

## ***INFEZIONI VIRALI A TRASMISSIONE SESSUALE***

Le principali infezioni virali trasmissibili per via sessuale sono l'herpes genitale, le condilomatosi e le altre lesioni genitali da papovavirus, epatite B/C, l'infezione da HIV.

Per quanto riguarda l' **herpes genitale** ricordiamo che gli **herpesvirus** costituiscono una numerosa famiglia di virus (Herpesviridae) che infettano mammiferi, uccelli, pesci e rettili. Si tratta di virus di forma sferica a DNA, a doppio filamento lineare, circondato da una proteina di rivestimento, il capsido, e da un envelope lipidico. Si distinguono tre sottofamiglie ( $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ - herpesvirinae).

La prima sottofamiglia comprende i **virus herpes simplex di tipo 1 e 2 (HSV tipo 1 e 2)** e il virus varicella zoster (VZV). Sono caratteristici di questa sottofamiglia un ciclo replicativo abbastanza breve, un marcato effetto citopatico e un tropismo tissutale ampio. Le sedi preferenziali di latenza sono le cellule dei gangli nervosi.

La seconda sottofamiglia comprende il citomegalovirus (CMV), i virus erpetici umani (HHV) 6 e 7. Sono caratteristici di questa sottofamiglia un ciclo replicativo piuttosto lungo, un ristretto tropismo tissutale e la capacità di indurre sincizi. Cellule epiteliali, monoliti e cellule endoteliali possono essere sede di latenza virale.

La terza sottofamiglia comprende il virus di Epstein-Barr (EBV) e l'HHV-8 od herpes virus associato al sarcoma di Kaposi. Il tropismo tissutale di questi virus è limitato a cellule linfoidi, che sono pure la sede di latenza. Tra i membri di una stessa sottofamiglia vi è una limitata reattività antigenica crociata.

**Epidemiologia:** gli herpesvirus che infettano specificamente l' uomo sono otto. Le infezioni erpetiche sono largamente diffuse nella popolazione umana, dove non determinano in genere gravi patologie. Molte infezioni vengono contratte in età precoce e la maggior parte dei soggetti adulti presenta anticorpi specifici contro un gran numero di herpesvirus. La trasmissione o la riattivazione di un'infezione erpetica rivestono una certa importanza nei soggetti immunodepressi (per neoplasie, per trattamento con farmaci antirigetto, per concomitante infezione da HIV, ecc...), che sono considerati a rischio di gravi complicanze e sono pertanto sottoposti a monitoraggio specifico ed eventuale profilassi. Durante gli episodi di riattivazione, soprattutto quando non sono accompagnati da manifestazioni cliniche evidenti, i virus erpetici vengono facilmente trasmessi ad altri individui. L' HSV-1 è molto diffuso nella popolazione umana, dove è presente spesso in forma latente ed è il principale responsabile delle infezioni erpetiche localizzate in sede cefalica, ma può causare anche herpes genitale.

L' infezione primaria si verifica spesso nel bambino già prima dei 4 anni e può essere di tipo subclinico o tradursi in lesioni L' infezione da **HSV-2** è meno frequente ed è quasi esclusivamente responsabile delle manifestazioni genitali, l' infezione primaria si verifica dopo la pubertà, perché avviene con frequenza per via sessuale ed è in genere asintomatica.

## **PATOGENESI**

La sede di localizzazione del virus può essere varia: bocca, genitali, mucosa del tubo gastro-intestinale, congiuntiva. Sono anche possibili la trasmissione per via ematica dalla madre al feto o l' infezione del feto durante il suo passaggio nel canale del parto. L' herpes genitale si connota come una malattia sessualmente trasmessa. I virus erpetici causano sia infezioni sistemiche, sia infezioni localizzate della cute. La caratteristica peculiare di questa famiglia di virus è la possibilità di latentizzare in seguito all' infezione primaria. Sia l' infezione primaria sia le infezioni ricorrenti sono spesso asintomatiche o paucisintomatiche, ma possono assumere decorso estremamente sfavorevole in individui immunocompromessi, in particolare quando vi sia un difetto dell'immunità cellulomediata. Si possono avere in questi casi polmonite, esofagite, epatite, colite e malattia cutanea disseminata. Alcune infezioni da herpesvirus possono essere trasmesse verticalmente. Se la trasmissione avviene in epoca gestazionale precoce, possono verificarsi seri danni fetali. I due sierotipi di virus dell' herpes simplex HSV 1 e 2, sono molto somiglianti sia geneticamente sia dal punto di vista antigenico. Anche dal punto di vista biologico e clinico hanno in comune molte caratteristiche.

