

Aktuálna liečba vonkajších genitálnych bradavíc

MUDr. Katarína Poláková, PhD.

Dermatovenerologická ambulancia, Onkologický ústav svätej Alžbety, Bratislava

Papilomavírusové infekcie patria medzi najčastejšie ochorenia prenosné pri pohlavnom styku v mladej sexuálne aktívnej populácii Európy i USA. Väčšina (90 %) je zapríčinená nízko rizikovými typmi HPV 6 a 11. Anogenitálne bradavice majú nízky onkogénny potenciál. Cestou prenosu je najčastejšie pohlavný styk; ochorenie sa dá však preniesť aj perinatálne, prstami, ústami, či autoinokuláciou. Riziko genitálnej HPV infekcie stúpa s každým novým sexuálnym kontaktom. Infekcia má vysokú rekurenciu, komplikovanú eradikáciu a určitý onkologický potenciál. Zatiaľ nejestvuje špecifická antivírusová a úplne účinná liečba, používajú sa mnohé veľmi odlišné metódy (1).

Kľúčové slová: vonkajšie genitálne bradavice, liečba.

Current treatment of external genital warts

Human papillomavirus infections belong to the most sexually transmitted diseases in young sexually active population in Europe and the U.S.A. Most of them (90%) are caused by low-risk HPV types 6 and 11. Anogenital warts have a low oncogenic potential. The most common route of infection is by the sexual route; disease can be transmitted also by birth canal, by fingers, by mouth, or by autoinoculation. The risk of genital HPV infection increases with each new sexual contact. Infection has high recurrence rate, difficult eradication and some oncogenic potential. There has not been specific antiviral and completely satisfactory treatment so far, thus, different methods could be used (1).

Key words: external genital warts, treatment.

Úvod

Papilomavírusové infekcie spôsobené ľudským papilomavírusom (HPV – *Human Papilloma Virus*) patria v mladej sexuálne aktívnej populácii Európy i USA medzi najčastejšie ochorenia prenosné pri pohlavnom styku. Hoci nie sú život ohrozujúce, kozmetické a sociálne problémy vyplývajúce z týchto lézií nie sú nevýznamné a pravdepodobne vplývajú na rozhodovanie zahrnúť HPV typy 6 a 11 do kvadrivalentnej (6, 11, 16, 18) HPV vakcíny (2).

Približne 50 % sexuálne aktívnych dospelých bolo infikovaných v niektorom okamihu života HPV infekciou, s najvyššou prevalenciou medzi 18 – 28-ročnými ľuďmi (3).

Väčšina infikovaných nemusí mať nevyhnutne klinické symptómy. Používanie kondómu významne znižuje riziko HPV infekcie. HPV dosahuje bazálnu membránu cez mikrotraumu, infikuje bazálne epitelálne bunky transformačnej zóny, ktoré sa stávajú rezervoárom HPV. Ak sa oslabí bunková imunita, nastáva replikácia vírusu a stúpa pravdepodobnosť získať novú alebo rekurentnú infekciu, môžu sa objaviť viditeľné lézie.

Obrázok 1. Condylomata acuminata u muža.



U žien sa genitálne bradavice objavujú vo vulve, vagíne, na cervixe, perianálne, či periuretrálne. Genitálne bradavice u muža postihujú penis, prepúciem, môžu byť tiež na perineu, intrauretrálne, perianálne, intraanálne. Majú typické klinické črty, primárnym cieľom liečby je odstránenie viditeľných bradavíc. Neliečené môžu zmiznúť, pretrvať nezmenené, alebo sa ich počet a veľkosť zvyšujú. Liečba môže redukovať, ale nie eliminovať HPV infekciu.

Klinické prejavy

HPV infekcia v anogenitálnej oblasti môže mať veľmi heterogénne klinické črty, najčastejšie sú typické papilomatózne *condylomata acuminata*. Kontrastne klinické nálezy vyššieho stupňa intraepiteliálnej dysplázie s plochými papulami a erytematóznymi/ekzematóznymi léziami sú často celkom nenápadné a ťažšie charakterizovateľné (4).

