

MODALITĂȚI DE TRANSMITERE A INFECȚIEI CU VPU ÎN SFERA ANOGENITALĂ LA COPII

TRANSMISSION MODALITIES OF THE HPV INFECTION IN THE ANOGENITAL AREA IN CHILDREN

L. DECEAN*, M.D. VARTOLOMEI**, O. S. COTOI**, M. A. BADEA**, V. MORARIU***, A.O. ANCA*,
S.H. MORARIU**

Rezumat

Papiloma virusul uman (VPU) reprezintă un agent patogen frecvent asociat cu o multitudine de infecții muco-cutanate: orale, respiratorii, conjunctivale și ano-genito-urinare. Incidența infecției în sfera genitală și perigenitală la copii este mult mai mică decât la adulți, fiind determinată cel mai frecvent de serotipurile VPU 6 și 11. Deși s-a considerat că subclasificarea VPU în tipuri cutanate și mucoase identifică topografia specifică a leziunilor, studii recente au evidențiat tipuri de VPU în locații diferite atât la copii cât și la adulți. Având în vedere perioada teoretic lungă de latență a virusului (de la 3 săptămâni până la 8 luni), este dificil de identificat modalitatea infectării, fiind posibile multiple căi de transmitere: verticală (perinatală), auto- sau heteroinoculare. Diagnosticul de condiloma acuminatum la un copil trebuie să excludă de fiecare dată un posibil abuz sexual.

Prezentăm cazurile a 4 copii, care s-au prezentat pentru apariția unor papule moi, nekeratozice, unele cu aspect conopidiform, localizate genital, perigenital și perianal. Examenul clinic general și local nu a pus în evidență semne directe sau indirecte ale unui abuz sexual, analizele uzuale fiind în limite normale și nu am identificat alte infecții cu transmitere sexuală.

Tratamentul a fost combinat: crioterapie cu azot lichid (-196°C) sau podofilotoxina (sol. 0,5%) în asociere cu terapia sistemică imunomodulatoare cu Isoprinosine 50 mg/kg corp/zi având în vedere extinderea leziunilor și

Summary

The human papillomavirus (HPV) is a pathogen, frequently responsible for a multitude of mucous and cutaneous infections: of the mouth, airways, conjunctiva and of the anal-genital-urinary area. The incidence of the infection in the genital and perigenital areas in children is much lower than in adults, and is most often caused by the 6 and 11 HPV serotypes. Although it was considered that the sub-classification of HPV in skin and mucous types identifies the specific topography of the lesions, recent studies revealed HPV types in different location, both in children and in adults. Considering the theoretically long viral latency period (from 3 weeks to 8 months), it is difficult to identify the disease contraction modality, and multiple transmission ways are possible: vertical (perinatal), auto- or heteroinoculation. The diagnosis of condyloma acuminatum in children must exclude every time a possible sexual abuse.

We present the cases of 4 children, who presented soft papules, non-keratotic, some of them with cauliflower-like appearance, located in the genital, perigenital and perianal areas. The general and local clinical examination revealed no direct or indirect signs of a sexual abuse, the results of the usual blood tests being within the normal range, and no other sexually transmitted infections were identified.

The treatment was combined: cryotherapy with liquid nitrogen (-196 °C) or Podophyllotoxin (sol. 0,5%), associated with systemic immunomodulating therapy with Isoprinosine 50 mg/kg of body weight/day, considering the extension of the

* Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș / Mureș County Clinical Hospital.

** Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș. / University of Medicine and Pharmacy Târgu-Mureș.

*** Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș / Mureș County Emergency Clinical Hospital.

riscul mare de recidivă. Vârsta acestor pacienți a constituit o altă provocare. Controalele efectuate periodic pe parcursul a 12 luni nu au evidențiat recidive sau apariția de noi leziuni la nivel genital sau perigenital. Urmărirea pe termen lung este recomandată pentru acești copii/pacienți, chiar dacă nu sunt studii care să clarifice riscul lor de a dezvolta carcinome la vârsta adultă.

Cuvinte cheie: VPU, condiloma acuminatum, copii, genital.

lesions and the high risk of relapse. The age of these patients was another challenge. The regular check-up examinations which were performed over a period of 12 months revealed neither relapses, nor newly appeared lesions in the genital or perigenital areas. The long term follow-up is recommended for these children/patients, even if there are no studies to clarify their risk of developing carcinomas at the adult age.

