

LIDSKÝ PAPILOMAVIRUS

MUDr. Martina Poršová¹, MUDr. Jaroslav Porš², MUDr. Ivan Kolombo³, MUDr. Marcel Nesvadba⁴,
MUDr. Richard Pabišta¹, MUDr. Petra Antonová⁵

¹Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav

²Urologická ambulance, Městská nemocnice Turnov

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

⁴Ordinace praktického lékaře, Turnov

⁵Oddělení patologické anatomie, Městská nemocnice Turnov

Infekci lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV) řadíme mezi sexuálně přenosné infekce (STD).

Lidský papilomavirus je zodpovědný za vznik řady epitelálních lézí, a to především v anogenitální oblasti. Nejznámější jsou condylomata accuminata. Některé typy HPV mohou způsobit vznik dysplastických slizničních změn a následných malignit urogenitálního traktu (karcinom děložního čípku, anální karcinom, karcinom penisu, uretry a vulvy). Diagnostika viditelných lézí je snadná již podle jejich makroskopického vzhledu. Subklinické léze si můžeme ozřejmit pomocí testu s kyselinou octovou. Nejspolehlivější diagnostickou metodou je metoda PCR (polymerázová řetězová reakce). Bauer a kolektiv vyšetřovali touto metodou studentky vysokých škol a infekci HPV viry prokázali u 46 % z nich. U pacientů léčíme pouze viditelné léze, subklinické stavy neléčíme a ani se nesnažíme o eradikaci virů ze tkání. Na makroskopické léze můžeme aplikovat léky s cytotoxickým nebo antivirovým účinkem, lze je odstranit pomocí laserové terapie, kryoterapie anebo je chirurgicky excidovat či snést ostrou lžičkou. Prevencí proti získání HPV infekce je očkování.

Klíčová slova: lidský papilomavirus, condylomata accuminata, PCR, podofylin, kyselina trichloroctová, 5-fluorouracil, interferony, kryoterapie, laser terapie, chirurgická excize, očkování.

Med. Pro Praxi 2008; 5(5): 218–223

Úvod

Infekce HPV je v současnosti považována za nejčastější pohlavně přenosné onemocnění (12). Pod pojmem pohlavně přenosné infekce (sexually transmitted diseases – STD, sexually transmitted infections – STI) se skrývá skupina nemocí, které se buď přenášejí výhradně pohlavním stykem, nebo je pohlavní styk či jiné sexuální praktiky jednou z možných cest jejich přenosu. Mezi STD řadíme chlamydiové a mykoplazmatické infekce, kapavku, syfilis, ulcer molle, granuloma inguinale, infekce způsobené viry (lidský papilomavirus, herpes simplex virus, molluscum contagiosum, hepatitidy), infekce způsobené prvky a členovci (trichomoniasis, gardnerella vaginalis, scabies, pediculosis pubis) a AIDS.

Lidský papilomavirus patří mezi DNA viry (7).

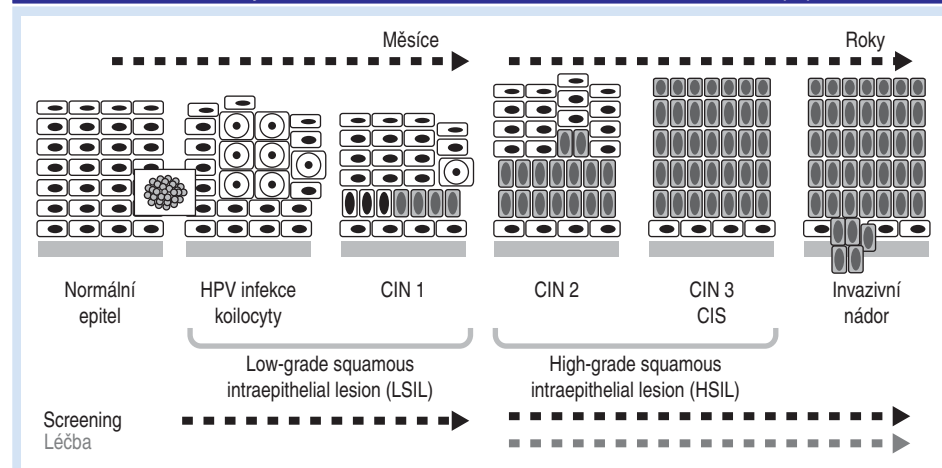
Jedná se o běžný virus, který postihuje jak muže, tak i ženy (12). Existuje více než 120 genotypů HPV, které mohou působit na různé oblasti těla (12). Asi 30 typů HPV postihuje oblast urogenitálního traktu (děložní hrdlo, vaginu, vulvu, perineum, anus, penis) a jsou známy jako genitální lidské papilomaviry. Orientačně je dělíme na neonkogenní (LR-low risk) – asi 12 genotypů a onkogenní (HR-high risk) typy – zbylých 18 genotypů. Podle odhadů WHO bylo v roce 2001 celosvětově infikováno genitálními typy HPV přibližně 630 milionů lidí (9–13 %).

Infekce málo rizikovými typy (především HPV-6 a 11) může vést ke vzniku různých epitelálních lézí v anogenitální oblasti. Tyto léze se nazývají *condylo-*

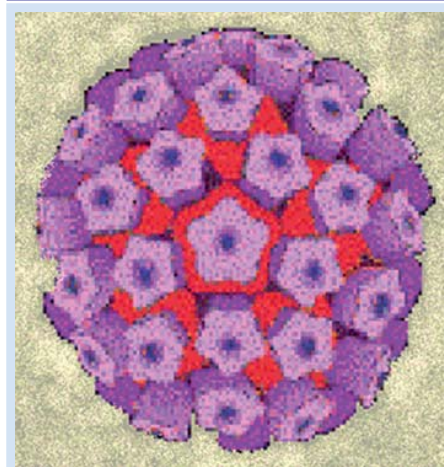
mata accuminata (nebo také venerické bradavičky) (12). Kondylomata popsal poprvé na začátku prvního století antický lékař Celsus (1).