Condylomata acuminata (obrázok 1) sú skvamoproliferatívne lézie vyvolané ľudskými papilomavírusmi (HPV), najčastejšie typmi 6 a 11. Pretože nie sú spojené s vysokorizikovými

Obrázok 2. Tumor Buschke-Lowenstein.



Dermatol. prax, 2011, 5(1): 13–15

HPV subtypmi, nie sú prekursorovými léziami pre rakovinu (2). Zvyčajne sú asymptomatické, avšak môžu spôsobiť svrbenie a pálenie.

Prejavujú sa solitárnymi ružovkastými, či žltobelavými papulami, niekedy veľkoplošnými splyvavými ložiskami, inokedy splyvajú do karfiolovitých tumorov. Biele a ploché sa nazývajú *condylomata plana* (4).

Vo veľkosti varíujú od nepatrných až po veľké, splyvavé karfiolovité masy. Majú tendenciu k rekurencii, najmä u imunokompromitovaných pacientov (2).

V histologickom obraze sú klasické kondylómy exofyticky sa vetviace, papilárne rastúce s vrstevnatým skvamóznym epitelom a pod ním ležiacou fibróznou strómou. Môžu byť prekryté parakeratózou a hyperkeratózou. Koilocytické atypie varíujú od miernych až po nápadné, sú viditeľné v povrchových vrstvách infikovaného epitelu. Koilocytárna atypia zahŕňa zväčšenie a zhrubnutie jadra, nepravidelnosť jadrovej membrány, dvojjadrové formy a perinukleárne cytoplazmatické halo. Ak sú prítomné mitózy, sú obmedzené na dolnú tretinu epitelu (2).

Obrovské condyloma acuminatum (GCA – *Giant Condyloma acuminatum*) alebo tumor Buschke-Lowenstein. GCA (obrázok 2) je pomaly rastúci lokálne agresívny karfiolovitý veľký tumor v oblasti perinea, mnohé črty má podobné s *condyloma acuminatum*, mnohé so skvamocelulárnym karcinómom (SCC) (5). Ojedinele môžu GCA prerastať až do kavérnóznych telies penisu. GCA sú zvyčajne zapríčinené HPV vírusmi typ 6, 11 a 16. Objavujú sa často medzi 4. a 6. dekadou, zriedkavejšie u žien než u mužov. Rizikové faktory pre ich

vznik zahŕňajú imunosupresiu, chronické ochorenie, nedostatočnú osobnú hygienu. Často sú mylne diagnostikované ako verukózne karcinómy. Niektorí autori zaraďujú GCA ako nízko rizikový SCC s minimálnym rizikom metastáz. GCA môže koexistovať s verukóznym karcinómom (6).

Diferenciálna diagnostika

Od *condyloma acuminata* (CA) treba v diferenciálnej diagnostike odlišiť benígne fibroepiteliálne polypy, široké vegetujúce kondylómy pri sekundárnom syfilise, ktoré sú typické sladkastým fetorom, *pemphigus vegetans*, ďalšie mimikry kondylómov predstavuje vulvárna seboroická keratóza (VSK), pozostávajúca z proliferujúcich bazaloidných buniek. Často obsahuje rohovinové pseudocysty. Posledné štúdie ukázali HPV pozitivitu vo väčšine VSK, v kontraste s kožnými seboroickými keratózami, ktoré boli vždy HPV negatívne. Preto VSK môžu predstavovať alterovaný fenotyp CA (2).

CA je potrebné rozlišovať od rozličných typov vulvárnych intraepiteliálnych neoplázií (VIN).

Intraepiteliálne rastúce HPV s nízkym rizikom (*low-risk* – LR) a s vysokým rizikom (*high risk* – HR) – sú to najmä typy 16, 18, 31, 33, 35. Klinicky sa v klasickej podobe javia ako hnedasté ploché papuly, ale aj ekzematózne sa prejavujúce šupinaté, začervenané a erozívne ložiská. Analogicky pre histopatologickú jednotku cervikálnej intraepiteliálnej dysplázie (CIN) je nomenklatura aj pre všetky anogenitálne lokalizácie (A = análne, P = penisové, V = vaginálne). Klinicky sa tieto nálezy u mladých pacientov a prítomnej ťažkej dysplázii označujú ako bowenoidná papulóza, u starších so solitárnou verziou ako *Morbus Bowen*, pri lokalizácii na genitálnej sliznici ako *Erythroplasia Queyrat* (4).

