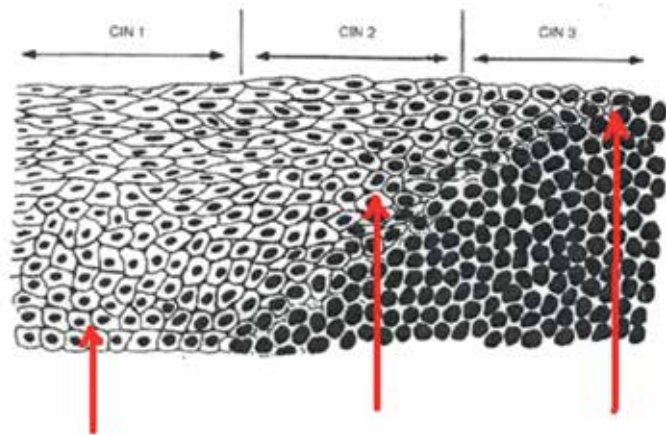
Dovezile care susțin corelația pozitivă obiectivă *infecție HPV – cancer de col uterin* sunt următoarele:

1 - ADN-ul virusului HPV este prezent aproape 100% atât în cancerul de col primar, cât și în metastazele acestuia

2 - Cazurile în care biopsiile arată modificări histologice de tip CIN I, II, III conțin ADN-ul virusului HPV în peste 75% din cazuri.

3 - Determinarea ADN - HPV este negativă în cazurile în care citotestul sau cupa histologică este fără anomalii celulare.

4 - Existența unei succesiuni temporale, în sensul că infecția cu tipuri înalt oncogene de HPV este urmată de modificări histologice la nivelul epitelului scuamos care se pot



obiectiva prin diferite etape ale neoplaziei cervicale intraepiteliale (CIN).

- Pacientele care sunt pozitive la testele pentru HPV au șansa de a dezvolta de 3,8 ori mai mult CIN I și de 12,7 ori mai mult CIN II sau III decât femeile HPV negative. Tot în acest sens, femeile infectate cu tipul 16 sau 18 au șansa ca în 38% din cazuri să dezvolte CIN II sau III în decurs de 2 ani. La pacien-

CIN1	CIN2	CIN3
Afectarea celulelor bazale	Afectarea celulelor intermediare	Afectarea întregului epiteliu

(După Novak – ginecologie, edit.12)

tele cu diagnosticul citologic LSIL, testarea HPV s-a dovedit pozitivă în peste 82,9% din cazuri. De asemenea, asocierea dintre ASC-H ca substrat citologic și CIN II, CIN III ca substrat histologic este mai mică decât asocierea cu HSIL, fapt ce recomandă pentru citotestul ASC-H o atenție sporită privind supravegherea și repetarea acestuia.

Se consideră că aproape 5-10% din citotestele ASCUS sunt cuprinse în categoria ASC-H, fapt ce vine să arate că aici, în această grupă, pot fi cuprinse o serie de leziuni de grad înalt care ar avea corespondent histologic CIN II sau CIN III.

5 - Virusul HPV determină cel mai frecvent cancerul scuamos cu care este cel mai adesea asociat și mult mai rar cu un cancer al glandelor cervicale (adenocarcinom).

Astăzi este unanim acceptat de către comunitatea științifică internațională, pe baza a numeroase dovezi de ordin epidemiologic, morfologic și de biologie moleculară, că agentul etiologic al cancerului de col uterin,

ROWA WAGNER

ROWAchol[®] capsule și soluție

Remediul natural al vezicii biliare



O combinație unică de uleiuri esențiale destinate managementului problemelor vezicii biliare



ROWAtinex[®] capsule și soluție

Recomandat în Litiază urinară, Cistite, Nefrite

- Antispastic/Spasmolitic
- Adjuvant în solubilizare, dezintegrarea și eliminarea calculilor urinari
- Rol de prevenire în formarea litiazei urinare
- Acțiune antibacteriană și antiinflamatorie
- Crește diureza

Importator și distribuitor autorizat

Remedia
Distribution & Logistics

B-dul Metalurgiei nr 78, Sector 4,
041836 București
Tel/Fax: +40 21 321 1640
www.remédia.ro

Medicament care nu se eliberează pe bază de prescripție medicală. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Pentru informații complete consultați rezumatul caracteristicilor produsului.

precum și al stărilor precanceroase ale acestuia este virusul papilloma uman (HPV), dar numai tulpinile cu risc înalt oncogen, așa cum se va vedea mai jos.