## **MODALITA' DI CONTAGIO**

La trasmissione avviene tra un individuo suscettibile e un individuo che elimina il virus attraverso le secrezioni. Dopo un periodo di incubazione abbastanza breve si manifestano i segni dell' infezione sulla superficie muco-cutanea sede della prima replicazione virale. Per esempio, nel caso di localizzazione oro-faringea si avrà gengivostomatite, spesso associata a febbre, edema ed eritema faringeo, lesioni vescicolari o ulcerative della mucosa. Queste sono manifestazioni tipiche della prima infanzia.

La localizzazione primaria alle **muose genitali** è una caratteristica, peraltro non esclusiva, del sierotipo 2. Ambedue le infezioni (HSV-1 e HSV-2) vengono trasmesse attraverso secrezioni contaminate, dove i due virus resistono per un tempo abbastanza limitato al di fuori dell'organismo richiedendo un contatto interumano stretto per il contagio.

Le manifestazioni consistono in lesioni vescicolari, accompagnate talvolta da febbre e linfadenopatia inguinale. L' HSV-1 e l' HSV-2 possono avviare la prima infezione attraverso le mucose oculari, determinando affezioni che, recidivando, possono danneggiare permanentemente la capacità visiva (cheratocongiuntivite erpetica).

L'infezione primaria acquisita nel corso del passaggio attraverso il canale del parto può estendersi a zone mucocutanee multiple, può essere disseminata per via ematogena a vari organi o può raggiungere per via neuronale il nevrasso, determinando in tal caso un' encefalite spesso fatale. La tendenza al percorso intrassonale è una caratteristica degli HSV che, durante l'episodio primario, possono raggiungere il sistema nervoso attraverso un [percorso retrogrado lungo le fibre dei nervi sensitivi](#), instaurando successivamente uno [stato di latenza nelle cellule gangliari delle radici posteriori](#). Lo stato di latenza può essere interrotto da episodi di riattivazione, durante i quali il virus riprende la replicazione e, attraverso un percorso anterogrado lungo le fibre sensitive, raggiunge la sede cutanea innervata da tali fibre, determinando in tale sede la comparsa delle tipiche vescicole. Nel caso di localizzazione cefalica (ganglio del trigemino), la ricorrenza più frequente consiste nell' herpes labiale, ma si può anche avere herpes oculare, che si manifesta come cheratite o cheratocongiuntivite. [La localizzazione ai gangli sacrali determina l' herpes genitale](#) durante gli episodi di riattivazione. Spesso la riattivazione, accompagnata da disseminazione del virus nell' ambiente, non raggiunge evidenza clinica, favorendo attraverso i contatti con persone suscettibili, la trasmissione dell' infezione. Il virus può raggiungere il sistema nervoso centrale sia durante l'infezione primaria, sia durante le riattivazioni.

Le riattivazioni da HSV sono abbastanza frequenti a tutte le età, con variazioni individuali, senza particolare incidenza stagionale. Piuttosto possono coincidere con fattori scatenanti, sia ambientali, come esposizione a raggi UV, sia soggettivi, come stress, malattie febbrili, temporanea immunosoppressione, interventi chirurgici a carico della sede neurologica della latenza ecc... .

Il carcinoma della cervice uterina è associato epidemiologicamente con l'infezione genitale da HSV, ma si pensa che nell' eziologia di questa neoplasia concorrano altri fattori, come l'elevata promiscuità sessuale, le patologie irritative croniche e l'infezione da papillomavirus.

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

**Herpes dei genitali:** nelle bambine e giovani donne, è preceduto da sintomi generali a tipo febbre, stanchezza, vomito, e si esteriorizza sotto forma di arrossamento, tumefazione dolorosa della vulva, che appare disseminata da vescicole che spesso offrono una disposizione “erpetiforme”.

