LIDSKÝ PAPILOMAVIRUS A JEHO KLINICKÉ PROJEVY

MUDr. Martina Poršová[1], MUDr. Jaroslav Porš[2], MUDr. Ivan Kolombo[3], MUDr. Richard Pabišta[1]

[1]Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav

[2]Urologická ambulance, Městská nemocnice Turnov

[3]Centrum pro robotickou chirurgii a urologii, Nemocnice Na Homolce Praha

Human papillomavirus (HPV) zodpovídá za vznik řady epiteliálních lézí, zejména v anogenitální oblasti, z nichž nejznámější jsou špičaté kondylomy condylomata accuminata. Podle posledních výzkumů hraje lidský papilomavirus také určitou úlohu v etiologii slizničních dysplastických změn a při vzniku malignit urogenitálního ústrojí.
Léčíme pouze makroskopické léze – jsou kondylomy, subklinické léze léčbu nevyžadují. Nebylo totiž prokázáno, že by kterýkoliv z dosud užívaných způsobů léčby vedl k úplné eradikaci HPV viru ze tkání (5).
Klíčová slova: lidský papilomavirus, špičaté condylomy.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND ITS CLINICAL MANIFESTATIONS
Human papillomavirus (HPV) is responsible for the creation of many epithelial lesions, particularly in the anogenital area. Among the most common are those called condylomata accuminata. HPV can play a role in the etiology of dysplastic mucosal changes as well as in the appearance of a malignancy of the urogenital tract.
Only macroscopic lesions of HPV infection such as condylomata are treated. Subclinical lesions do not require any treatment. It has not been proved yet that the treatment of HPV infection could lead to the eradication of the virus from the tissues (5).
Key words: human papillomavirus, condylomata accuminata.

Urolog. pro Praxi, 2006; 6: 267–269

Úvod

Kondylomy byly známé již ve starověkém Řecku. Svojí podobou byly přirovnávány k tymiánu či fíkům (18). Jako první odborně popsal kondylomy počátkem 1. století lékař Celsus (1). Pohlavní přenos tohoto viru prokázal v roce 1954 Barrett se svými spolupracovníky, když vyšetřoval vojáky vracející se z války v Koreji. Řada z nich získala kondylomy při pohlavním styku s korejskými ženami a následně se během několika týdnů vyvinula obdobná HPV infekce u asi dvou třetin manželek těchto vojáků (3). Infekce HPV virem se projeví tvorbou makroskopických lézí nebo zůstává v subklinické formě. Condylomata accuminata jsou efoxyticke léze, které najdeme nejčastěji na kůži nebo sliznici zevního genitálu, perinea nebo anogenitální oblasti.

Epidemiologie

Z dostupných studií lze vyvodit závěr, že prevalence asymptomatických genitálních papillomavirových infekcí v populaci je velmi vysoká. Bauer se spolupracovníky vyšetřoval studentky vysokých škol metodou PCR (polymerase chain reaction) a u 46 % z nich prokázal HPV infekci (4). Studie z roku 1992 odhadovala výskyt HPV infekcí v USA na více než 30 milionů případů (13).

Biologie HPV, patogeneze a přenos infekce

Papillomavirus patří mezi DNA viry (17). Známe více než 70 typů lidských papilomavirů (HPV), z toho slizniční povrchy infikuje přibližně 30 typů. Většinou se jedná o sliznice urogenitálního traktu, pouze 2 typy virů napadají sliznici dutiny ústní. Zbývající typy virů postihují kožní epitel.

K přenosu HPV infekce dochází nejčastěji pohlavním stykem. Dále může dojít k infekci novorozence při průchodu infikovaným porodním kanálem. Inkubační doba pro vznik kondylomat je od 3 týdnů do 8 měsíců (14). Někdy vznikají pouze subklinické slizniční léze a ke tvorbě typických kondylomat nedochází.

Virové částice pronikají drobnými trhlinami ve sliznici nebo kůži a infikují bazální epiteliální buňky. Působením viru dochází k buněčné proliferaci a tvorbě papilomatózního útvaru. Napadené buňky mají charakteristické cytologické rysy. Patří mezi ně pyknóza jader, hyperchromazie a především perinukleární vakuolizace, tzv. koilocystóza. Tento nález je typickým ukazatelem virové infekce (10).

