

Lidský papillomavirus

MUDr. Martina Poršová¹, MUDr. Jaroslav Porš², MUDr. Ivan Kolombo, FEBU³

¹Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav

²Chirurgické oddělení a urologická ambulance, Panochova nemocnice Turnov/Krajská nemocnice Liberec

³Urologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Infekce vyvolané lidskými papillomaviry (human papillomavirus, HPV) představují nejčastější sexuálně přenosné onemocnění na světě (1). S papillomavírovou infekcí se v průběhu života setká více než polovina pohlavně aktivních mužů a žen. Jen asi 1 % anogenitálních HPV infekcí (především typy 6 a 11) je klinicky manifestních a může vést ke vzniku makroskopicky patrných lézí (condylomata acuminata). Některé typy HPV mohou vyvolat vznik dysplastických nebo maligních změn. U pacientů léčíme pouze symptomatické viditelné léze. Léčebných možností je celá řada, jejich volba se řídí preferencemi lékaře a pacienta.

Klíčová slova: lidský papillomavirus, condylomata acuminata, očkování.

Human papillomavirus

Infections caused by the human papillomaviruses (HPV) are the most common sexually transmitted diseases worldwide (1). A papillomavirus infection is encountered by more than a half of sexually active men and women at some point in their lives. Only about 1% of anogenital HPV infections (particularly types 6 and 11) are clinically manifested and can result in developing macroscopically distinct lesions (condylomata acuminata). Certain HPV types can induce the development of dysplastic or malignant changes. Only symptomatic visible lesions are treated in patients. There are a number of treatment options, with their choice being driven by the preferences of both the physician and the patient.

Key words: human papillomavirus, condylomata acuminata, vaccination.

Urol. praxi, 2015; 16(3): 116–120

KLASIFIKACE

LIDSKÝ PAPILLOMAVIRUS

- je běžný DNA virus (2), postihující jak muže, tak i ženy
- je popsáno více než 130 genotypů HPV, z nichž více než 40 je pohlavně přenosných a napadá dlaždicobuněčný epitel kůže a sliznice anogenitální oblasti a také epitel sliznice močové trubice (3) – tzv. genitální lidské papillomaviry (4)

Genitální HPV typy (tabulka 1) dělíme v závislosti na jejich onkogenním potenciálu na:

- nízkorizikové (low risk – LR), vyvolávající obvykle benigní onemocnění
- vysokorizikové (high risk – HR), schopné iniciovat neoplastickou transformaci buněk

Pozn.: dělení není striktní – k malignitám mohou mít vztah i typy HPV 6 a 11! (5)

Tabulka 1. Klasifikace genitálních HPV a jejich klinické projevy (upraveno podle 5)

	HPV typy	klinická manifestace
Low risk	6, 11, 40, 42	condylomata accuminata
(LR, neonkogenní)	43, 44, 54, 61, 70, 72, 81	(genitální bradavice) low grade genitální léze recidivující respirační papillomatóza
High risk (HR, onkogenní)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82	karcinom děložního čípku low grade genitální léze high grade genitální léze jiné karcinomy anogenitální oblasti

Typy 16 a 18 zodpovídají za **70 % cervikálních karcinomů a většinu intraepiteliálních neoplazií**, detekovaných během cytologického skríníngu na karcinom děložního hrdla (6). Kauzální souvislost mezi infekcí HPV a vznikem karcinomu děložního hrdla je tak silná, že Mezinárodní společnost pro výzkum rakoviny (IARC) oficiálně uznala **high risk HPV (typ 16 a 18) za jednoznačné lidské kancerogeny** (7). Infekce určitými typy HPV je diskutovaným rizikovým faktorem pro vznik řady dalších zhoubných nádorů (karcinom penisu a uretry, karcinom vulvy a anu nebo karcinom laryngu).

FORMY INFEKCE

- **asymptomatická infekce** (nejčastější) má často tranzitorní charakter, jehož příčinou je spontánní clearance HPV v důsledku přirozených imunitních mechanismů hostitele

- **subklinické slizniční léze** – pouhým okem nevidíme, vyskytují se častěji než léze exofytické
- **exofytické nebo plošné papulární epitelální léze** v anogenitální oblasti (tzv. *condylomata accuminata*, **genitální bradavice – veruky**) – obrázky 1 a 2, vzácně v močové trubici (obvykle v prvních 3 cm od zevního ústí)

