

PAPILLOMAVIROVÉ INFEKCE V GYNEKOLOGII A PEDIATRII

doc. MUDr. Pavel Freitag, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrnný článek podává základní informaci o lidských papillomavirech (HPV) a jejich klinických projevech v gynekologii a pediatrii. Zvláštní důraz je věnován vztahu HPV ke karcinomu děložního hrdla a klinickým důsledkům vertikálního přenosu viru. V závěru přináší údaje o současném stavu připravované profylaktické HPV vakcinace.

Klíčová slova: lidský papillomavirus, cervikální karcinom, vertikální přenos.

Klíčové slova MeSH: infekce papilomavirusové – prevence a kontrola; papillomavirus lidí; nádory krčka maternice – etiologie; přenos choroby, vertikální.

PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS IN GYNAECOLOGY AND PAEDIATRICS

The review article presents basic information about human papillomaviruses (HPV) and their clinical manifestation in gynaecology and pediatry. A special accent is put on the relation of HPV to cervical cancer and to clinical implications of vertical transmission of the virus. In conclusion, data related to current status of prophylactic HPV vaccination in preparing are presented.

Key words: human papillomavirus, cervical cancer, vertical transmission.

Key words MeSH: papillomavirus infections – prevention and control; papillomavirus, human; uterine cervical neoplasms – etiology; disease transmission, vertical.

Pediatr. prax, 2006; 6: 310–313

Úvod

Nejběžnější klinické projevy infekce lidskými papillomaviry (HPV) – kožní bradavice a anogenitální kondylomata – jsou známy již po dvě tisíciletí. Teprve v posledních 30 letech je však postupně odhalován vztah určitých typů těchto virů k některým nádorovým onemocněním člověka. Klíčový význam mají zejména v etiopatogeneze karcinomu děložního hrdla (čípku).

Humánní papillomaviry jsou malé DNA viry s dvacetistěnnou kapsidou o průměru 55 nm, obsahující 72 kapsomer. Jejich kruhově uspořádaná, dvouzávitnicová DNA má molekulovou hmotnost 5×10^6 daltonů a obsahuje 7 500–8 000 párů bazí.

Podle míry shody DNA se papillomaviry dělí na dnes více jak 130 známých typů, které se dále člení na subtypy a varianty. Úseky DNA L1 a L2 kódují pozdní kapsidové proteiny, úseky E1–8 kódují časné proteiny pE1 až pE8, z nichž některé hrají zásadní roli při virové replikaci (5).

Nejvýznamnější z hlediska onkogenního potenciálu jsou transformující proteiny pE6 a pE7 HPV typů 16 a 18. První z nich vstupuje do interakce s p53 – proteinem supresorového genu p53, druhý s p105Rb (retinoblastom) supresorového genu. Právě z pohledu svého onkogenního potenciálu jsou proto papillomaviry děleny na low-risk typy (zejména typy 6 a 11, původci nejčastějších anogenitálních kondylomat) a high-risk typy (zejména typy 16 a 18, a dále typy 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 68 aj.), spojené s výskytem prekanceróz a karcinomu děložního hrdla, ale i části případů karcinomu pochvy, vulvy, anu, penisu a s určitým vztahem i ke karcinomům kůže, nasopharyngu, oropharyngu a laryngu.

Společným rysem papillomavirů je jejich epitelotropní a proliferační efekt. Přenos se děje nejčastěji sexuálním stykem a infekce HPV je vůbec nejčastější sexuálně přenosnou virovou infekcí (sexually transmitted infection – STI). Nepohlavní přenos však není zcela vyloučen. Po vstupu do bazální vrstvy epitelu replikují viry predilekčně v oblasti nezralého metaplastického epitelu tzv. transformační zóny na děložním čípku. Tam po průměrné inkubační době 3 měsíců vytvářejí buď klinicky zjevné, floridní projevy (anogenitální kondylomata), nebo perzistují jako subklinická infekce. Integrují-li do genomu hostitelských buněk, mohou, spolu s dalšími faktory více-
stupňové kancerogeneze (vlastní protoonkogeny,

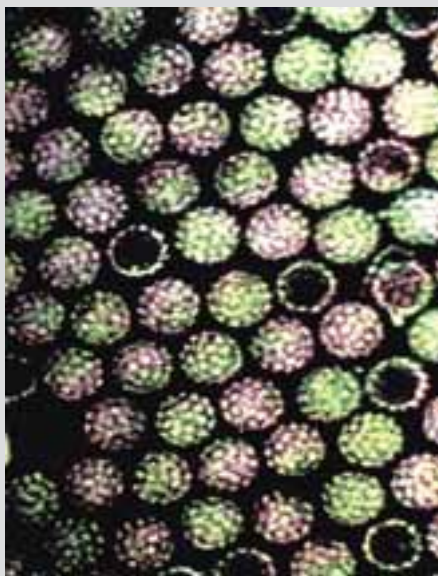
radiační a chemické mutageny aj.) zahájit proces maligní transformace buňky (23).