Alla rottura delle vescicole seguono erosioni, ulcerazioni e formazioni di croste. Coesiste una linfomonoadenopatia inguinale dolente alla palpazione. Il quadro si risolve in una settimana. Il virus HSV-2 ne è responsabile. Nell’ 80% delle donne affette da questa forma sono spesso lese anche la cervice e l’ uretra. La diagnosi differenziale con altri quadri non si pone per la tumultuosità e la peculiarità dell’ obiettività. Anche nell’uomo può verificarsi a livello dei genitali la localizzazione dell’ herpes. Trattandosi di prima infezione l’ obiettività può essere estesa, nel senso che è costituita da lesioni multiple ed inoltre si possono associare pollachiuria e stranguria se la patologia ha anche sede nell’ uretra. In persone che praticano rapporti anali, l’infezione a sede anale e perianale è anche possibile.

La linfomonoadenopatia satellite in questi eventi ricordati non manca mai. Si tratta di una adenopatia alquanto dolente alla palpazione, non fissa. Tanto nell’ uomo quanto nella donna l’ infezione può rendersi responsabile di una meningite asettica la cui semiologia è costituita da febbre, cefalea, rigidità nucale, fotofobia, pleiocitosi (da linfocitosi), aumento delle proteine. L’ HSV-1 e più frequentemente l’ HSV-2 ne sono responsabili; ma sul piano clinico è impossibile l’ individuazione del subtipo responsabile. E’ ancora da ricordare che si può associare una faringite con linfomonoadenopatia cervicale, e la patologia può mimare per questa sua obiettività la faringite streptococcica. La distinzione tra i due tipi di faringite non è possibile sul piano clinico. Si deve però supporre la natura erpetica quando si associ la localizzazione a livello dei genitali, ma è nell’ isolamento dell’ HSV dalla faringe che si ha il criterio di certezza. L’ infezione erpetica a livello genitale pone motivi di distinzione da altre affezioni che si localizzano in questo distretto, quali il sifiloma, la streptobacillosi, il linfogranuloma venereo, il granuloma inguinale.

## DIAGNOSI E CONTROLLO

Le manifestazioni di infezione da HSV sono abbastanza tipiche e solitamente non richiedono diagnosi di laboratorio. Tuttavia la distinzione tra i due sierotipi non è possibile su base clinica , se non in via probabilistica, dato che la localizzazione di HSV-1 è prevalente in sede cefalica, mentre l’HSV-2 ha una localizzazione quasi esclusiva nelle zone genitali.

Anche la distinzione su base sierologia tra HSV-1 e HSV-2 pone qualche problema, in quanto i due virus presentano reattività crociata. L'isolamento virale è il metodo di scelta sia quando la localizzazione anatomica è insolita, sia quando sia necessaria una differenziazione tra i due sierotipi, perché l'identificazione è realizzabile mediante impiego di anticorpi monoclonali specifici (in immunofluorescenza o immunoenzimatica) oppure mediante prove di resistenza ad antivirali come la bromodeossiuridina (l' HSV-1 è molto sensibile, mentre l' HSV.2 è piuttosto resistente). Sono state, inoltre, introdotte nella diagnosi di laboratorio le sonde molecolari (con o senza amplificazione genica). Il controllo dell'infezione da HSV riveste una notevole importanza nei pazienti che potenzialmente possono avere manifestazioni particolarmente gravi, come soggetti immunodepressi e i neonati provenienti da madri che presentano lesioni erpetiche genitali, manifeste o in apparenti. Quando è accertato il rischio di trasmettere l'infezione durante il passaggio attraverso il canale vaginale, si pratica il parto cesareo.

## TERAPIA

Con la terapia si mira a due scopi: abbreviare la durata della manifestazione clinica ed a ridurre la frequenza delle recidive. Può essere attuata per via sistemica o locale. L' infezione erpetica lieve, che raramente recidiva, non esige alcuna terapia per via sistemica, la sola terapia locale può essere sufficiente.