Ca urmare a specificității virusurilor HPV, datele din literatură arată că leziunile de grad înalt sunt determinate de tipurile de virus cu risc înalt oncogen, deci ar apărea de novo și nu sunt o consecință a evoluției succesive a leziunilor de grad scăzut determinate de tulpini de virus de tip intermediar. În acest sens, are loc de la început o evoluție progresivă de la CIN 1 (care interesează celulele bazale) la CIN 2 și respectiv 3 (care interesează celulele din stratul intermediar și respectiv celulele întregului epiteliu).

Leziunile scuamoase intraepiteliale de grad scăzut (LSIL) sunt reprezentate de modificările celulare caracterizate prin efectul citopatic de koilocitoză determinat de HPV, iar histologic corespunde displaziei ușoare sau CIN I. Aceste leziuni reprezintă rezultatul infecției cu tulpini de virus HPV cu potențiale oncogene diferite. Expresia morfologică se manifestă printr-o inflamație productivă cu HPV care are drept caracteristică exprimarea efectului citopatic propriu. Acest efect se va manifesta prin vacuolizarea citoplasmei perinucleară, îngroșarea membranei celulare, atipii nucleare (nucleu mărit de volum, raport nucleu-citoplasmatic mărit, membrană nucleară de formă neregulată, hiperchromazie) și anizocitoză.

Vacuolizarea citoplasmatică și atipiile nucleare, atunci când apar combinate, sunt cunoscute sub numele de koilocitoză.

La aceste modificări celulare se descriu și modificări arhitecturale ale epitelului caracterizate prin hiperplazia celulelor bazale și parabazale proprii. Hiperplazia poate îmbrăca aspecte diferite, din care cele mai comune sunt acantoza și papilomatoza. Acantoza (înmulțirea rândurilor de celule din stratul malpighian) duce la îngroșarea moderată a epitelului scuamos, cu suprafața ondulată și ușor supradenivelată, fapt descris de Meisels ca fiind condilomul plat. Când efectul citopatic de acantoză al infecției HPV interesează glandele endocervicale, aspectul devine condilom inversat, adică endofitic.

Aceste efecte citopatice ale infecției cu HPV sunt aceleași și pentru CIN I și pentru condilomul plan și, ca urmare a acestui fapt, aceste noțiuni au fost integrate noțiunii de LSIL.

Este unanim recunoscut că infecția cu virusul HPV se face pe cale sexuală. Ținând cont de tipurile virale implicate în carcinogeneză, precum și de gradul de receptivitate al celei gazde, influențat la rândul lui de o serie de factori (factori cocarcinogenetici), datele din literatură¹⁴ au arătat că infecția cu HPV poate evolua în una din următoarele situații:

- Virusul persistă în celula gazdă sub formă epizomală, fără a fi integrat în genomul celulei; în această situație nu sunt prezente modificările obiective citologice, colposcopice sau histologice, însă femeia este pozitivă la testarea HPV.

- Virusul se replică intracelular, dar totuși el nu este integrat în genomul celulei gazdă, însă realizează o infecție productivă exprimată prin leziuni scuamoase intraepiteliale de grad scăzut și/sau formarea de condiloame benigne.

- Virusul este integrat în genomul celulei gazdă și duce la inactivarea mecanismelor tumorosupresoare, iar apoi se manifestă prin transformarea malignă obiectivată citologic prin leziuni scuamoase intraepiteliale de grad înalt (HSIL), iar histologic prin CIN II, CIN III.

Practic, în această ultimă situație, fenomenele au următoarea succesiune evolutivă: după infecția cu un tip de virus înalt oncogen, urmează o perioadă de incubare între 4-6 săptămâni și 8 luni. Ca urmare a răspunsului imun, cea mai mare parte a femeilor se vindecă fără a dezvolta modificări citologice (HSIL) sau histologice de CIN. Celelalte paciente au fost clasificate în două grupe: o grupă care rămâne cu infecție latentă, putând fi contagioase față de noi parteneri sexuali, și o a doua grupă cu infecție persistentă, care după o aparentă remisie clinică sau aparentă vindecare evoluează citologic către HSIL sau histologic către CIN III. ▲

(Continuare în numărul următor)

BIBLIOGRAFIE

1. Obstetrics & Gynecology, vol.107, No.5, May, 2006, ACOG, Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, nr.72, may, 2006
2. Ferrate JM., Maybew DY., Goldberg S, et al. Empiric treatment of minimally abnormal Papanicolaou smears with 0,75% metronidazole vagina gel, JABFP, September-October, 2002, vol. 15, No 5
3. Meas PB. Epidemiology of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 1993, (2 Pt 2):446-9
4. Platz-Christensen JJ, Sundstrom E, Larson PG. Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. Acta Obstet Gynecol Scand 1994, 73:586-8
14. Nobbenhuis MAE, Walboomers IMM, Helmerhorst ThJM, Rozendaal L, Remmink Aj, Risse EKJ et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study, Lancet 1999; 345:20-25