Infekce HPV má nejvyšší prevalenci u sexuálně aktivních osob zejména ve třetím životním deceniu. Mezi 20–25 lety je HPV pozitivních podle některých studií až 40 % žen. Imunitní odpovědi, zejména celulární imunitou, je však infekce v clearingovém čase cca 12 měsíců likvidována, takže ve věku 35 let je již HPV pozitivních jen cca 5 % žen. Právě tato „perzistující infekce“ je spojena s významně zvýšeným rizikem vývoje (po mnoha letech až desetiletích) prekanceróz a karcinomu dolního genitálního traktu, zejména děložního hrdla (1, 2, 10).

HPV infekce v gynekologii

Infekce low-risk typy HPV vede k vývoji **anogenitálních kondylomat** nejrůznějších typů (špičatých, papilárních, papulózních, obřích a plaků). Hlavními zodpovědnými typy jsou HPV typy 6 a 11. I subklinickou infekci lze detekovat – typickými kolposkopickými nálezy a cytologickým průkazem buněk, patognomonických pro cytopatický efekt

Obrázek 1. Kompletní virové partikule papillomavirů



Obrázek 2. Kondylomata vulvy



HPV viru na buňku – tzv. koilocytů a dyskeratocytů. Skupinová nebo typová diagnostika HPV se však opírá především o hybridizační testy (hybrid capture 2 – mikrodestičkový test) a PCR (polymerase chain reaction) techniky.

V terapii těchto projevů se uplatňují jak fyzikální a chirurgické, tak i chemické metody léčby. Kondylomata lze snést chirurgickou ablací (nožem, lžičkou, radiofrekvenční kličkou – loop excizí), elektrokoagulací, kryoterapií i laser-vaporizací. Z chemických metod připadá v úvahu lokální aplikace podofylotoxinu, 5-fluorouracilu, kyseliny bi- a trichloroctové a z imunomodulačních látek interferonu a imiquimodu.

Největší pozornost je však v gynekologii věnována onkogennímu potenciálu infekce high-risk typu lidských papillomavirů (HR-HPV), tj. jejich vztahu k **prekancerózám a karcinomu děložního hrdla**. HR-HPV jsou nacházeny u cca 50 % tzv. low-grade lézí děložního hrdla, tj. cervikální intraepiteliální neoplázie 1. stupně – CIN 1. U té je klinicky možný observační postup – až 70 % lézí regreduje (11). U tzv. high-grade lézí, tj. stupňů CIN 2 a CIN 3 (diagnostikovaných zpravidla konizací děložního čípku) jsou již přítomny ve více jak 80 % nálezu. Karcinom děložního hrdla je pak HR-HPV pozitivní v 99,7 % případů. 70 % cervikálních karcinomů obsahuje HPV typy 16 a 18 (12).

I když rozhodující roli ve skríningu cervikálního karcinomu má onkologická cytologie, v některých indikacích má klinický význam i provedení **HPV testace** na rizikové typy HPV. Ceněna je především vysoká negativní prediktivní hodnota HPV testu. Hlavní roli má test ve třídění nerozhodných cytologických nálezů – v nové Bethesda klasifikaci cervikálních stěrů jsou označovány jako ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance – atypické dlaždicové buňky nejasného významu). Pozitivita HR-HPV vyžaduje kolposkopické vyšetření, negativita umožňuje naopak prodloužit skrínovací interval (4). Určitou roli má test v kontrole perzistence viru po léčbě high-grade lézí, v diagnostice žlázových lézí a v rozvojových oblastech je zkoušen i jako primární skrínovací test před lokálně méně dostupnou cytologií (21, 22).

HPV infekce v pediatrii

Nejčastějšími afekcemi asociovanými s HPV infekcí u dětí jsou **kožní bradavice**. Patří sem různé typy bradavic – verrucae vulgares, planae, juveniles, palmares et plantares aj. Jsou vzácné před 5. rokem života, maximum výskytu je mezi 10–14 lety. Mezi nejčastějšími původci jsou low-risk typy 1, 2, 3, 4 a 41 (17, 18).