Vysokorizikové lézie na vulve zahŕňajú klasické (obyčajné) a diferencované (jednoduché) vulvárne intraepiteliálne neoplázie (VIN). Klasické VIN (cVIN) sú najčastejšie, sú vo vzťahu k ľudským papilomavírusom (HPV), objavujú sa u mladších a neraz sú multifokálne.

Diferencované VIN (dVIN) sú zriedkavejšie, sú vo vzťahu k *lichen sclerosus* a ostatným chronickým vulvárnym dermatózam, objavujú sa u starších žien a sú zvyčajne multifokálne. Z týchto lézií sa môže vyvinúť skvamocelulárny karcinóm (SCC). Viac obvyklý keratinizujúci SCC vyrastá zo základu dVIN a zahŕňa väčšinu invazívnych SCC. Bradavičnaté a bazaloidne invazívne SCC sa vyvíjajú z cVIN a predstavujú minoritu invazívnych tumorov (2).

CA treba rozlišovať od rozličných foriem VIN, najviac od bradavičnatého subtypu vysokorizikového VIN. Vysoko rizikové lézie vykazujú

markantné nukleárne atypie a mitózy v horných tretinách epitelu, sú to nálezy, ktoré nevidíme u bežných CA (2).

Infekcia HPV je asociovaná s mnohými rozličnými karcinómami aj u mužov, vrátane análneho karcinómu a karcinómu penisu a úst. Incidencia análnych a orálnych karcinómov vo vzťahu k HPV stúpa v celej populácii a rastie rýchlejšie medzi jedincami, ktorí sú imunokompromitovaní v rámci HIV. HPV infekcia penisu i análna HPV a análna intraepiteliálna neoplázia sú časté vo všetkých vekových skupinách u HIV negatívnych i HIV pozitívnych (7).

Liečba

Benígne CA sú často mnohopočetné, rekurentné, môžu mať protrahovaný priebeh. Terapeutických ablatívnych i neablatívnych možností na ich odstránenie je veľa, avšak akákoľvek doterajšia liečba dokáže len redukovať, nie eliminovať HPV infekciu. **Liečebné modality** sa prispôbujú morfológii, počtu i distribúcii bradavíc. Mäkké a nezrohovatené dobre odpovedajú na podofylín, podofylotoxín a trichloroctovú kyselinu. Hyperkeratotické lézie sa viac hodia na fyzikálne ablatívne techniky, či už kryoterapiu, chirurgickú excíziu, elektrokauter.

Zatiaľ neexistuje farmakologická cesta eliminácie HPV z ľudských keratinocytov. V okolí viditeľných prejavov sú latentné prejavy s obsahom vírusovej DNA. Po deštruktívnej terapii takéto epiteliálne bunky pretrvávajú a predstavujú zdroj relapsu, stimulujú rast nových, neraz hyperkeratotických lézií. Vírusová aktivita býva mnoho mesiacov latentná, čo rezultuje do vysokého percenta rekurencií (50 % u imunokompetentných, 70 % u imunokompromitovaných) (8).

U detí približne 75 % neliečených alebo na liečbu rezistentných kondylómov spontánne vymizne do niekoľkých mesiacov, či rokov pri zdravom imunitnom systéme, lézie pretrvávajúce viac ako 2 roky zvyčajne nemiznú, sú pri nich časté rekurencie a treba ich liečiť (9).

Pri liečbe sa okrem vhodnosti jednotlivých liečebných modalít treba zaoberať aj želaním pacienta. *Compliance* pacienta je významná, pacient neraz uprednostní privátne, intímnejšie domáce prostredie a chce svoj intímny problém riešiť sám, bez toho, že by ho predviedol cudzej osobe (v tomto prípade lekárovi). Je však na zváženie, či pacient dokáže identifikovať a zasiahnuť všetky bradavice.