Existuje řada studií, které se snaží určit pravděpodobnost přenosu virové infekce na partnera při pohlavním styku. Výsledky se liší v závislosti na tom, zda daná studie hodnotí pouze makroskopické projevy HPV infekce (jako jsou kondylomata) nebo i pouhou asymptomatickou přítomnost viru u partnera (pomocí moderních diagnostických metod jako je PCR). Často uváděná studie z roku 1988 sledovala přenos HPV z žen s prokázanou cervikální infekcí na jejich sexuální partnery. Suspektní subklinické léze byly prokázány u 50–77 % mužů a DNA metody prokázaly HPV u 39–58 % mužů. Zpravidla se jednalo o přenos identického typu HPV (20). Další práce vyšetřovaly asymptomatické muže žen, které měly prokázanou HPV infekci či u kterých byla zjištěna neoplazie děložního čípku. U těchto mužů (jednalo se vždy o stálé sexuální partnery) byla většinou prokázána subklinická forma HPV infekce (2). Podle těchto výsledků lze předpokládat, že mužská uretra může často sloužit jako rezervoár lidského papilomaviru (19).

Klinický obraz a diagnostika:

Infekce lidským papilomavirem se projeví tvorbou exofytických lézí, které u mužů nacházíme především v místech se zvýšenou vlhkostí, v oblasti prepucia, ústí uretry, perianální oblasti nebo na perineu. Nejznámější jsou již zmíněná condylomata accuminata. Plošné papulární léze nacházíme v místech sušších, např. na kůži penisu (16). Nejméně častá jsou uretrální kondylomata, která v 80 % případů postihují uretru v úseku do 3 cm od zevního ústí a projevují se především změnami proudu moče, dysuriemi nebo krvavým uretrálním výtokem. Zcela raritním nálezem jsou kondylomata na sliznici močového měchýře, která jsou prakticky vždy spojena se současným nálezem uretrálních kondylomat (7). Pokud provádíme cystoskopickou diagnostiku kondylomat v močové trubici, neměli bychom procházet endoskopem přes zevní svěrač, protože hrozí iatrogenní zane-

sení HPV infekce do proximální uretry a močového měchýře (16).

Subklinické léze nejsou viditelné pouhým okem a k jejich ozřejmení musíme použít následující diagnostické metody: test s 3–5% kyselinou octovou, histologické a cytologické vyšetření bioptického materiálu nebo molekulárně-biologické metody.

Test s 3–5% kyselinou octovou má své použití především v gynekologické praxi, kde se kombinuje s kolposkopií (2). Kyselinu naneseme na oblast zevního genitálu, necháme působit 10–15 minut a poté výsledek vyhodnotíme. Oblasti postižené HPV infekcí se znázorní jako bělavé okrsky. Test je málo specifický i málo senzitivní. Suspektní bělavé oblasti mnohdy neobsahují virovou infekci a naopak normálně vypadající části sliznice mohou být HPV pozitivní (5). Pokud chceme přítomnost HPV potvrdit, musíme ze suspektní oblasti odebrat biopsii, abychom ve vzorku prokázali charakteristické histologické a cytologické změny (16). Nejspolehlivějším způsobem, jak zjistit HPV infekci ve tkáni jsou dnes molekulárně-biologické metody (nejrůznější DNA hybridizační metody a především metoda PCR). Metoda PCR má největší senzitivitu (16).

HPV infekce a její vztah k nádorovým onemocněním

Některé typy HPV hrají roli v etiologii nádorového bujení. Podle toho se také papilomaviry dělí na onkogenní a neonkogenní skupinu. Typy 6 a 11 lidského papilomaviru podmiňují tvorbu kondylomat. Typy 16, 18, 31, 33 a 35 mají silný vztah k cervikální dysplazii a rakovině děložního čípku. Ani toto dělení však není jednoznačné, protože i HPV-6 a HPV-11 jsou někdy spojeny s malignitami genitálního a respiračního traktu. Velmi silný je vztah HPV infekce k onemocnění penisu. Genovými metodami byl prokázán výskyt HPV-16 v 60–80% případů Bowenovy choroby penisu (12). Diskutován je vztah mezi infekcí HPV-16 a HPV-18 a dlaždicobuněčným karcinomem penisu (15).