Key words: HPV, condyloma acuminatum, children, genital.

Intrat în redacție: 25.10.2016

Acceptat: 28.11.2016

Received: 25.10.2016

Accepted: 28.11.2016

Introducere

Condiloma acuminatum (veruci anogenitale) sunt leziuni ale regiunii anogenitale cauzate de VPU și reprezintă cea mai frecventă boală cu transmitere sexuală (1). Virusurile VPU sunt ADN virusuri din familia Papovaviridae, cu peste 200 de serotipuri, dintre care aproximativ 40 au tropism pentru epiteliul tractului genital. Tipurile 6, 11, 16, 18 și mai rar tipul 2 și 3 au fost asociate cu condiloma acuminatum la copii (2). Leziunile anogenitale la copii sunt mult mai rare decât la adulți, dar incidența este în continuă creștere, iar în ceea ce privește repartiția pe sexe, fetițele sunt afectate aproximativ de 2 ori mai frecvent decât băieții. Deasemenea au fost raportate și cazuri de infecții ale cavității orale (3), multe dintre acestea au fost asociate cu abuzul sexual (4).

Modalitatea de transmitere rămâne o controversă: poate fi verticală (mai ales la copiii sub 2-3 ani)(5), contact apropiat sexual sau non-sexual (6), dar este greu de stabilit datorită perioadei lungi de latență a virusului (7).

Cazuri clinice

Cazul 1: Pacientă în vârstă de 8 ani, normal dezvoltată psihosomatic, se prezintă pentru apariția și evoluția rapidă de leziuni conopidiforme, nekeratozice, de culoare roz-violacee situate perigenital și perianal, asimptomatice (Fig. 1). Pacienta a prezentat inițial (în urmă cu aproximativ 6 luni) 4 veruci plane localizate periunghial (Fig. 2), iar leziunile genitale au avut o evoluție de aproximativ 3 luni, anterior prezentării în serviciul de dermatologie. Anamneza, exami-

Introduction

Condyloma acuminatum (anogenital warts) are lesions of the anogenital region caused by HPV and is the most frequent sexually transmitted disease (1). The HPV viruses are DNA viruses from the Papovaviridae family, with over 200 serotypes, out of which about 40 exhibit tropism for the epithelium of the genital tract. The types 6, 11, 16, 18 and seldom the types 2 and 3 were associated with Condyloma acuminatum in children (2). The anogenital lesions in children are much more seldom than in adults, but the incidence is continually increasing, and regarding the gender distribution, the girls are affected about two times more frequent than boys. Cases of infections of the mouth (3) were also reported, many of these being associated with sexual abuse (4).

The transmission modality is still a subject of controversy: it can be vertical (especially in children under 2-3 years of age) (5), sexual or non-sexual close contact (6), but it is difficult to be determined due to the long viral latency (7).

Clinical cases

Case 1: Female patient, 8 years old, with normal psycho-somatic development, shows quick onset and evolution of cauliflower-like lesions, non-keratotic, pink-violet, located perigenital and perianal, asymptomatic (Fig. 1). The patient presented at first (around 6 months ago) 4 flat warts, around the nails (Fig. 2), and the genital lesions developed for about 3 months, before the patient came to the Dermatology unit. The anamnesis, the general and local clinical

narea clinică generală și locală nu au ridicat nici o suspiciune de abuz sexual. De asemenea, analizele de rutină au fost în limite normale, serologia pentru ITS, VDRL, TPHA și Ac anti HIV 1+2 au fost negative. Examenul clinic al aparținătorilor nu evidențiază prezența infecțiilor cutaneo-mucoase cu VPU. În acest caz considerăm foarte verosimilă autoinocularea din leziunea primară periunghială, fără a exclude cu certitudine alte modalități de transmitere. Aceste leziuni gigante sunt rare și cu o etiologie imprecis determinată (8).

Tratamentul a constat în aplicații locale de podofilotoxina 0,5% (Condyline sol.) 1 aplicație pe zi, 3 zile pe săptămână și administrarea de Isoprinosine 50 mg/kgcorp/zi, o săptămână pe lună, timp de 3 luni consecutiv. Sub tratament evoluția a fost favorabilă, fără recidive sau apariția de noi leziuni.