Ricordiamo che il controllo farmacologico delle infezioni da HSV è possibile mediante farmaci come l' **Acyclovir**, efficaci e selettivi.

Il problema attuale non riguarda l'efficacia di questo o altri farmaci sulle lesioni, quanto la capacità di ridurre la frequenza delle recidive od addirittura di sopprimerle. Una certa riduzione delle recidive si ha con la somministrazione, sin dall'inizio della comparsa delle lesioni, di 800 mg al giorno, in due dosi da 400 mg e per 5 giorni di Acyclovir. La riduzione è invece sensibile ove si ricorra alla terapia soppressiva con la somministrazione di 800 mg/die in due dosi da 400 mg per 3 anni.

E' stata segnalata l' emergenza di mutanti resistenti in corso di terapie prolungate, ma questi sono dotati di ridotta patogenicità per i soggetti immunocompetenti. Il rilievo di virus resistenti all' Acyclovir nell' immunocompromesso non costituisce un motivo contrario alla terapia antivirale per la possibilità di sostituire il farmaco, nel caso in cui questo evento si dovesse verificare, con il Foscarnet, somministrato alla dose di 40 mg/Kg due volte al giorno per 14 giorni.

La terapia topica si giova dell' impiego dell' Acyclovir in forma di crema, che deve essere applicata diverse volte al giorno per i primi 3-4 giorni poiché, dopo questo periodo, la lesione diventa disabitata in quanto il virus rientra nei gangli.

Inoltre, poichè lo ione zinco inibisce l'attività della DNA polimerasi degli herpes virus, la soluzione di solfato di zinco allo 0,025-0,05% applicata per 4-5 volte al mese o giornalmente (ed in questo caso si consiglia la soluzione allo 0.1%) è consigliata per ridurre la frequenza delle recidive od addirittura per prevenirle.

Fra le condilomatosi i **condilomi acuminati**, detti anche “creste di gallo”, per la caratteristica morfologia, si manifestano frequentemente a carico dei genitali maschili e femminili in seguito a infezione sessuale con papillomavirus umani (HPV) della famiglia Papovaviridae, (Papovavirus deriva dalle prime due lettere di tre agenti: **p**apillomavirus, **p**oliomavirus e virus **v**acuolante della scimmia). Si tratta di piccoli virus del diametro di circa 52-55 nm, privi di envelope, dotati di 72 capsomeri e di un capside con simmetria icosaedrica. Il genoma è formato da una molecola di DNA circolare a doppia elica. Tali virus sono dotati di uno spiccato epiteliotropismo e si replicano nel nucleo delle cellule ospiti. Alcuni anni fa si riteneva che fossero capaci di infettare soltanto l'epitelio squamoso. Successivamente sono stati individuati HPV dotati di tropismo per le mucose, sia a livello di transizione (uretrale, colonnare, endocervicale), che degli epiteli cilindrici (retto, colon). Inoltre, si ammetteva che tutte le lesioni verruco-simili fossero provocate nell'uomo da un solo papillomavirus capace di infettare differenti distretti anatomici. Mediante la clonazione di più di 65 differenti papillomavirus umani è stato invece dimostrato che tipi specifici di HPV provocano lesioni distinte in diversi distretti anatomici. I papillomavirus in particolare sono associati a lesioni proliferative, in genere benigne di pelle e mucose o possono causare infezioni subcliniche.

Le manifestazioni cliniche comprendono verruche comuni e plantari, verruche piane, condilomi acuminati genitali e anali, condilomi piani cervicali, lesioni maculari pitiriasiformi in pazienti con epidermodisplasia verruciforme, papillomi orali, papillomi laringei giovanili (presumibilmente per trasmissione *intra partum*, possono stabilirsi nel laringe dei bambini, formando papillomi spesso ostruttivi sulle corde vocali). Nei genitali possono comparire anche condilomi piani, visibili mediante colposcopia, causati da papillomavirus dei tipi 6, 11, 31, 33, 16 e 18, gli ultimi due tipi fortemente implicati nella patogenesi dei carcinomi della cervice uterina e quello più raro del pene, che sviluppano molto lentamente da queste lesioni, talvolta anche dopo 25-30 anni dall'infezione, attraverso varie fasi displastiche dette CIN 1-3 (neoplasia cervicale intraepiteliale).