Z techník, ktoré si pacient môže aplikovať sám, je to aplikácia podofylotoxínu, imiquimodu, iných imunomodulátorov, polyfenonu. Z tých, ktoré sú rezervované iba na ošetrenie lekárom, treba spomenúť kryoterapiu (opakovane každé 1 – 2 týždne), podofylínovú živicu (10 – 25 % v tinctura

benzoinici), kyselinu trichloroctovú (TCA) alebo kyselinu bichloroctovú (BCA) v 80 – 90 % koncentrácii, chirurgické odstránenie, tangenciálne chirurgické odstránenie (*shave*), kyretáž, elektrochirurgiu, laserovú chirurgiu (viaceré typy laserov) (10).

Chirurgické techniky

Kryoterapia – kompletne vyčistenie sa dosiahne u 62 – 86 % pacientov, zákrok je spojený s bolestivosťou, pálením, tvorbou pľuzgierov, zriedkavo aj jazvením u tmavších fototypov.

Elektrodesikácia – kompletne vyčistenie sa dosiahne u 57 – 94 %, zákrok je tiež bolestivý, je možné aj jazvenie, rekurencia približne u jednej štvrtiny pacientov.

CO₂ ablačný laser – kompletne vyčistenie sa docieli u 27 – 100 % liečených, rekurencia je približne 23 % do jedného roka po ošetrení.

Pulzný farbivový laser – je účinný a bezpečný zákrok, zriedkavo je spojený s bolestivosťou či jazvením, ošetrenie je dobre tolerované aj v detskom veku.

Chirurgická excízia – kompletne vyčistenie sa docieli u 35 – 72% pri jednoročnom sledovaní, je vhodnejšie pre veľké lézie, vyžaduje lokálnu anestézu.

Nechirurgické techniky

Podofylínová živica 10 – 25 % – liečivo treba 4 hodiny po aplikácii zmyť, je spojené s pálením, opuchom, možnosť kombinovať s kryoterapiou.

Podofylotoxín 0,15 % krém – kompletne vyčistenie sa u detí dosiahne v rozmedzí 56 – 79 % a u dospelých v rozmedzí 41 – 47 %.

Imiquimod 5% krém – možno podľa FDA aplikovať aj deťom nad 12 rokov. Po aplikácii nastane kompletne vyčistenie približne u 75 %. Pre deti sa stáva pre jednoduchosť prvou líniou liečby. Kompletne vyčistenie sa dosiahlo u 62 % pacientov v režime aplikácie 3-krát týždenne u necirkumcidovaných mužov s nižšou incidenciou lokálnych kožných reakcií po aplikácii liečiva (erytém, erózie, pálenie, bolesť). Pre semiokluzívnu lokalitu – pod predkožkou je predpoklad vyššej absorpcie liečiva (11).

Liečbu si pacient aplikuje v domácom prostredí. Štúdia Mahonyho a spoluautorov preukázala, že 82 % pacientov liečených imiquimodom dosiahlo zmenšenie bradavíc v priemere do 1,4 týždňa liečby; 61% pacientov vnímalo bradavice ako kompletne vyčistené do 16-týždňovej liečebnej periódy. 5% imiquimod krém bol hodnotený pacientmi ako účinná liečba, ktorá vyčistí bradavice v akceptovateľne dlhom čase, spôsobuje len minimálnu bolesť a pohodlne sa aplikuje (3).

Iné liečebné modalita

Polyfenon – katechíny zeleného čaju majú antivírusovú, antioxidačnú, antiproliferatívnu a imunostimulačnú aktivitu. Používa sa vo forme 10 a 15% masti (12).

5% vodný roztok KOH – aplikovať 1-krát denne s vatou na špáradle až do mierneho zápalu (13).

Vakcína z Mycobacterium w – aplikovaná intraleziálne generuje T-bunkové odpovede a produkciu IL-2, IL-4 a IFN-gama (14).

Interferón – má imunomodulačné, antiproliferatívne, antivírusové účinky. Lokálne používaný bol lepší než systémovo aplikovaný v celkovej miere kompletných odpovedí i redukcii recidív (15).