Cazul 2: Pacientă în vârstă de 5 ani, se prezintă pentru apariția de papule de culoare roz-roșiatică, dispuse perigenital și perianal cu

examination raised no suspicion of sexual abuse. The usual blood tests yielded results within the normal range, the serology for STD, VDRL, TPHA and anti HIV 1+2 antibodies were negative. The clinical examination of the relatives revealed no skin and mucous infections with HPV. In this case, we regard as highly possible the autoinoculation from the primary lesions located around the nail, without excluding for sure other transmission modalities. These giant lesions are rare and with an imprecisely determined etiology (8).

The treatment consisted in local applications of Podophyllotoxin 0,5% (Condyline sol.) 1 application / day, 3 days a week and administration of Isoprinosine 50 mg/kg of body weight/day, one week a month, for 3 consecutive months. Under treatment the evolution was favorable, without relapses or newly appeared lesions.

Case 2: Female patient, 5 years old, shows pink-reddish papules, located perigenital and perianal, with an evolution of about 6 weeks (Fig. 3). The general and local clinical examination was within the normal range, without signs of sexual abuse. The results of the blood tests were within



Fig. 1. Cazul 1: mase tumorale roz-roșiatic-violette situate labial

Fig. 1. Case 1: pink-redish-violet tumoral masses, located in the regions of the labia



Fig. 2. Cazul 1: veruci plane situate periunghial

Fig. 2. Case 1: flat warts located around the nails

evoluție de aproximativ 6 săptămâni (Fig. 3). Examenul clinic general și local a fost în parametri normali, fără semne de abuz sexual. Analizele uzuale au fost în limite normale, iar testările VDRL, TPHA și Atc anti HIV 1+2 negative. În acest caz mama prezenta multiple veruci plane la nivelul degetelor mâinii drepte, ceea ce ne-a condus la concluzia unei heteroinoculări ca și modalitate de transmitere a infecției.

Tratamentul a constat în aplicare de azot lichid (-196°C), urmat de aplicații locale cu podofilotoxina soluție 0,5%, 2 aplicații pe zi, 3 zile pe săptămână în asociere cu Isoprinosine 50 mg/kgcorp/zi, o săptămână pe lună, timp de 3 luni consecutiv, evoluția fiind favorabilă.

Cazul 3: Pacient în vârstă de 2 ani este trimis din serviciul de pediatrie pentru apariția unor mase tumorale conopidiforme localizate perianal, de culoarea tegumentului, discret eritematoase, asimptomatice, cu evoluție de 2 luni (Fig. 4). Analizele uzuale au fost în limite normale, fără semne de imunopresie. Examenul clinic local nu a evidențiat semne de abuz sexual. În cazul acestui băiat, matusa care îl îngrijea prezenta

the normal range, and the VDRL, TPHA and anti HIV 1+2 antibodies tests yielded negative results. In this case, the mother had multiple flat warts on the fingers of the right hand, which led us to the conclusion of a heteroinoculation as transmission modality of the infection.

The treatment consisted in application of fluid nitrogen (-196 °C), followed by local applications of Podophyllotoxin solution 0,5%, 2 applications/day, 3 days/week, associated with Isoprinosine 50mg/kg of body weight/day, 1 week/month, for 3 consecutive months; the evolution was favorable.

Case 3: Male patient, 2 years old, is referred from the pediatric unit for several tumoral masses with cauliflower-like appearance located perianal, skin-coloured, discrete eritematous, asymptomatic, with a 2 months evolution (Fig. 4). The results of the usual tests were within the normal range, without signs of immunosuppression. The local clinical examination revealed no signs of sexual abuse. In case of this boy, the aunt who was taking care of him had multiple common warts on both hands, and in this case, most likely the heteroinoculation was the



b **a**
Fig. 3. Cazul 2 a, b: Papule și vegetații eritematoase localizate perigenital și perianal
Fig 3. Case 2 a, b : Papules and eritemateous vegetations located perigenital and perianal



a
Fig. 4 a și b. Cazul 3: papule eritemato-violacee localizate perianal
b
Fig 4. a and b Case 3: eritemateous-violet papules, located perianal

veruci vulgare multiple la nivelul mâinilor bilaterale și în acest caz cel mai probabil heteroinocularea a fost modalitatea de transmisie a infecției VPU. Tratamentul a constat în aplicații locale de podofilina 25%.