Nei soggetti immunodepressi tali formazioni possono verificarsi anche a carico della mucosa orale.

La diagnosi virologica può essere eseguita con prelievo bioptico e dimostrazione del DNA virale mediante sonde molecolari o, più efficacemente, con PCR.



## MODALITA' DI CONTAGIO

Si ritiene che la manifestazione clinica dell'infezione da HPV sia la conseguenza dell'esposizione esogena al contagio del virus di una superficie epiteliale abrasa da un trauma. La conferma di questa tesi si ha in alcuni eventi:

- la localizzazione frequente delle verruche volgari nei punti di pressione delle mani e delle ginocchia;
- la sede dei condilomi acuminati nelle aree dell'epitelio genitale sottoposte a maggiore frizione e traumatismo nel rapporto sessuale;
- la frequente insorgenza della verruca plantare negli sportivi che frequentano le piscine per la macerazione o l'alterazione che subisce l'epidermide del distretto plantare nel controllo con l'ambiente umido.

All'infezione che si verifica in un punto può seguire la comparsa di altre lesioni nella stessa area o in aree distanti, in conseguenza di un autoinnesto più che di disseminazione del virus per via ematica.

L'esemplificazione di questo meccanismo si ha nelle dita e nell'area ano-genitale, in cui le lesioni sono spesso raggruppate in un'area molto limitata, proprio in conseguenza dell'autoinoculazione del virus. Il virus penetra nell'epitelio ed un singolo genoma virale risiede in ogni cellula basale in forma di una o due copie di DNA virale extracromosomico, a doppia elica circolare. La cellula basale si divide, il genoma virale si duplica e si trasferisce nelle cellule che originano.

Segue un lungo periodo di infezione subclinica latente. La comparsa della patologia non sarebbe quindi altro che la punta di un iceberg che l'infezione raggiunge per la rottura dell'equilibrio tra efficienza del sistema immune e fattori capaci di attivare l'infezione. L'importanza del ruolo del sistema immune si può desumere dal comportamento dell'infezione negli immunocompromessi.

Alta è la frequenza delle verruche, dei condilomi acuminati e delle neoplasie intraepiteliali cervicali nei pazienti con infezioni da HIV. L'immunità cellulo-mediata svolge il maggior ruolo protettivo; l'immunità umorale può essere importante nel proteggere i soggetti dalle recidive. I fattori capaci di attivare l'infezione sono i traumi, le infezioni, fattori chimici ed umorali come gli ormoni steroidei (gli ormoni corticosteroidi provocano deficit immunologico). Infine, da non sottovalutare la riesposizione esogena ad una relativamente alta quantità di HPV. L'esemplificazione si ha nelle verruche delle mani e dei piedi le quali infettano per contatto non soltanto la cute circostante, ma anche zone cutanee più distanti, come le labbra, mediante succhiamento del dito sul quale esistono verruche, oppure le narici per il vizio di introdurre le dita nel naso.

Da ulteriori conoscenze sul comportamento biologico degli HPV derivano ancora altre acquisizioni, quali la notevole diffusione dell'infezione da HPV nella popolazione e la possibilità di contagio di questa infezione anche nella sua fase latente. E' ormai acquisito che non soltanto le infezioni genitali latenti sono di gran lunga più frequenti di quelle clinicamente evidenti, ma che una percentuale di soggetti, particolarmente di sesso femminile, sessualmente attivi, è portatrice di infezione genitale latente da HPV. E' stato ancora possibile dimostrare la presenza di HPV nel secreto naso-faringeo di circa il 37% dei bambini nati da parto vaginale e nel 24% di bambini in età prescolare a livello della cavità orale. Questo significa che le infezioni latenti possono persistere per molto tempo ed essere contratte addirittura nei primi anni di vita.

### **CARATTERISTICHE CLINICHE**

La dizione di condiloma acuminato è stata introdotta per sottolineare la differenza sul piano morfologico di queste lesioni dai condilomi piani della sifilide (papule erosive ipertrofiche del periodo secondario), che hanno sede nella stessa area e che sono caratterizzati da una morfologia piana.

