

Human Papilloma Virus

Nguyễn Đăng Phước Hiền, Nguyễn Vũ Hà Phúc, Lê Hồng Cẩm

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các đặc điểm vi sinh học của Human Papilloma Virus
2. Trình bày được phân loại các Human Papilloma Virus
3. Trình bày được đặc điểm nhiễm Human Papilloma Virus sinh dục
4. Trình bày được các yếu tố nguy cơ của nhiễm Human Papilloma Virus

HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)

HPV là một trong những tác nhân phổ biến của bệnh lây truyền qua tình dục ở nam và nữ.

Không biết chính xác được tỷ lệ nhiễm HPV sinh dục và số hiện mắc thật sự. Tại Hoa Kỳ, ước tính tỷ lệ mới mắc khoảng $1-5.5 \times 10^6$ mỗi năm, với ước tính tổng số hiện mắc khoảng hơn 20×10^6 người.

Có hơn 40 type HPV có thể lây truyền dễ dàng qua hoạt động tình dục trực tiếp, từ da và niêm mạc người bị nhiễm sang da và niêm mạc của bạn tình.

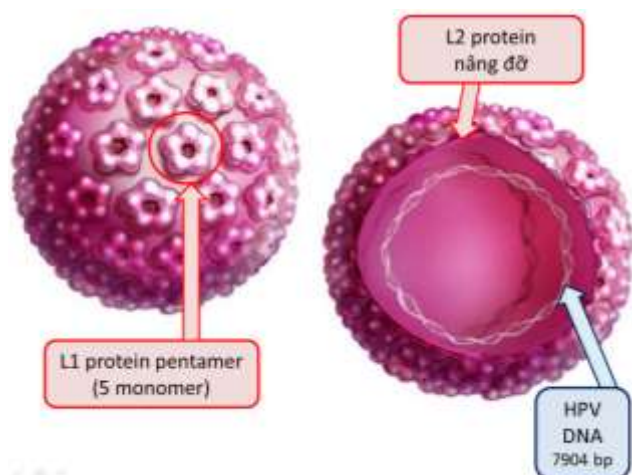
Ngoài ra, do đặc điểm cấu trúc chỉ có capsid, nên HPV khá bền, do đó có thể có cơ chế lây truyền ngoài hoạt động tình dục như tiếp xúc với đồ vật có nhiễm HPV (quần áo chung), hay qua sex toys...

Các gene E6 và E7 của HPV mã hóa cho những protein đa chức năng, có vai trò trong khả năng sinh ung của HPV.

Các papillomavirus thuộc họ Papovaviridae.

HPV có đường kính 55 nm và không có vỏ (màng bọc lipid).

Capsid gồm 72 capsome hình sao 5 cánh, được tạo bởi protein L1. Protein L2 hiện diện trong virus với số lượng ít hơn và nâng đỡ cho bộ khung protein L1.

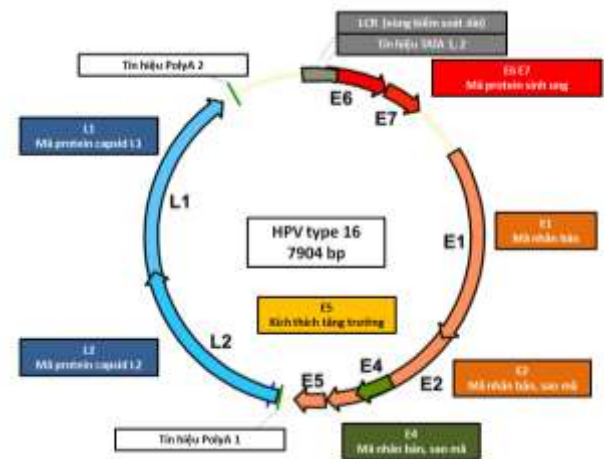


Hình 1: Mô hình 3D Human Papilloma Virus dưới kính hiển vi điện tử. Capsid được tạo bởi 72 capsome hình sao, bởi protein L1. Protein L2 tạo ra khung nâng đỡ. Bên trong là DNA của HPV.
Nguồn: genesium.ro

Bên trong capsid là cấu trúc DNA của HPV, là một chuỗi DNA kép, 7904 bp, khép vòng, gồm:

- E1 và E2: phụ trách nhân bản
- E4 và E5: tái tổ hợp
- L1 và L2: phụ trách capsid protein
- E6 và E7: mã hóa cho những protein đa chức năng

Các protein mã hóa bởi E6 và E7 là các protein sẽ gắn với các thành tố p53 và pRb, có vai trò quyết định trong khả năng sinh ung của HPV.