Evoluția a fost favorabilă, cu distrucția leziunilor și fără recidivă la 6 luni.

Cazul 4: Băiat în vârstă de 3 ani, prezintă o papulă de 10x20 mm, de culoare roșie discret hiperpigmentată, nedureroasă spontan și la palpate, localizată la nivelul penisului. Examenul clinic general și local nu evidențiază alte leziuni specifice infecției cu VPU. La examenul clinic al membrilor familiei se constată prezența la nivelul mâinii a trei leziuni de tip veruci vulgare la mama pacientului. Leziunea cutanată a fost excizată chirurgical și s-a efectuat examenul histopatologic care a evidențiat aspectul tipic specific verucilor genitale de paracheratoza a stratului cornos, papilomatoza și acantoza considerabilă a stratului malpighian, cu îngroșarea și elongarea creștelor. La examenul clinic local s-a constatat prezența unei papule roz-cenușii cu suprafață verucoasă la nivelul penisului și nu au existat semne de abuz sexual, toate analizele fiind în limite normale (Fig. 5). S-a indicat administrarea sistemică de Isoprinosine 50mg/kgcorp/zi, o săptămână pe lună, timp de 3 luni consecutiv. Controlul efectuat la 6 și 12 luni nu a evidențiat reparația leziunilor și nici noi leziuni specifice infecției cu VPU.

transmission modality of the HPV infection. The treatment consisted in local applications of Podophyllin 25%.

The evolution was favorable with the destruction of the lesions and without relapse after 6 months.

Case 4: Male patient, 3 years old, with a papule of 10x20 mm, reddish, with discrete hyperpigmentation, painless spontaneously and upon palpation, located on the penis. The general and local clinical examination revealed no other lesions which are specific for the HPV infection. Upon the clinical examination of the family members we noticed the presence of three lesions of the common warts type on the hands of the patient's mother. The skin lesion was surgically removed and a histopathological examination was performed, which revealed the typical appearance, specific for genital warts, namely parakeratosis of the stratum corneum, papillomatosis and significant acanthosis of the Malpighi layer, with thickening and elongation of the crests. The local clinical examination revealed a pink-grey papule with wart-like surface on the penis and there was no signs of sexual abuse, all the results of the tests were within the normal range (Fig. 5). The following indication was established: systemic administration of Isoprinosine 50mg/kg of body weight/day, one week/month, for 3 consecutive months. The check-up examination performed at 6 and 12