L'obiettività è caratterizzata da vari aspetti: classico (che è quello acuminato), gigante, piano, papuloso. Le sedi elettive sono: il solco balano-prepuziale, il foglietto interno del prepuzio, il frenulo, più raramente il glande, l'orifizio uretrale, l'ano, l'area perianale e le pieghe inguinali. Nella donna le grandi e piccole labbra e l'orifizio vaginale sono le zone in cui si osservano con frequenza.

E' da ricordare che in corrispondenza della vulva, e particolarmente della superficie interna delle grandi labbra, la patologia assume a volte una morfologia granulosa (microcondilomi), difficilmente distinguibile, sul piano clinico, dalla papillomatosi vulvare che non è provocata dagli HPV.

La forma caratterizzata da larghe placche vegetanti che tendono ad infiltrare in profondità i tessuti (forma deostruente di Busche-Lowestein) ha sede in corrispondenza del foglietto interno del prepuzio, zona anale, vulva, e per la sua obiettività pone il problema della distinzione dall'epitelioma spinocellulare, da risolvere con l'ausilio dell'indagine istologica che non mette in evidenza segni di malignità. La forma papulosa ha un'obiettività varia. Si esteriorizza a livello dell'asta, dei genitali esterni femminili, nonché della cute anoperineale come lesione verrucosa, pigmentata, con base d'impianto ampia, mentre in corrispondenza delle mucose e pseudomucose appare come lesione piatta di piccola grandezza, la cui confluenza con quelle vicine dà origine a placche "Flat condylomata".



L'obiettività di questa forma può essere a volte talmente poco rilevata da apparire come una macchia. E' questa l'espressione meno caratteristica e quindi anche meno conosciuta della patologia degli HPV. Il prepuzio ed il collo dell'utero sono le sedi di queste lesioni, la cui individuazione clinica può non essere facile proprio per la mancanza della morfologia rilevata. La denuncia di queste lesioni si coglie spesso in un'alterazione di tipo eritematoso e cioè in un danno che, per quanto lieve, esige sempre una giustificazione causale, che per sede si identifica spesso negli HPV. Ed il mezzo diagnostico per evidenziare questa natura della patologia consiste nell'applicazione di una soluzione di acido acetico al 5%, che conferendo alle lesioni un colorito biancastro conferma il sospetto diagnostico.

L'evoluzione di queste lesioni può consistere nella regressione, persistenza con possibile diffusione ed in pochi casi nella trasformazione in neoplasie intraepiteliali di vario grado. La papulosi bowenoide è costituita da lesioni papulose a sede genitale (pene, vulva) multiple e simmetriche, isolate o confluenti, con superficie liscia o rilevata, di colorito roseo o brunastro, o bruno-nerastro.

La dizione nasce dalla stretta somiglianza sul piano istologico con il morbo di Bowen - *il morbo di Bowen è un epiteloma intraepidermico il cui potenziale di malignità è contenuto nell'epidermide. Il rapporto con l'intossicazione arsenicate non è frequente (si documenta nel 5% dei casi), ma va sempre ricercato, perché nel caso della sua documentazione nasce la necessità di estendere le indagini per escludere l'eventuale coesistenza di tumori viscerali. Il morbo di Bowen, come malattia a se stante, non va comunque considerato come un marker di possibile malignità viscerale* -

da cui può essere distinta sul piano clinico per la diversa età del paziente (la papulosi bowenoide si osserva in pazienti al di sotto dei 40 anni, il morbo di Bowen in soggetti al di sopra di questa età), per il diverso numero delle lesioni (multiple nella papulosi bowenoide, unica nel morbo di Bowen), colore (rosso-brunastro, bruno-nerastro, grigio-biancastro nella papulosi bowenoide, rosso-brunastro, rosso-vivo nel morbo di Bowen), dimensione (piccola 5-10 mm nella papulosi bowenoide, più grande di 10 mm nel morbo di Bowen).