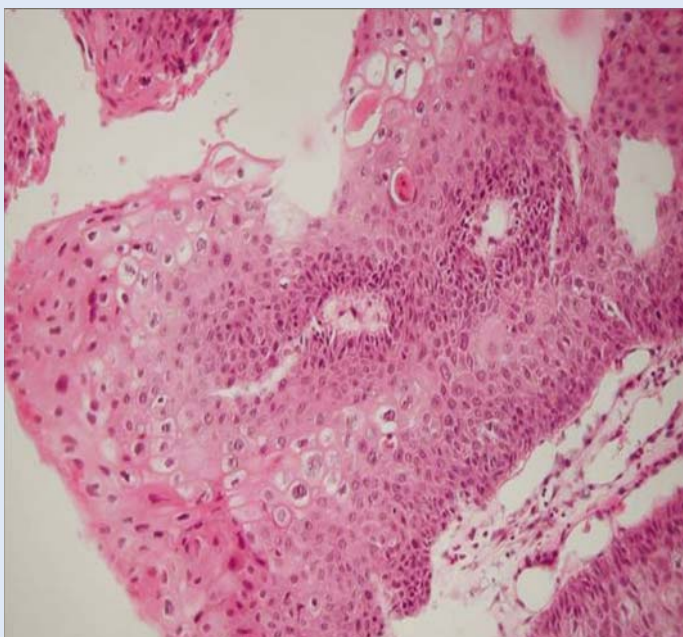
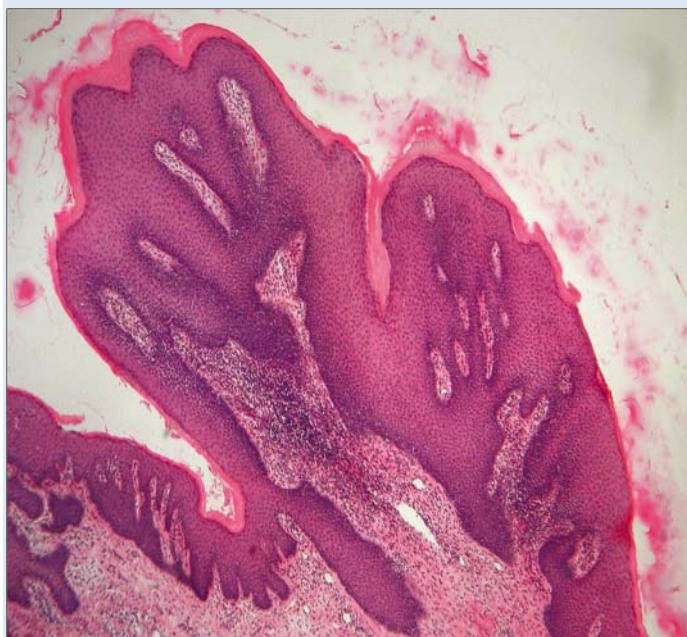
Obrázky 1 a 2. Makroskopický vzhled kondylomat (několik HPV afekcí v oblasti penisu u 45letého nemocného – vlevo, větší afekce u kořene penisu u 35letého nemocného – vpravo)



DIAGNOSTIKA

- subklinické slizniční léze – v klinické praxi cíleně nevyhledáváme
 - **náhodný nález** u žen při cytologickém vyšetření stěru buněk z děložního hrdla
- akuminátní kondylomata – diagnostikujeme na základě **makroskopického vzhledu a lokalizace**
 - v nejasných případech – biopsie a histologický průkaz (obrázky 3 a 4)
- intrauretrální kondylomata – při cystoskopickém vyšetření (CAVE! Přerušit cystoskopii, hrozí iatrogenní zanesení kondylomat do močového měchýře!) (5)

Obrázky 3 a 4. Condyloma accuminatum (histologický nález) (obrázky laskavě zapůjčila MUDr. Petra Antonová)



TERAPIE

- ve 20–30 % případů kondylomata spontánně zanikají
- HPV infekci nelze eradikovat ze tkání (8)
- cílem je odstranění makroskopicky patrných kožních a slizničních lézí
- neléčíme subklinické slizniční léze
- žádná léčebná metoda není 100 % kurativní a bez rizika recidivy onemocnění
- výběr léčby se řídí zkušenostmi lékaře a preferencemi pacienta (9)

ROZDĚLENÍ TERAPIE

- lokální terapie k domácí aplikaci – pacient aplikuje sám (tabulka 2)
- metody prováděné lékařem v ambulanci (tabulka 3)

Tabulka 2. Léčba prováděná pacientem (10)