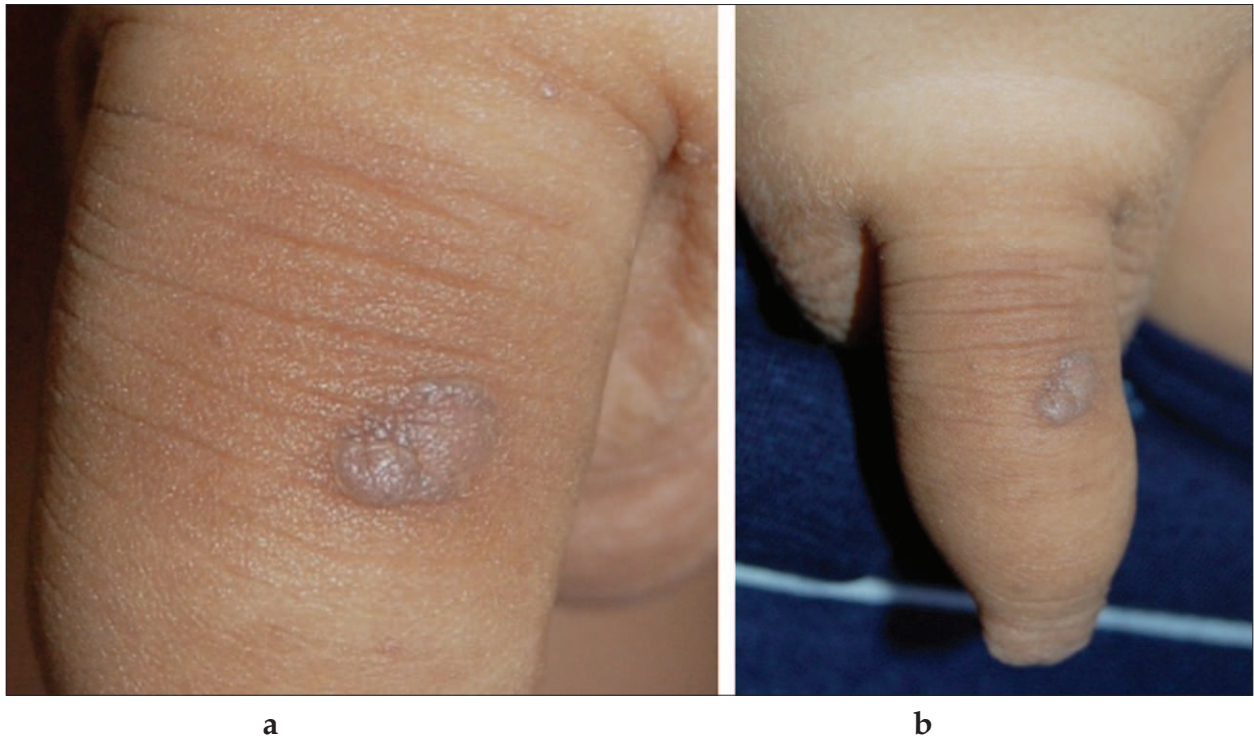


Fig. 5 a și b. Cazul 4: papula roz-cenusiu la nivelul penisului
Fig. 5 a and b: Case 4: pink-grey papule on the penis

Discuții

Termenul de vegetații veneriene utilizat pentru localizările genitale și perigenitale ale infecției cu VPU se bazează mai mult pe aspectul clinic de formațiuni papilomatoase, conopidi-forme, cu localizare genitală coroborate cu modul de transmitere preponderent sexual – plăcerile venerei. Considerăm că transmiterea non-veneriană demonstrată a infecției cu VPU face ca termenul de veruci anogenitale să fie mai riguros/corect pentru localizările genitale, perigenitale și anale ale infecției cu VPU (9).

Localizarea genitală a infecției cu VPU la copii ridică probleme deosebite și are un impact serios social și legal (10). Deoarece de multe ori infecția este asimptomatică și virusul are o perioadă de incubație relativ lungă, este dificil de depistat modalitatea de transmitere și sursa infecției. Transmiterea verticală este cel mai frecvent incriminată, deși nu este complet clarificată, se acceptă limite pentru transmiterea perinatală de 12 până la 24 de luni. Fiecare caz trebuie evaluat în amănunt, pentru a vedea dacă

months revealed no relapse of the lesions and no newly appeared lesions specific for the HPV infection.

Discussions

The term of venereal vegetation, used for the genital and perigenital localization of the HPV infection is based more on the clinical appearance of papillomatous masses, with cauliflower-like appearance, with genital localization, corroborated with the predominantly sexual way of transmission - the pleasures of Venera.

We consider that the attested non-venereal transmission of the HPV infection makes the term anogenital warts to be more correct for the genital, perigenital and anal localizations of the HPV infection (9).

The genital localization of the HPV infection in children raises particular problems and has a significant social and legal impact (10). Due to the fact that many a times the infection is asymptomatic and the virus has a fairly long incubation period, it is difficult to find the

există motive de îngrijorare, posibilitatea de a fi implicat un posibil abuz sexual crește cu vârsta copilului (11), deasemenea și rata de infecție cu VPU se asociază cu abuzul sexual după cum a demonstrat un studiu multicentric efectuat în America (12). Un studiu recent publicat care a inclus 25 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 ani, a raportat un singur caz de abuz sexual la un băiat de 9 ani, astfel încât se pare că abuzul sexual nu reprezintă o modalitate de transmitere frecventă a infecției în rândul copiilor (13), dar nu trebuie neglijată. Astfel considerăm că seria de cazuri prezentată reprezintă situația cea mai frecventă din practică, și anume: auto și heteroinoculări de la aparținători sau familie, ceea ce ridică problema diagnosticării și tratării precoce a infecției cu VPU ca măsură de profilaxie a verucilor anogenitale, cel puțin la copii. Dacă remarcăm posibilitatea teoretică și practică a implicării anumitor tipuri de VPU în geneza cancerului genital putem formula ipoteza că un mecanism de prevenție a acestor tipuri de cancere ar putea constitui tratarea precoce a infecțiilor cutanate cu VPU.