Hình 2: Sơ đồ DNA 7904 bp của HPV type 16. Lưu ý chức năng của các vùng DNA. Các vùng E6 và E7 là các vùng mã hóa các protein tham gia vào cơ chế sinh ung của HPV.
Nguồn: wikipedia.org

Virus HPV đa dạng và phân bố rộng.

Virus HPV phân bố rộng rãi và được phát hiện trên cả động vật và con người. Có hơn 200 type virus HPV được xác nhận dựa trên chuỗi DNA quy định hệ gene khác biệt, trong đó 85 cấu trúc gene đã được mô tả đặc tính đầy đủ và phân lập hơn 120 cấu trúc gene mới tiềm năng, được mô tả một phần các đặc tính.

Tùy theo cơ quan đích, có 2 nhóm HPV:

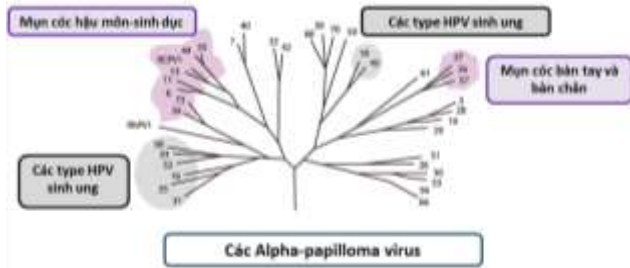
1. Nhóm HPV trên da có cơ quan đích là da bàn tay và bàn chân
2. Nhóm HPV niêm mạc xâm nhiễm lớp tế bào trong cùng của niêm mạc môi, miệng, đường hô hấp và biểu mô sinh dục.

Trong các HPV tấn công niêm mạc sinh dục, các HPV có liên quan đến ung thư cổ tử cung và những tổn thương tiền ung thư nên có thể chia thành nhóm:

1. Nhóm HPV nguy cơ thấp
2. Nhóm HPV nguy cơ cao

Nhóm nguy cơ thấp gồm các type 6,11, 42, 43 và 44.

Nhóm nguy cơ cao gồm các HPV type: 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 và 70.



Hình 3: Các Alpha-papilloma virus

Các nhóm virus gây mụn cóc (tím) và các nhóm virus sinh ung (xám).

Nguồn: jkma.org

HPV LIÊN QUAN ĐẾN NHIỀU BIỂU HIỆN LÂM SANG TỪ LÀNH TÍNH ĐẾN UNG THƯ

Phần lớn nhiễm HPV là lành tính.

Nhiễm HPV có thể tự khỏi nếu cơ thể có đáp ứng miễn dịch tốt.

Gọi là nhiễm HIV kéo dài (hay tồn tại) (persistent) khi HPV tồn tại trên 2 năm.

- HPV gây những vùng da phì đại chứa keratin gọi là mụn cóc ở bàn tay và bàn chân. Các mụn cóc có thể tự thoái triển sau từ 1 đến 5 năm.
- Bệnh Heck's là các tăng sinh biểu mô cục bộ trong khoang miệng, phần lớn do HPV 13 có thể tự thoái triển.
- U nhú thanh quản có thể thấy ở trẻ khoảng 3 tuổi, nhưng cũng có thể xảy ra ở người lớn. Bệnh được xem là mắc phải khi sinh ngã âm đạo có nhiễm HPV do type HPV tương đồng giữa mụn cóc sinh dục và u nhú đường hô hấp.

HPV là nguyên nhân gây ung thư cổ tử cung

Theo Hiệp hội Nghiên cứu Châu Âu về Bệnh lý viêm nhiễm và Tân sinh đường sinh dục và Trung tâm Nghiên cứu Quốc gia về Ung thư cổ tử cung, HPV là nguyên nhân quan trọng gây ung thư cổ tử cung.

Hiện đã xác định có khoảng 30 chủng virus HPV lây truyền qua tiếp xúc tình dục gây nhiễm HPV ở cổ tử cung, âm hộ, âm đạo, dương vật, hậu môn.

Tùy thuộc chủng HPV bị nhiễm qua đường sinh dục, có thể xảy ra 3 tình huống:

1. Condyloma accuminatum / condylomata accuminata
2. Nhiễm HPV không hoạt động. Tế bào học cổ tử cung bình thường
3. Nhiễm HPV dẫn đến thay đổi tế bào gây tân sinh

Mụn cóc sinh dục (Condyloma accuminatum hay condylomata accuminata) do virus HPV-6 và HPV-11. Không triệu chứng, tự thoái triển sau 3-4 tháng, không hóa ác. Có thể điều trị bằng cắt bỏ hoặc thuốc tại chỗ như 0.5% podophyllin hay 5% imiquimod. Nếu mụn cóc âm hộ có

sắc tố nâu đỏ, thì cần sinh thiết loại trừ sản dạng Bowenoid do HPV-16 và HPV-18.