Obdobně se studuje i souvislost mezi dlaždicobuněčným karcinomem mužské uretry a lidským papillomavirem. V některých vzorcích byl genovými metodami prokázán HPV-16 a to i v lymfatických tříselných uzlinách postižených metastázami.

Léčba

Účelem léčby HPV infekce je odstranění makroskopicky patrných kožních a slizničních lézí, tedy kondylomat. Léčba subklinické či asymptomatické formy HPV infekce nemá pro pacienta jednoznačný přínos (5).

Existuje medikamentózní lokální léčba, kterou pacient může aplikovat i sám a řada způsobů odstranění kondylomat, které provádí lékař.

U nás se obvykle provádí chirurgická excize kondylomat nebo jejich snesení ostrou lžičkou. Při rozsáhlých nálezech provádíme výkon v celkové anestézii.

Dále můžeme k odstranění kondylomat použít laser. K odstranění méně rozsáhlých lézí použijeme CO_2-laser, který má omezenou hloubku působení a je u něj malé riziko poranění hlubokých struktur. Objemné masy kondylomat je vhodnější řešit Nd:YAG laserem. Tento laser má větší hloubku působení a je proto nutná opatrnost při jeho užívání, aby nedošlo k poškození zdravých tkání. Jeho výhodou je možnost užití ve vodě při endoskopické léčbě uretrálních kondylomat. Riziko recidivy onemocnění po aplikaci laserové terapie je přibližně kolem 7,5% (9). Na plochy ošetřené laserem se doporučuje po výkonu aplikovat antibiotickou mast (11).

Podobné léčebné výsledky jako laserová terapie má i kryoterapie tekutým dusíkem. Pacienti mohou během výkonu i po výkonu pociťovat určitou bolest a může dojít i k mírnému otoku měkkých tkání. Při rozsáhlejších lezích volíme výkon v celkové anestezii. Malé léze můžeme ošetřit ambulantně (16).

Lokálně lze aplikovat celou řadu látek s antivirovým a cytotoxickým efektem.

Nejčastěji se užívá stále léčba podofylinem. Účinnou látkou je zde podoylotoxin – látka z pryskyřice podophyli rezina. Tato pryskyřice se získává z kořene rostliny mnoholist štítnatý. Na postižené plochy se nanáší 10–25% alkoholový roztok bez potřísnění okolí. Doporučuje se aplikaci provádět 1× týdně šest po sobě následujících týdnů a po několika hodinách působení je vhodné podophylin ze tkání smýt. Jedná se o teratogenní látku, která by se neměla užívat v těhotenství. Existuje také podofilox, což je speciální krém či roztok s obsahem podofylinu v 0,5% koncentraci. Vzhledem k větší bezpečnosti léčby a nižšímu riziku poleptání má tento přípravek své uplatnění zejména v domácí léčbě.

Dále se užívá v léčbě HPV infekce alkoholový roztok trichloroctové kyseliny. Lze sledovat různá aplikační schémata a použít různé koncentrace této kyseliny. Často se aplikuje 50% roztok 3× týdně po dobu 4 týdnů. Může se však užít i koncentrovanější roztok, a to obvykle 80–90%.

Cytostatický krém 5-fluorouracilu (5-FU) se nanáší 1× denně tři dny v týdnu, léčba trvá celkově tři týdny. Zdravá kůže penisu musí být před účinky léčiva chráněna, protože 5-FU může způsobit těžké exfoliativní dermatitidy. Po 3 hodinách působení je nutné krém smýt (16). Aplikace 5-FU se doporučuje také pro léčbu uretrálních kondylomat, a to jako léčba primární i léčba adjuvantní po předchozí laserové terapii. 5-FU se instiluje do uretry speciálním aplikátorem po každé mikci po dobu 3–8 dnů. Mezi možné komplikace této metody patří těžké dysurie, ulcerace a striktury zevního uretrálního ústí (8).

Interferony se aplikují přímo do ložisek v dávce od 200 000 do 1 milionu IU 2 až 3× týdně, celková doba léčení je od 3 do 8 týdnů (16). Používají se nejčastěji interferon alfa-2a a interferon alfa-2b. Hlavní nevýhodou této léčby jsou její možné celkové nežádoucí účinky, její výsledky jsou přitom srovnatelné s ostatními běžně užívanými způsoby léčby (6).