Diagnosticul localizărilor genitale și perigenitale este preponderent clinic, foarte rar apărând probleme de diagnostic diferențial și atunci intra în discuție: condiloma plata, molluscum contagiosum, papiloamele sau edemul indurativ (14). În literatura se prezintă chiar și boala Crohn cutanată ca intrând în discuție la diagnosticul diferențial al condilomatozei acuminată (15) la copil. Investigațiile de laborator pentru confirmarea diagnosticului, respectiv tiparea AND-ului VPU sunt rareori necesare, putând avea relevanță în depistarea modalității de transmitere a infecției și depistarea serotipurilor "high-risk" de VPU, dar fără contribuție în ceea ce privește modalitatea terapeutică aleasă.

Nu există un consens în ceea ce privește terapia optimă, în absența unui tratament antiviral unic și eficient, existând mai multe modalități de tratament, dar gradul lor de eficiență este redus și rata recidivelor este mare. Articolele de specialitate semnaleză rata mare de remisie spontană, expectativa și urmărirea non-intervențională fiind considerate o opțiune în cazul leziunilor asimptomatice și mai puțin extinse. În cazul leziunilor extinse, cum au fost și

transmission modality and the source of the infection. The vertical transmission is most frequently incriminated, although not completely clarified. The accepted limits for the perinatal transmission range from 12 to 24 months. Each case must be carefully examined, in order to identify reasons to worry: the chance of being involved in a sexual abuse increases with the age of the child (11). Also the HPV infection rate is associated with the sexual abuse, according to a multicentric study performed in the USA (12). A recently published study which included 25 children with ages between 1 and 11 years reported only one case of sexual abuse in a 9 year old boy, so that it seems that the sexual abuse is not a frequent way of infection transmission in children (13), but it must not be neglected. Therefore, we consider that the series of cases present the most common situation in the praxis, namely: auto- and heteroinoculations from family members, which raises the problem of the early diagnosis and treatment of the HPV infection as profilactic measure in case of anogenital warts, at least in children. If we notice the theoretical and practical possibility of the implication of certain HPV types in the genesis of the genital cancer, we can formulate the hypothesis that a prevention mechanism of these types of cancer could be represented by the early treatment of the skin HPV infections.

The diagnosis of the genital and perigenital localization is predominantly clinical, differential diagnosis being rarely required, when the following are considered: Condyloma plata, molluscum contagiosum, papillomas or indurate edema (14). In the medical literature even the cutaneous Crohn disease is presented as a differential diagnosis of Condyloma acuminatum (15) in children. The laboratory tests for the diagnosis confirmation, namely the HPV ADN typing are rarely necessary, and may be of relevance in tracking down the infection transmission modality and in tracking down the „high-risk” serotypes of HPV, but without significance regarding the selected therapy.

There is no consensus regarding the optimal therapy, in the absence of a unitary and efficient antiviral therapy; there are multiple treatment modalities, but their degree of efficacy is low and the relapses rate is high. The articles in the

cazurile prezentate, simptomatice sau supra-infectate, atitudinea terapeutică vizează distrugerea lor: chirurgical, termic sau chimic. Tratamentul este dificil, având în vedere și vârsta pacienților, dar și faptul că metodele terapeutice trebuie de cele mai multe ori combinate, pentru o rată cât mai mare de reușită. Se pot folosi ca și preparate topice: podofilina, podofilotoxina, acidul tricloroacetic, imiquimod 5% (13,16), iar dintre manevre: electrocoagularea, crioterapia, ablația laser (laser CO2) sau fototerapia dinamică cu acid 5-aminolevulinic(17). Frecvent se asociază cu medicație imunomodulatoare. Folosirea poduselor topice prezintă avantajul că nu necesită anestezie locală, dar prezintă riscul absorbției sistemice a substanței folosite și apariția ulceratiilor pe pielea sănătoasă. În cazul condiloamelor refractare la tratament terapia cu Cidofovir 15 mg/ml intralezional poate fi o opțiune fără efecte locale sau sistemice importante demonstrate pe un lot de 208 pacienți (18). Electrocoagularea necesită anestezie locală (uneori generală) și măsuri pentru a evita suprainfecția bacteriană. Folosirea crioterapiei necesită mai multe ședințe, dar rezultatele sunt încurajatoare (19).

Pentru o eficiența mai mare, am folosit la cazurile noastre tratamente combinate: criocauterizare și distrucția chimică (podofilina și podofilotoxina) și terapie imunomodulatoare (Isoprinosine).