## TERAPIA

Non si dispone ancora di un medicamento specifico. Per la scelta del mezzo adatto occorre tener presente vari fattori: tipo, sede e numero degli elementi. Tali mezzi sono di natura farmacologia (per uso topico o sistemico), fisica, chirurgica e psicologica. Dei mezzi farmacologici per uso topico, l'acido salicilico resiste ai tempi ed è il preferito per la cura delle verruche volgari e plantari.

Può essere utilizzato da solo in concentrazione del 10% sotto forma di cerotto che deve essere mantenuto in sede per 3-4 giorni. Le lesioni subiscono una macerazione e la massa cheratinica deve essere poi allontanata con curretta.

La **terapia chirurgica** viene usata per allontanare i tessuti infetti, ma in genere non si riesce ad eliminare tutte le cellule dello strato basale che albergano l' infezione alle sue fasi iniziali. La proliferazione di queste cellule, che accompagna il processo cicatriziale è spesso accompagnata dalla vigorosa ripresa della replicazione virale, che provoca la riformazione della lesione.

La Podofillina, estratta dalla radice di Podophyllum peltatum, è un mezzo a cui si ricorreva in passato utilizzandola settimanalmente in soluzione alcolica al 20% per il trattamento dei conditomi acuminati. E' tossica, per cui non possono essere mediate superfici superiori agli 8-10 cm<sup>2</sup> per il pericolo che venga assorbita in quantità tale da provocare gravi fenomeni tossici sistemici (vomito, diarrea, danno epatico, renale, neuropatia periferica, morte del feto, ecc...). E' possibile la morte. Dopo 2-3 applicazioni segue un' irritazione locale che bisogna estinguere.

Al posto del trattamento tradizionale oggi si preferiscono preparati contenenti soltanto **Podofillotossina**, in soluzione di etanolo ed in concentrazione del 5 %. Occorre sempre limitare l'applicazione alle sole lesioni, evitando quindi la cute sana o proteggendola meglio con una crema neutra.

Fenomeni irritativi locali sono sempre possibili ed anche di tipo sistemico quando si estenda molto l'applicazione. Nei bambini e nelle donne gravide o in allattamento è opportuno evitare l' impiego di questi mezzi. Su altri tipi di verruche questo tipo di trattamento è inefficace. I **mezzi farmacologici per uso sistemico** sono:

- la **Timopentina** somministrata per via sottocutanea, allo scopo di potenziare l'immunità cellulo-mediata, giova solo nelle verruche piane ed è da consigliare anche per le verruche a sede laringea ed orale;
- gli **Interferoni**, alfa (derivato dai leucociti), beta (derivato dai fibroblasti) e gamma (derivato dai linfociti) sono indicati nelle infezioni genitali da HPV per i loro effetti antivirale, antiproliferativo ed immunostimolante. Si usano per applicazione topica oppure per via intralesionale a seconda delle dimensioni della lesione, in corrispondenza della base 3 volte /settimana per almeno tre settimane. In caso di lesioni numerose ed estese si può utilizzare l' IFN- $\alpha$  per via sottocutanea od intramuscolare a giorni alterni per un periodo di 6 settimane.

Sono stati anche proposti **metodi psicologici** in base all'osservazione di scomparsa, non sempre ben controllata, delle verruche piane con la suggestione; di qui l'impiego in alcuni casi dell'ipnosi.

Fra i **mezzi fisici** sono indicate la diatermocoagulazione, la crioterapia od anche la fotochemioterapia, che consiste nell'applicare sulle lesioni una soluzione di 0,15% di 8-metilpsoralene e nel far seguire l'irradiazione con raggi UVA.

**Si consiglia di tener presente che:**

- **data l'alta contagiosità delle verruche ano-genitali è sempre da presumere che il partner possa essersi contagiato e l'infezione sia quindi latente;**
- **il rischio di displasia o neoplasia cervicale in donne affette da lesioni di tipo piano localizzate sul collo dell'utero e l'evoluzione maligna nella epidermodisplasia verruciforme vanno sempre tenuti presenti per poter intervenire in tempo ed in maniera adeguata;**
- **va sempre tenuta presente la tendenza delle verruche alla risoluzione spontanea per cui il ricorso a terapie molto impegnative deve essere sempre valutato alla luce di questo carattere evolutivo della patologia.**