Dalším onemocněním je vzácná **epidermodyplasia verruciformis** (EV). Jde o autosomálně

recesivně dědičné onemocnění epitelu. Charakterizují je disseminované bradavičnaté, vločkovité nebo plošně šupinaté léze kůže, vyvíjející se zvláště v partiích exponovaných slunečnímu (ultrafialovému) záření. Nemocní mají defektní celulární imunitu a výrazně zvýšené riziko vzniku dlaždicobuněčných **kožních karcinomů**, které se vyvíjejí často i před 40. rokem věku. V nenádorových lézích jsou nejčastěji detekovány HPV typy 9, 12, 15, 19, 21–25, 36–39, 49, zatímco v případech kožních karcinomů dominují převážně typy 5 a 8, méně typy 14, 17, 20 a 47 (8, 16, 17).

Relativně časté jsou papillomaviry vyvolané **afekce ústní dutiny**. Sem náleží **dlaždicobuněčný papillom** a **fokální epiteliální hyperplázie** (FEH – morbus Heck). V první z nich jsou detekovány nejčastěji typy 30, 32, 40, v druhé typy 13, 30, 32 a 40. FEH má podobu asymptomatických měkkých, mnohočetných, plochých nebo kulovitých uzlíků, které mají tendenci ke spontánní regresi, ale mohou také recidivovat. Nejvyšší prevalence je uváděna mezi dětmi jihoamerických indiánů a mezi Inuity. Podobně jako EV má i FEH familiární výskyt (17). Jsou známy i případy nazální a konjunktivální papillomatózy.

Závažným onemocněním včetně potenciálního ohrožení na životě je **juvenilní laryngeální papillomatóza**, nazývaná též rekurentní respirační papillomatóza (RRP) a vzhledem k možné klinické manifestaci v raném dětství také „juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis“ (JORRP). Její incidence je 0,3–0,6/100 000. Extenzivní papillomy mohou ohrozit dítě obstrukcí dýchacích cest. Hlavními původci jsou HPV typy 6 a 11 (15, 18). V poslední době byla prokázána častější asociace JORRP s některými HLA haplotypy.

Konečně k dětským projevům HPV infekce patří také **anogenitální kondylomata** (EGW – external genital warts). U prepubertálních dívek je nejčastěji postižena vulva, urethra a perineum, u chlapců perianální oblast a méně též penis. Dominují opět typy 6 a 11, i když asi ve 4 % jsou detekovány i typy 16 a 18 (18, 19).

Přenos papillomavirů

Rozhodující roli má přenos sexuálním stykem. Pro infekci dítěte připadá v úvahu vertikální i horizontální přenos infekce. Zatím kontroverzní data přináší problematika perinatálního vertikálního přenosu z matky na plod resp. novorozence. Nejběžnějšími detekovanými typy jsou HPV typy 6 a 11. Pozitivní nálezy HPV v plodové vodě připouštějí možnost transmise již in utero, nelze však vyloučit kontaminaci vzorků plodové vody z porodních cest. Akvizice je možná za průchodu plodu porodními cestami i postnatálním kontaktem matky s novorozencem. HPV infekce je přítomna u 12–34 % těhot-

ných (14, 19). Detekce HPV v trofoblastu vede i ke spekulaci o časné, předimplantační infekci, která by vznikla fertilizací oocyty HPV infikovanými spermii. HPV DNA byla detekována v 8–64 % vzorků spermatu asymptomatických mužů (13). V případě výskytu perianálních kondylomat je vždy nutno myslet na možnost sexuálního zneužívání dětí. Je však připouštěn i horizontální non-sexuální přenos infekce – rukama, lůžkem, lůžkovinami nebo spodním prádlem. Kromě této heteroinokulace je možná i autoinokulace, např. z kožních bradavic dítěte (3).

Profylaktická HPV vakcinace

Nejzávažnější konsekvence infekce rizikovými typy HPV – karcinom děložního hrdla – vedla k intenzivní práci na vývoji profylaktických, terapeutických a kombinovaných HPV vakcin. Právě v oblasti profylaktické vakcinace probíhají již rozsáhlé klinické studie fáze III s velmi slibnými výsledky. U dvou studovaných vakcin (GARDASIL, resp. na evropském trhu SILGARD, Merck & Co. a CERVARIX, GSK) jsou k dispozici data opravňující zavedení vakcin do klinické praxe v nejbližším časovém horizontu (6, 7, 9, 20).