Dispenzarizace a recidiva HPV infekce

Po terapeutickém výkonu či lokální medikamentózní léčbě sledujeme pacienta ve 4–6 měsíčních intervalech až do doby, kdy je bez klinických známek onemocnění po dobu jednoho roku. Při sexuálních aktivitách se doporučuje užívání prezervativu.

Pokud se do urologické ambulance dostaví muž, jehož partnerka je na gynekologii vyšetřována a léčena pro dysplastické změny děložního čípku při HPV infekci, je nutné jej vyšetřit a k léčbě indikovat pouze, pokud u něj prokážeme kondylomata. U těchto mužů je vhodná dispenzarizace a jejich sledování na urologické ambulanci v cca 6 měsíčních intervalech. Recidivy kondylomat po léčbě jsou velmi časté.

MUDr. Martina Poršová
Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav
V. Klementa 147, 293 50 Mladá Boleslav
e-mail: martinaporsch@seznam.cz

Literatura

1. Bafverstedt B. Condylomata acuminata-past and present. Acta Derm Venereol 1967; 47: 376–381.
2. Barrasso R, Coupez F, Ionesco M et al. Human papilloma viruses and cervical intraepithelial neoplasia: The role of colposcopy. Gecol Oncol 1987; 27: 197.
3. Barrett TJ, Silbar JD, McGinley JP. Genital warts-a venereal disease. JAMA 1954; 154: 333–334.
4. Bauer HM, Ting Y, Greer CE et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. JAMA 1991; 265: 472.
5. Berger RE, Lee JC. Sexually transmitted diseases: the clasic diseases. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's Urology CD-Rom. Volume 1, Section 4,Chapter 17, Copyright 2003, Elsevier Science (USA).
6. Browder JF, Araujo OE, Myer NA et al. The interferons and their use in condyloma acuminata. Ann Pharm 1992; 26: 42–45.
7. DeBenedictis TJ, Marmar JL, Praiss DE. Intraurethral condylomas acuminata: Management and review of literature. J Urol 1977; 118: 767–769.

8. Dretler SP, Klein LA. The eradication of intraurethral condyloma acuminata with 5 per cent 5-fluorouracil cream. J Urol 1975; 113: 195–198.
9. Ferenczy A. Laser therapy of genital condylomata acuminata. Obstet Gynecol 1984; 63: 703–707.
10. Fraňková V. Virologie. In: Bednář M, Fraňková V, Schindler J, Souček A, Vávra J. Lékařská mikrobiologie. Praha: Marvil 1996: 367–482.
11. Garden JM, O´Banion MK, Shelnitz LS et al. Papillomavirus in the vapor of carbon dioxide laser-treated verrucae. JAMA 1988; 259: 1199–1202.
12. Ikenberg H, Gissman L, Gross G et al. Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowens disease and Bowenoid papulosis. Int J Cancer 1983; 32: 563–569.
13. Kassler WJ, Cates W Jr. The epidemiology and prevention of sexually transmitted diseases. Urol Clin North Am 1992; 19: 1–12.
14. Malek RS, Goellner JR, Smith TF et al. Human papillomavirus infection and intraepithelial, in situ, and invasive carcinoma of penis. Urol 1993; 42: 159–170.
15. McCance DJ, Kalache A, Ashdown K et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in carcinomas of the penis from Brazil. Int J Cancer 1986; 37: 55–59.
16. Mellinger BC. Human papillomavirus in the male: An overview. AUA Update Series 1994; 13: 8.
17. Oriel JD, Almeida JD. Demonstration of virus particles in human genital warts. Br J Vener Dis 1970; 37: 37.
18. Oriel JD. Genital warts. Sex Transm Dis 1977; 4: 153.
19. Rosemberg SK, Reid R, Greenberg M et al. Sexually transmitted papillomaviral infection in the male: II. The urethral reservoir. Urol 1988; 32: 47–49.
20. Schneider A, Kirchmayr R, De Villiers EM et al. Subclinical human papillomavirus infections in male sexual partners of female carriers. J Urol 1988; 140: 1431–1434.