Lék	Způsob aplikace	Dávka a délka terapie	Komplikace a nežádoucí reakce
Wartec Cream (účinná látka podophyllotoxin 0,15 %) antimitotický efekt	po omytí a osušení postižené oblasti, aplikovat konečky prstů pouze na bradavici, bez potřísnění okolní zdravé kůže (omytí rukou po aplikaci)	aplikuje se 2× denně po dobu 3 dnů, přetrvávající léze – aplikuje se 2× denně po dobu 3 dnů, poté na 4 dny léčbu přerušit a léčebný cyklus opakovat (maximálně 4×)	teratogenní látka, kontraindikován v graviditě (10) velmi často mírné lokální kožní reakce: zarudnutí, svědění nebo pálení v místě aplikace
Aldara 5% krém (účinná látka imiquimod 5%) imunomodulační efekt	aplikovat večer před spaním po důkladném omytí postižené léze vodou a mýdlem a po osušení, doporučuje se vzdušný oděv, krém se opláchne za 6–10 hodin po nanesení (ráno)	nanáší se 3× týdně do úplného vymizení kondylomat, průměrná doba léčení do vymizení je u žen 8 týdnů a u mužů 12 týdnů, maximální délka léčby 16 týdnů	erytém, eroze, exkoriace, šupinatění nebo otok kůže, svědění nebo pálení v místě aplikace krému (obvykle mírné a po ukončení léčby se kůže během dvou týdnů vrátí k normálu)
Verrumal (účinná látka 5-fluorouracil, 5-FU) cytostatický efekt	aplikovat na postižené oblasti bez potřísnění okolní zdravé kůže, po třech hodinách působení je nutné krém smýt (11) intrauretrální aplikace pomocí speciálního aplikátoru	1× denně tři dny v týdnu po dobu tří týdnů po každé mikci po dobu 3–8 dnů	při potřísnění zdravé kůže vznik exfoliativní dermatitidy těžké dysurie, ulcerace uretry, striktura zevního meatu uretry kontraindikován v graviditě

Tabulka 3. Léčba prováděná lékařem (9)

Léčebná metoda	Způsob provedení	Délka terapie	Poznámky
Alkoholový roztok trichloroctové kyseliny (50% alkoholový roztok, méně často 80–90% roztok) (12)	aplikuje lékař vatovou štětičkou pouze na postiženou oblast	při aplikaci 50% kyseliny – 3× týdně po dobu 4 týdnů při aplikaci 80–90% kyseliny – 1× týdně, délka terapie dle nálezů	iritace až jizvení při potřísnění okolní zdravé pokožky, možno neutralizovat mýdlem nebo bikarbonátem (jedlá soda) možnost aplikace na sliznici i v těhotenství
Podophyllin (13) (účinná látka podophyllotoxin, 10–25% alkoholový roztok)	lékař aplikuje malé množství roztoku na postiženou oblast bez potřísnění okolní zdravé tkáně, po několika hodinách působení z povrchu nutné smýt	aplikuje se 1× týdně po dobu šesti týdnů	teratogenní, kontraindikován v graviditě (10)
Kryoterapie (kryalizace tekutým dusíkem)	aplikuje lékař vatovou štětičkou podle rozsahu postižení ambulantně nebo v celkové anestezii (11)	je možné opakovat vždy za 1–2 týdny podle potřeby	lehká bolest během vlastního výkonu nebo i po něm, mírný otok měkkých tkání, následně nekroza kondylomat důležitá je zkušenost lékaře (overtreatment i undertreatment)
Chirurgické odstranění nebo elektrokoagulace	excize kondylomat nebo jejich snesení ostrou lžičkou (často intrauretrální kondylomata) při rozsáhlejším postižení provádíme v celkové anestezii	opakujeme podle potřeby	vhodné pro pacienty s rozsáhlým nálezem (velkým počtem lézí), při diagnostických nejistotách (kde indikujeme histologické vyšetření), při nízké compliance pacienta

Laserová terapie karbon-dioxid laser Nd-YAG laser	provádí lékař, vhodné při méně rozsáhlém postižení, na léze při ústí uretry nebo v okolí rekta na plochy ošetřené laserem vhodná aplikace antibiotické masti provádí lékař, vhodné při rozsáhlejším nálezu i při cystoskopické léčbě uretrálních kondylomat	omezená hloubka působení a z toho vyplývající malé riziko poranění hlubších struktur hlubší působení a z toho vyplývající větší opatrnost, aby nedošlo k poranění hlouběji uložených struktur	
Interferony (INF alfa 2a a alfa 2b)	aplikuje lékař přímo do ložisek	v dávce 200 000–1 milionu IU 2–3 × týdně s celkovou délkou léčby od 3–8 týdnů (11)	vysoká cena léčby nežádoucí celkové účinky, bolest při aplikaci

RECIDIVA

- recidivují až ve 25 % do 3 měsíců po léčbě
- aplikace 5% imiquimod krému po chirurgické ablaci snižuje riziko recidivy za 3 a 6 měsíců (14)