Substrátem těchto vakcin jsou tzv. virus-like partikule (VLP), tvořené kapsidovým proteinem L1, který se spontánně do těchto partikul organizuje. Přítomnost vlastní virové DNA. Uvedené společnosti připravily tetravalentní (Merck & Co. – HPV typy 6, 11, 16, 18) resp. bivalentní (GSK – HPV typy 16, 18) vakciny. Po třech subkutánních dávkách v 0., 2. (resp. 1.) a 6. měsíci adolescentním dívkám a ženám ve věku 16–26 (resp. 15–25) let navodily tvorbu vysokých hladin neutralizačních protilátek proti uvedeným HPV typům, vysoko převyšujícím titry vzniklé přirozenou infekcí. V dosavadních studiích fáze III, kde délka sledování již překračuje 4,5 roku, vykazují tyto vakciny účinnost blížící se nebo dosahující 100 % (9, 20). Tato účinnost je hodnocena parametry výskytu perzistentní infekce, nové infekce a výskytu typově specifických high-grade lézí děložního hrdla, tj. nálezů CIN 2 a CIN 3. Právě výskyt CIN 2/3 lézí je hlavním cílovým bodem, kterým je klinická efektivita vakcin posuzována (hodnocení výskytu invazivního karcinomu děložního hrdla by představovalo neetický, navíc z časového hlediska desetiletí vzdálený „endpoint“).

Zavedení HPV vakcinace přináší současně řadu otevřených otázek. Je třeba zvolit vhodný věk aplikace – ideální by bylo zahajovat ji před začátkem sexuální aktivity, tedy u preadolescentních, resp. prepubertálních dívek. S otázkou volby věkové skupiny pro vakcinaci v České republice souvisí, zda bude aplikována dětskými lékaři (např. v 11–13 letech), nebo gynekology (od 15 let). Je také otázkou, zda takovou vakcinu propagovat jako profylaxi STI infekce, pro-

fyxali prekanceróz a karcinomu děložního hrdla či obojí. Nezdá se zatím ekonomické plánovat i vakcinaci chlapců, přestože z epidemiologického hlediska by měla své oprávnění. Otevřená je rovněž otázka potřeby boostu dávky a jeho intervalu. Rovněž rozšíření vakcinace na další, méně časté HR-HPV typy spojené s karcinomem děložního hrdla je důležitou otázkou. Není vyloučeno, že selekční tlak vakcinace by mohl vést k nárůstu jejich zastoupení v cervikálních kancerogenezi. Ani úspěšné zahájení vakcinace nemůže a nebude znamenat zásadní změnu skríningového programu karcinomu děložního hrdla.

8. června 2006 schválila americká FDA (Food and Drug Administration) kvadrivalentní rekombinantní vakcinu proti HPV typům 6, 11, 16, 18 (Merck & Co.) jako „první a jedinou vakcinu proti rakovině děložního čípku, cervikálním (CIN 2/3, AIS – adenokarcinoma in situ), vulvárním (VIN 2/3) a vaginálním (VAIN 2/3) prekancerózám, způsobeným typy 16, 18 a jako prevenci proti bradavicím genitálií a nízkému

stupni cervikálních lézí (CIN 1), způsobených typy 6, 11, 16 a 18, pro dívky a ženy ve věku 9–26 let“.

Americká ACIP (Advisory Committee on Immunisation Practices) doporučila vakcinu pro cílovou populaci 11–12letých dívek. Dle uvážení klinika připoští aplikovat vakcinu již od 9 let věku, ale i sexuellně aktivním ženám ve věku 13–26 let. Současně uvádí, že pro obligatorní HPV testaci před vakcinací není dostatek dat.

Očkovací látka SILGARD byla 20. září 2006 schválena též Evropskou komisí EMEA (European Medical Evaluation Agency) jako první a jediná vakcína v Evropské unii k použití u dětí a dospívajících ve věku od 9 do 15 let a u dospělých žen ve věku od 16 do 26 let ve stejných indikacích jako Gardasil schválený FDA. Registrace v České republice je dána rozhodnutím Evropské komise.