Este necesară urmărirea pacienților pentru cel puțin 1 an ulterior tratamentului atât pentru posibilele recidive cât și pentru riscul de a dezvolta atipii epiteliale și carcinoame în situ la copiii infectați cu serotipuri oncogene (20).

Rezultatele bune raportate de țări dezvoltate (21,22,23) în ceea ce privește scăderea incidenței infecției cu VPU în rândul tinerilor vaccinați față de cei nevaccinați, reprezintă un argument suplimentar care ar putea duce la scăderea incidenței și în România.

Concluzii

Cazurile prezentate reprezintă argumentul pentru auto și hetero-inoculare în cazul condilomatozei la copii ca și modalități de transmitere a infecției cu VPU. Tratamentul acestor copii este dificil, atât datorită vârstei, a

medical literature are signaling a high rate of spontaneous remission, whereas waiting and non-interventional follow-up are considered an option in the case of asymptomatic and less extended lesions. In case of the extended lesions, like the presented cases, symptomatic or superinfected, the therapeutical attitude aims at their destruction: surgical, thermal or chemical. The treatment is difficult, considering the age of the patients, but also the fact that the treatment methods must be most of the times combined, in order to achieve a success rate as high as possible. As topical medications, the following can be used: Podophyllin, Podophyllotoxin, Trichloroacetic acid, Imiquimod 5% (13.16), and the following procedures: electrocoagulation, cryotherapy, laser ablation (CO2 laser) or dynamic phototherapy with 5-aminolevulinic acid (17). Often these are associated with immunomodulating medication. The use of topical products has the advantage of needing no local anesthesia, but it bears the risk of the systemic absorption of the used substance and the occurrence of ulcerations on healthy skin. In case of treatment refractory condylomas, the treatment with Cidofovir 15 mg/ml intralesional can be an option without significant local or systemic effects, demonstrated on a set of 208 patients (18). For the electrocoagulation, local anesthesia is needed (sometimes general), together with measures to avoid the bacterial superinfection. The use of cryotherapy requires more sessions, but the results are encouraging (19).

For an increased efficacy we used for our cases combined treatments: cryocauterization and chemical destruction (Podophyllin and Podophyllotoxin), and immunomodulating therapy (Isoprinosine).

A follow-up of the patients for at least 1 year after the treatment is required, both for possible relapses, and for the risk of developing epithelial abnormalities and in situ carcinomas in children infected with oncogenic serotypes (20).

The good results reported in developed countries (21,22,23) regarding the decrease of the incidence of the HPV infections in vaccinated young people as opposed to the unvaccinated ones is an additional argument which could lead to the decrease of the incidence also in Romania.

extinderii leziunilor, cât și a necesității folosirii tratamentului multimodal. Urmărirea pe termen lung este recomandată pentru acești copii, deși nu sunt studii care să clarifice riscul lor de a dezvolta carcinoame la vârsta adultă.

Acknowledgement

Această lucrare a fost susținută de un grant de cercetare câștigat prin competiție la Societatea Romană de Dermatologie și derulat prin U.M.F. Târgu-Mureș. Nr. Contract 4/2014.

Conclusions

The presented cases are an argument for auto- and heteroinoculation in case of Condylomatosis in children, as transmission modalities of the HPV infection. The treatment of these children is difficult, due to both the age and the extension of the lesions, as well as the need of using a multimodal treatment. The long term follow-up is recommended for these children, although there are no studies which could clarify their risk of developing carcinomas as adults.

Acknowledgement

This paper was supported by a research grant won in the context of a competition held by the Romanian Society for Dermatology and took place with the help of the University for Medicine and Pharmacy in Tg. Mureș. Contract no. 4/2014.