PREVENCE

- pravidla bezpečného sexuálního chování
- očkování proti HPV (tabulka 4) – prevence rakoviny děložního čípku (první schválené vakcíny proti nádorovému onemocnění) a prevence rozvoje benigních akuminátních kondylomat (kvadrivalentní vakcína)
- srovnání obou dostupných očkovacích látek ukázalo, že Cervarix má déletrvající imunitní ochranu i větší potenciál v onkologickém ohledu
- očkování je zaměřeno na dívky před zahájením pohlavního života, ale není kontraindikováno a má svůj význam i u žen ve vyšším věku po zahájení sexuálního života (s některými typy HPV se nemusely setkat, imunitní odpověď po vakcíně je několikanásobně výraznější oproti imunitní odpovědi po přirozeném kontaktu s virem)
- očkovat lze chlapce i muže

Tabulka 4. Dostupné očkovací látky (upraveno podle 15)

Přípravek	Silgard (Gardasil)	Cervarix
Cílové onemocnění	prekancerózy děložního hrdla a karcinom děložního hrdla závažné prekancerózy vagíny a zevního genitálu condylomata accuminata	prekancerózy děložního hrdla a karcinom děložního hrdla
Intervaly očkování	0–2–6 měsíců – intramuskulární injekce (do ramene)	0–1–6 měsíců – intramuskulární injekce (do ramene)
Cílové HPV typy	HPV–6,11,16,18	HPV–16,18
Sérokonverze po dokončení očkovacího schématu	100 %	100 %
Cílová věková skupina	9–26 let	10–25 let
Ochrana proti jakýmkoliv CIN způsobeným HPV 16/18	94–100 %	95–100 %

DISPENZARIZACE

- po odstranění kondylomat kontroly á 4–6 měsíců
- ukončení sledování pokud je pacient rok bez klinických projevů onemocnění (5)

Literatura

- Matoušková M, Hanuš M. Infekce high risk HPV (vysokorizikovým lidským papilomavirem) u muže. Lokální aplikace 5-fluorouracilu u podofylinrezistentních typů. Urolog. Praxi, 2006; 6: 276–277.
- Oriel JD, Almeida JD. Demonstration of virus particles in human genital warts. Br J Vener Dis 1970; 37: 37.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004; 324: 17–27.
- Kolombo I. Infekce lidským papilomavirem (Human papillomavirus-HPV), www.euni.cz.

- Porš J, Kolombo I, Hanuš T, Poršová M. Sexuálně přenosné nemoci. In: Kolombo I, Hanuš T, Porš J, Poršová M, et al. Infekce močových cest pro praktické lékaře a specialisty. Galén 2007: 125–129.
- 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: 518–527.
- IARC Working Group. IARC Monographs on the Evaluation Of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papillomaviruses. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1995: 64.
- Berger RE, Lee JC. Sexually transmitted diseases: the classic diseases. In Campbell's Urology CD-Rom, Walsh PC, Retik AB,

Vaughan ED, Wein AJ, Volume 1, Section 4, Chapter 17, Copyright 2003, Elsevier Science (USA).

- Center for Disease Control and Prevention 2006. Sexually transmitted disease treatment guidelines. MMWR 2006: 51.
- Syrjanen KJ, Heinonen UM, Kauraniemi T. Cytologic evidence of the association of condylomatous lesions with dysplastic and neoplastic changes in the uterine cervix. Acta Cytol 1981; 25: 17.
- Mellinger BC. Human papillomavirus in the male: An overview. AUA Update Series 1994; Lesson 13, Volume XIII.
- Siegel JF, Mellinger BC. Human papillomavirus in the male patient. Urol Clin N Amer 1992; 19: 83–91.

13. Štáva Z. Kožní choroby vyvolané viry. In: Záruba F, et al. Dermatovenerologie. Praha, Karolinum 1992: 226–238.

14. Van Opphofen A, Sch öfer H, Henke U, Lenz T, Eul A. Randomisierte Vergleichsstudie zur anhaltenden Wirksamkeit von Imiquimod 5 % Creme versus konventionelle ablative Methoden bei anogenitalen Condylomata acuminata. In: 59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie; 2007; Abstrakt V.20.1. Berlin; 2007.

15. Sláma J. Očkování proti HPV. Klin Farmakol Farm 2008; 22(4): 153–155.

Článek přijat redakcí: 18. 1. 2015

Článek přijat k publikaci: 24. 1. 2015

*Autorka prohlašuje, že zpracování článku
nebylo podpořeno žádnou společností.*

MUDr. Martina Poršová

Urologické oddělení,
Oblastní nemocnice Mladá Boleslav
V. Klementa 147, 293 50 Mladá Boleslav
martinaporsch@seznam.cz