Z hlediska celopopulačního vlivu na snížení incidence cervikálního karcinomu by efekt (navíc po několika desetiletích) mohl přinést jen zařazení

vakcinace do dětských vakcinačních (imunizačních) programů. To se však i s ohledem na cenu vakciny nezdá v současné době reálné. Na trh přicházející vakcína představuje tedy prozatím především nabídku individuální protekce dívek a žen.

Závěr

Zavedení profylaktické vakcinace do praxe vyžaduje vysokou informovanost odborné veřejnosti i adekvátní informaci veřejnosti laické, ke které musí přispět i mediální propagace vakcinace. Zejména však bude důležitá role gynekologů a pediátrů a jejich vzájemná spolupráce. K tomu má přispět i tento článek.

doc. MUDr. Pavel Freitag, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN
Apolinářská 18, 128 51 Praha 2
e-mail: freitag@chello.cz

Literatura

1. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human Papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2005; 105(4): 905–918.
2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–265.
3. Cason J, Mant CA. High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy and childhood. *J Clin Virol*, 32S, 2005; S52–S58.
4. Cuzick J, Sasieni P, Davies P et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess* 1999; 3: 1–196.
5. Freitag P. Papilomavírové infekce v gynekologii. Triton, Praha, 1998, 88 s.
6. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006 Apr 15; 367 (9518): 1247–1255.
7. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002 Nov 21; 347 (21): 1645–1651.
8. Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis. In: Sterling JC, Tying SK editors. Human papillomaviruses: Clinical and Scientific Advances. London, Arnold, 2001, 90–101.
9. Mao C, Koutsky LA, Ault K et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006 Jan; 107 (1): 18–27.
10. Monsonego J, Bosch FX, Cuorsaget P et al. Cervical cancer control priorities and new directions. *Int J Cancer* 2004; 108: 309–333.
11. Moscicki AB. Cervical cytology screening in teens. *Curr Womens Health Rep* 2003; 3: 433–437.
12. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (6): 518–527.

13. Olatunbosun O, Deneer H, Pierson R. Human papillomavirus DNA detection in sperm using polymerase chain reaction. *Obstet Gynecol* 2001; 97 (3): 357–360.
14. Rintala MA, Grenman SE, Puranen MH et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: A prospective HPV family study in Finland. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (1): 376–381.
15. Shah KV, Stern WF, Shah FK et al. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J*, 1998; 17 (5): 372–376.
16. Sterling JC. Human papillomaviruses and skin cancer. *Journal of Clinical Virology* 32S, 2005; S67–S71.
17. Syrjänen K, Syrjänen S. Papillomavirus Infections in Human Pathology. J.Wiley and Sons, New York, 2000.
18. Syrjänen S. HPV infections in children. *Papillomavirus Rep* 2003; 14: 93–110.
19. Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: The potential role of maternal transmission. *Crit Rev Biol Med* 2000; 11: 259–274.
20. Vila LL, Costa RL, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005 May; 6 (5): 271–278.
21. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D et al. Interim guidance on the use of HPV DNA testing as an adjunct to cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 304–309.
22. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 543–553.
23. zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991; 184: 9–13.

Jaromír Mašata, Anna Jedličková a kol. INFEKCE V GYNEKOLOGII

Gynekologické infekce jsou jedním z nejčastějších problémů, se kterými se setkáváme v běžné každodenní gynekologické praxi, ať jde o běžné vulvovaginální infekce nebo hluboký pánevní zánět. Hluboký pánevní zánět je celosvětově velkým zdravotním, sociálním a ekonomickým problémem. Důležité jsou i jeho dlouhodobé pozánětlivé následky, mezi které řadíme tubární sterilitu a mimoděložní těhotenství. Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae a bakterie spojené s bakteriální vaginózou jsou nejdůležitější organismy, které vyvolávají PID. Problematika chlamydiových infekcí je v České republice nadále podceňována, není zaveden rutinní screening a přetrvává nadále jejich vysoká incidence. Pohled na infekční onemocnění se mění i s dosaženými znalostmi a možnostmi léčby. Použití antimikrobiálních látek (ATB), antimykotik a antivirotik v gynekologii se řídí stejnými pravidly jako v ostatních medicínských oborech. Při špatném podání jednotlivci nepoškodíme jen samotného pacienta, ale při navození bakteriální rezistence ohrozíme celou populaci.

Maxdorf, 2006, s. 160.

Objednávajíte – písomne: Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 00 Praha 4, telefonicky: 004202 4101 1681 alebo e-mailom: knihy @maxdorf.cz.
www.maxdorf.cz