Hình 4: Condyloma accuminatum ở cổ tử cung

Là tổn thương do HPV type nguy cơ thấp. Ngay bên trên đó lại là một vùng có tân sinh. Bệnh nhân này nhiễm cùng lúc nhiều type HPV.

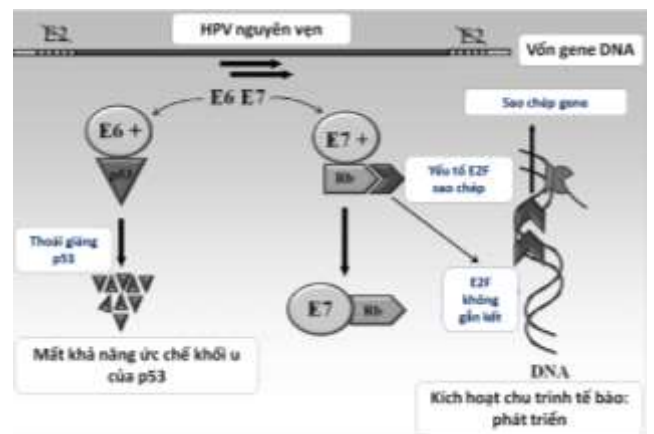
Nguồn: mortakis.hpvinfocenter.gr

Một số bệnh nhân nhiễm HPV tiềm ẩn, không hoạt động với tế bào học biểu mô cổ tử cung bình thường, thường do HPV 6,11 và các nhóm khác.

Nhiễm các nhóm virus HPV nguy cơ cao dẫn đến các thay đổi chu trình tế bào và gây tân sinh trong biểu mô cổ tử cung, dương vật, niệu đạo, bàng quang, âm hộ, âm đạo.

Virus HPV type 16, 18, 31 và 45 thường gặp trong các tế bào ác tính của ung thư cổ tử cung¹.

HPV cũng liên quan đến ung thư tế bào tuyến cổ tử cung nhưng mức độ liên quan phụ thuộc tuổi.



Hình 5: Cơ chế hình thành tế bào bất tử khi nhiễm HPV.

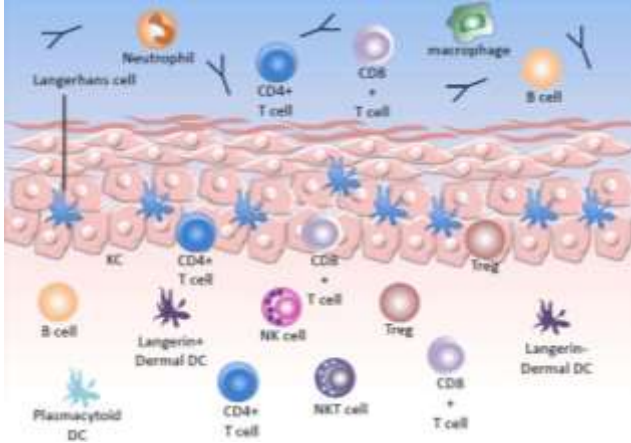
p53 là một protein có tính năng ngăn chặn ung thư của tế bào. p53 hoạt động bằng cơ chế ức chế hiện tượng kích hoạt DNA, giữ cho tế bào ở G1-G2, và đảm nhận nhiệm vụ điều hòa chết chương trình của tế bào (apoptosis). E6 của HPV sẽ kết hợp với p53 và gây ra thoái giáng của p53. Tế bào mất khả năng ức chế phát triển, không còn tuân theo cái chết chương trình và trở thành tế bào bất tử.

Protein Rb là một protein ức chế sinh ung. Ở tế bào lành mạnh, pRb gắn với yếu tố giải mã E2F1 và ngăn không cho yếu tố này tương tác với hệ thống sao mã tế bào. Khi vắng mặt pRb, E2F1 kích hoạt E2F1 gene và chuyển đổi tế bào từ G1 thành S. E77 của HPV sẽ gắn với pRb và làm bất hoạt pRb, giải phóng E2F1 và biến tế bào thành tế bào bị kích hoạt.

Nguồn: spandidos-publications.com

¹ Cho mỗi 1,000,000 phụ nữ nhiễm bất cứ HPV nào, ghi nhận: (a) 100,000 sẽ có tế bào cổ tử cung bất thường, (b) 8,000 diễn tiến đến CIN 3 (carcinoma in situ), và (c) 1600 diễn tiến đến ung thư cổ tử cung xâm lấn. (McIntosh N. JHPIEGO strategy paper. 2000).