Lokálny derivát D3 vitamínu – masť s obsahom kalcipotrienu v režime 2-krát denne je vhodnou a nebolestivou modalitou pre anogenitálne bradavice u detí (16).

Fotodynamická liečba (PDT) s 5-aminolevulovou kyselinou (ALA) je vysoko účinná a bezpečná modalita, najlepší efekt sa dosahuje pri aplikácii 16 – 20 % gélovej formuly s 5-ALA a červeného svetla v dávke 100 – 150 J/cm² (17).

Lokálna hypertermia pri teplote 42 a 45 °C má tiež priamy antivírusový účinok, akceleruje apoptózu infikovaných keratinocytov a zápalové odpovede potrebné pre eradikáciu infikovaných buniek (18).

Nízkodávkovaný cyklofosfamid (CY) dokáže chrániť pred rekurenciou veľkých CA u pacientov po laserovej terapii. Nízko dávkovaný CY zvyšuje funkciu HPV-špecifických T buniek a NK buniek v periférii, znižuje imunitné prostredie v mieste lézie, čo vedie k eliminácii zvyškov vírusov (19).

Z ostatných modalít – (zatiaľ ide skôr o kazuistické oznámenia) v poslednom čase sa objavujú mnohé nové imunomodulátory, ako napr. 1% cidofovir v kréme, ktorý je inhibítorom DNA polymerázy a primárne sa používa v liečbe cytomegalovírusovej retinitídy u AIDS, alebo cimetidín, ktorý sa inak používa v liečbe peptického vredu ako antagonist histamínových receptorov a má aj imunomodulačný účinok.

Záver a diskusia

Anogenitálna HPV infekcia je multifokálna – jedna alebo viac lézií v jednej anatomickej lokalite (vulva, perineum, konečník, cervix). V posledných desaťročiach sa preto **bunkovo-deštruktívne techniky** stali štandardom na liečbu **s cieľom odstrániť u pacienta všetky s HPV infikované epitelálne bunky**. Keratinocyty v okolí viditeľných lézií môžu byť infikované latentným spôsobom a prechovávajú vírusovú

DNA. Takéto epitelálne bunky predstavujú zdroj relapsu infekcie a stimulujú rast nových lézií (1).

Vzhľadom na vysokú rekurenciu, ktorá zrejme nezávisí od zvolenej liečebnej techniky, je dôležité pre dlhodobú úspešnosť **dôsledné sledovanie po akejkoľvek primárnej liečbe**.

Zmyslom liečby je zabrániť progresii do karcinómu, odstrániť hendikepujúce výrastky, zabrániť komplikáciám. Chirurgické techniky (nožnice, skalpel, laser, elektrokauter) sa preferujú pre extenzívne lézie, nepriemerné lokality a dysplázie vysokého stupňa. Pre čisto intraepitelálne alterácie sa preferujú povrchové ablatívne techniky – argónovo-plazmová koagulácia (4).

V posledných rokoch sa presadzujú čoraz viac aj neablatívne techniky pre menšiu náročnosť takto aplikovanej liečby, jej relatívne vysokú úspešnosť a neraz aj pre možnosť aplikovať ich samotným pacientom. Mnohokrát sa jednotlivé liečebné modalita kombinujú a dosiahne sa tak vyššia účinnosť a dlhšie obdobie remisíí.

Najčastejšou príčinou mortality v súvislosti s HPV infekciou je **cervikálny karcinóm**. HPV infekcia je asociovaná s rozličnými karcinómami aj u mužov (**análny karcinóm, karcinóm penisu a úst**). HPV infekcia penisu je veľmi častá aj u heterosexuálnych mužov a pretrváva v širokom vekovom rozpätí. Štvorvalentná HPV vakcína s obsahom HPV typov 6, 11, 16, 18 sa ukázala vysoko účinná v prevencii genitálnych bradavíc u žien a tiež prekancerózných lézií cervixu, vulvy, vagíny. Čerstvé údaje potvrdili, že kvadrivalentná vakcína je vysoko účinná aj v redukcii vonkajších genitálnych lézií u mladých mužov (7), čo predstavuje silný argument aj pre vakcináciu mladých mužov v budúcnosti.