Bibliografie/Bibliography

1. Vartolomei M.D., Geambasu S., Cotoi T., Badea M.A., Chibelea C., Voidezan S., et al. Knowledge of human papillomavirus (HPV) infection in non-muscle invasive bladder cancer patients. *Bull Transilv Univ Braşov*. 2015; 8 (57)(1): 33–8.
2. Kramer M., Mollema L., Smits G, Boot H., de Melker H., van der Klis F. Age-specific HPV seroprevalence among young females in The Netherlands. *Sex Transm Infect*. 2010 Dec; 86 (7): 494–9.
3. Ilea A., Boşca B., Miclăuş V., Rus V., Băbţan A.M., Mesáros A., et al. Oral Human Papillomavirus Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Nov 19;
4. Percinoto A.C.C., Danelon M., Crivelini M.M., Cunha R.F., Percinoto C. Condyloma acuminata in the tongue and palate of a sexually abused child: a case report. *BMC Res Notes*. 2014; 7: 467.
5. Yoshida K., Furumoto H., Abe A., Kato T., Nishimura M., Kuwahara A., et al. The possibility of vertical transmission of human papillomavirus through maternal milk. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2011 Aug; 31 (6): 503–6.
6. Marcoux D., Nadeau K., McCuaig C., Powell J, Oligny L.L. Pediatric anogenital warts: a 7-year review of children referred to a tertiary-care hospital in Montreal, Canada. *Pediatr Dermatol*. 2006 Jun; 23 (3): 199–207.
7. Workowski K.A., Bolan G.A., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control*. 2015 Jun 5; 64 (RR-03): 1–137.
8. Patel R.V., Desai D., Cherian A., Martyn-Simmons C. Periurethral and vulval condylomata acuminata: an unusual juvenile venereal disease in a 3-year-old girl. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014.
9. Penneys N.S., Winkelman FJ. Condyloma accuminata: what's in a name? *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec; 63(6):1100.
10. Ornstein A., Hatchette T. Human papillomavirus and anogenital warts in children. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 2012 Feb 21; 184 (3): 321.
11. Bussen S., Sütterlin M., Schmidt U., Bussen D. Anogenital Warts in Childhood - Always a Marker for Sexual Abuse? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2012 Jan; 72 (1): 43–8.
12. Unger E.R., Fajman N.N., Maloney E.M., Onyekwuluje J, Swan DC, Howard L, et al. Anogenital human papillomavirus in sexually abused and nonabused children: a multicenter study. *Pediatrics*. 2011 Sep; 128 (3): e658–65.
13. Stefanaki C., Barkas G., Valari M., Bethimoutis G., Nicolaidou E., Vosynioti V., et al. Condylomata acuminata in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Apr; 31(4): 422–4.

14. Vartolomei M.D., Cotoi O.S., Badea M.A., Chibelea C., Cotoi T., Morariu V., et al. Indurative edema of the prepuce mimicking phimosis, an atypical manifestation of primary syphilis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2015; 23 (3).
15. Paradisi A., Diociaiuti A., Marchesi A., Giraldi L., Boldrini R., Hachem M. El. Cutaneous Crohn disease mimicking anal condylomata in a child. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Jul; 63 (1): 165–6.
16. Masuko T., Fuchigami T., Inadomi T., Inamo Y., Hashimoto K. Effectiveness of imiquimod 5% cream for treatment of perianal warts in a 28-month-old child. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2011 Oct; 53 (5): 764–6.
17. Chen M., Xie J., Han J.. Photodynamic therapy of condyloma acuminatum in a child. *Pediatr Dermatol.* 2010 Oct; 27(5): 542–4.
18. Broganelli P., Chiaretta A., Fragnelli B., Bernengo M.G. Intralesional cidofovir for the treatment of multiple and recalcitrant cutaneous viral warts. *Dermatol Ther.* 2012 Oct; 25 (5): 468–71.
19. Sterling J.C., Gibbs S., Haque Hussain S.S., Mohd Mustapa M.F., Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol.* 2014 Oct; 171 (4): 696–712.
20. Culton D.A., Morrell D.S., Burkhart C.N. The management of condyloma acuminata in the pediatric population. *Pediatr Ann.* 2009 Jul; 38 (7): 368–72.
21. Blomberg M., Dehlendorff C., Munk C., Kjaer S.K. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013 Oct; 57 (7): 929–34.
22. Bauer H.M., Wright G., Chow J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *Am J Public Health.* 2012 May; 102 (5): 833–5.
23. Mikolajczyk R.T., Kraut A.A., Horn J, Schulze-Rath R., Garbe E. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany-an ecologic study. *Sex Transm Dis.* 2013 Jan; 40 (1): 28–31.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Str. Gh. Marinescu nr. 38, Târgu-Mureș
E-mail: silviu_morariu@yahoo.com

Correspondance address: University of Medicine and Pharmacy Targu-Mures
38, Gh. Marinescu Street Targu-Mures
E-mail: silviu_morariu@yahoo.com