Các gene E6 và E7 trong các type HPV nguy cơ cao là điều kiện cần nhưng chưa phải là điều kiện đủ để phát triển ung thư cổ tử cung. Đáp ứng miễn dịch đầu tiên đối với nhiễm HPV là qua trung gian tế bào, vì thế những tình trạng suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào sẽ gia tăng sự tiến triển của virus HPV.



Hình 6: Các thành phần của miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi qua trung gian tế bào (CMI) trong bảo vệ chống sự xâm nhập của HPV. Sự tham gia của đại thực bào, bạch cầu đa nhân, DC, NKC của miễn dịch bẩm sinh. Sự tham gia của CD4+, CD8+ và các tế bào khác của miễn dịch thích nghi. Vai trò của CMI là tăng cường TLR, TNF- α , tăng đáp ứng Th1, xâm nhập của cả CD4+ và CD8+.

Nguồn: benthamopen.com

Ngoài ra còn có một số yếu tố nguy cơ ung thư cổ tử cung khác như hút thuốc lá, số lần sinh con.

YẾU TỐ NGUY CƠ NHIỄM HPV

1. Có nhiều bạn tình, quan hệ tình dục sớm, tiền căn bệnh lý lây truyền qua tình dục làm tăng nguy cơ nhiễm HPV.
2. Một điều lưu ý là bao cao su không đủ ngăn ngừa nhiễm HPV.
3. Nguy cơ nhiễm HPV thay đổi theo tuổi. Sự lây nhiễm HPV tường xảy ra ở tuổi hoạt động tình dục từ 18-30 tuổi, sau đó giảm nhanh. Điều này liên quan với cơ chế hình thành hiện tượng chuyển sản của cổ tử cung lộ tuyến, chỉ xảy ra mạnh nhất trong thời kỳ trước 30 tuổi, tức vào tuổi dậy thì và lần mang thai đầu tiên. HPV tấn công vào các tế bào chuyển sản non, từ đó gây nhiễm HPV trên các tế bào này.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. , No. 90. 2007. Human Papillomavirus (HPV) Infection.

CHẨN ĐOÁN NHIỄM HPV

Có thể thấy nhiễm HPV trên phết tế bào cổ tử cung.

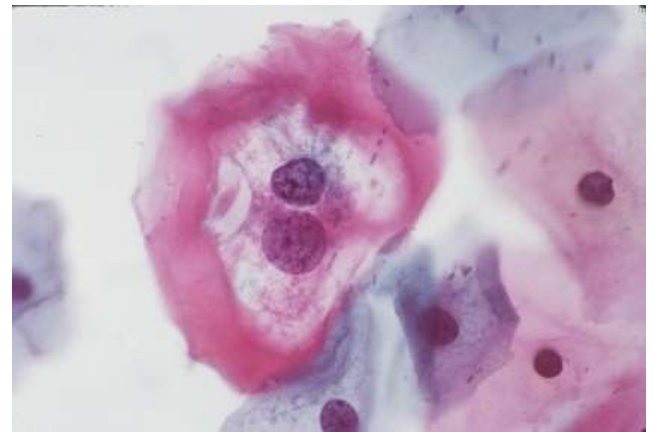
Nhược điểm lớn nhất của PAP test là độ nhạy rất thay đổi, nhưng không quá 60% với PAP quy ước. Tỷ lệ âm tính giả có thể lên đến 20-30%. Liquid-based Thin Prep cải thiện một phần nhược điểm này của PAP test.

Tế bào biểu mô cổ tử cung nhiễm HPV là những tế bào đặc biệt, gọi là Koilocytes. Những phết có Koilocytes (LSIL) có liên quan mạnh đến HPV. Những phết không có koilocytes không cho phép loại trừ đã có nhiễm HPV.

HPV-DNA thực hiện PCR chuyên biệt cho type HPV.

Giải trình tự của gene E6 và E7 cho phép phân biệt type của các HPV. Độ nhạy phân tích của xét nghiệm khoảng 10-200 HPV copies mỗi mẫu thử.

HPV-DNA thường được thực hiện chung với tế bào học trong bối cảnh của co-testing cho tầm soát ung thư cổ tử cung.



Hình 7: Koilocytes

Các tế bào đặc trưng của nhiễm HPV với "halo" quanh nhân.

Nguồn: brooksidepress.org

Ngoài ra có thể thực hiện general primer PCR dùng những đoạn mồi (primer) khuếch đại các đoạn gene của HPV như L1 capsid.

Liquid hybridization phát hiện HPV-DNA trong mẫu thử cổ tử cung. Xét nghiệm cho kết luận theo 2 nhóm. Nhóm A gồm HPV nguy cơ thấp (6,11, 42, 43, 44) và nhóm B gồm HPV nguy cơ cao (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68).