Napriek uvedeným skutočnostiam stále zostáva veľa neznámeho, neistého a kontraverzného pre význam a užitočnosť liečby genitálnych bradavíc v termínoch ako je vyčistenie alebo vyliečenie choroby, eradikácia vírusov, prevencia rakoviny, redukcia kontagiozity (1).

Literatúra

1. Wolf R, Davidovici B. Treatment of genital warts: Facts and controversies. Clinics in Dermatology 2010; 28: 546–548.
2. Harmon LM. Premalignant and malignant squamous lesions of the vulva. Diagnostic histopathology 16:11. Mini-symposium: Pathology of the vulva and vagina. Elsevier 2010: 500–508.
3. O'Mahony C, Law C, Gollnick H, Marini M. New patient-applied therapy for anogenital warts is rated favourably by patients. Int J STD AIDS 2001; 12(9): 565–570.
4. Weyandt GH. Neue operative Ansätze zur Sanierung anogenitaler HPV-Infektionen. Hautarzt 2010; 1–6.
5. Haque W, Kelly E, Dhingra S, Carpenter LS. Successful treatment of recurrent Buschke-Lowenstein tumor by radiation therapy and chemotherapy. Int J Colorectal Dis 2010; 25: 539–540.

6. Kim TH, Lee HH. Giant condyloma accuminatum in postmenopausal elderly woman. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 151: 110–113.

7. Palefsky JM. Human Papillomavirus-Related Disease in Men: Not Just a Women's Issue. J Adolesc Health 2010; 46: 12–19.

8. Schofer H. Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies. Br J Dermatol 2007; 157(2): 52–55.

9. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, Hougham AJ, Schmitt KA. Self-administered Topical 5% Imiquimod Cream for External Anogenital Warts. Arch Dermatol 1998; 134: 25–30.

10. Karthikeyan K. Recent advances in management of genital ulcer disease and anogenital warts. Dermatol Ther 2008; 21: 196–204.

11. Gollick H, Barasso R, Jappe U, Ward K, Eul A, Carey-Yard M, Milde K. Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. Int J STD AIDS 2001; 12: 22–28.

12. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, Thielert C. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2008; 158: 1329–1338.

13. Loureiro WR, Cacao FM, Belda W Jr, Fagundes L, Romiti R. Treatment of genital warts in men with potassium hydroxide. Br J Dermatol 2008; 158: 180–181.

14. Gupta S, Malhotra AK, Verma KK, Sharma VK. Intralesional immunotherapy with killed Mycobacterium w vaccine for the treatment of ano-genital warts: an open label pilot study. JEADV 2008; 22: 1089–1093.

15. Yang J, Pu Y, Zeng Zh, Yu Zh, Huang N, Deng Q. Interferon for the treatment of genital warts: a systemic review. BMC Infectious Diseases 2009; /www.biomedcentral.com/1471-2334/9/156.

16. Rind T, Oiso N, Kawada A. Successful Treatment of Anogenital Wart with a Topical Vitamin D3 Derivate in an Infant. Case Rep Dermatol 2010; 2: 46–49.

17. Nucci V, Torchia D, Capuggi P. Treatment of anogenital condylomata acuminata with topical photodynamic therapy: report of 14 cases and review. J Infect Dis 2010; 145: 280–282.

18. Zhu L, Gao XH, Qi R, Hong Y, Li X, Wang X, Mchepange UO, Zhang L, Wei H, Chen HD. Local hyperthermia could induce antiviral activity by endogenous interferon-dependent pathway in condyloma acuminata. Antivir Res 2010; 88: 187–192.

19. Cao Y, Zhao J, Yang Z, Cai Z, Zhang B, Zhou Y, Shen GX, Chen X, Li S, Huang B. CD4+ FOXP3+ regulatory T cell depletion by low-dose cyclophosphamide prevents recurrence in patients with large condylomata acuminata after laser therapy. Clin Immunol 2010; 136: 21–29.

MUDr. Katarína Poláková, PhD.
Dermatovenerologická
ambulancia, OÚA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
kpolakova@ousa.sk