Typy 16, 18, 31, 33 a 35 (vysoce rizikové, onkogenní typy) mají silný vztah k cervikální dysplazii a rakovině děložního čípku (10). Abnormální změny buněk sliznice děložního hrdla mohou spontánně zmizet, když se organizmus viru zbaví. Zjistíme je při histologickém vyšetření odebraného stěru. K problémům dochází, když u některých žen infekce HPV přetrvává. Tyto změny v buňkách děložního

Obrázek 1. Schéma rozvoje karcinomu děložního hrdla v souvislosti s HPV infekcí (12)



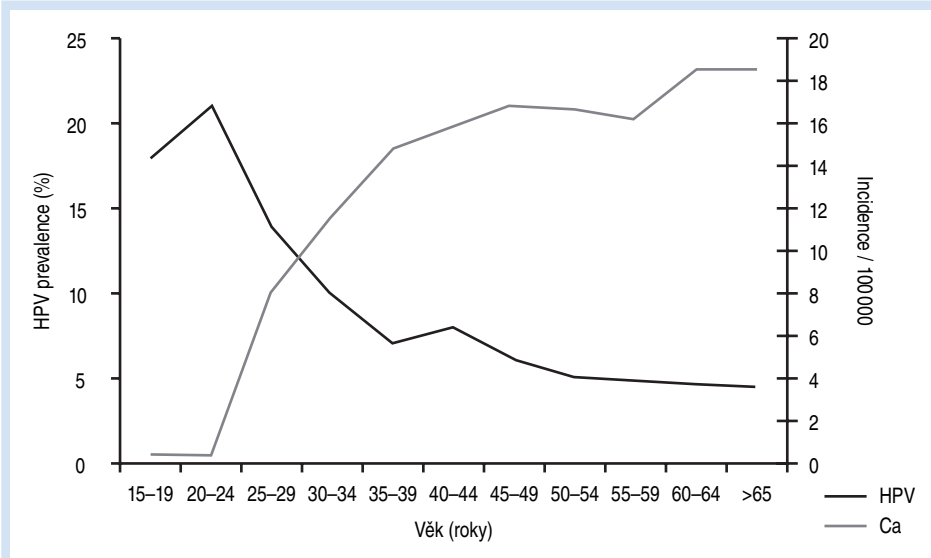
Obrázek 2. Schéma struktury HPV (12)



Tabulka 1. Typy kondylomat a jejich působení (8)

HPV-6, 11	způsobují <i>condylomata accuminata</i>
HPV-16, 18, 31, 33, 35	mají vztah k cervikální dysplazii a rakovině děložního čípku

Graf 1. Prevalence HPV infekce ve vztahu k incidenci karcinomu děložního hrdla (12)



ho čípku mohou vést časem ke vzniku karcinomu děložního čípku, pokud nejsou při screeningovém vyšetření včas odhaleny a odstraněny.

HPV-16 byl prokázán v 60–80% případů Bowenovy choroby penisu (4). Je diskutován vztah určitých typů HPV k dlaždicobuněčnému karcinomu penisu a uretry, ke karcinomu vulvy a anu nebo karcinomu laryngu (12).

Dělení na onkogenní (high-risk) a neonkogenní typy není zcela jednoznačné – k malignitám urogenitálního a respiračního traktu mohou mít někdy vztah i typy HPV 6 a 11 (8).

K přenosu HPV infekce dochází pohlavním stykem (orální, vaginální, anální styk) nebo při těsném kontaktu (skin-to-skin) s infikovaným partnerem. Přenos bez pohlavního styku je sice také možný, ale velmi vzácný. HPV je vysoce nakažlivý, stačí se tedy setkat s tímto virem jen jednou. Většina lidí se infikuje brzy po zahájení sexuálního života (18–25 let). V tomto období života je prevalence HPV infekce 14–40% (12). Dvě třetiny lidí, kteří mají pohlavní styk s infikovaným partnerem, se podle údajů WHO nakazí HPV během tří měsíců.

Obrázek 5. Makroskopický vzhled kondylomat – exofytické léze na kůži praeputia. Při jejich výskytu bychom neměli zapomínat na možnost, že nemocný může být současně infikován také bakteriálními původci STD



Naštěstí většina případů infekce HPV probíhá asymptomaticky a organismus se do 24 měsíců pomocí svých imunitních mechanismů (především celulární-buněčné imunity) viru zbaví. Tento proces označujeme termínem spontánní clearance (12).

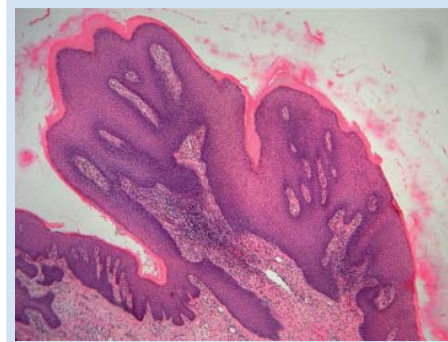
Infekce lidským papilomavirem začíná drobným traumatem sliznice, které dovoluje virové částici proniknout do hloubky epitelu a infikovat bazální buňky. Přenos viru pohlavním stykem byl popsán až v roce 1954 Berrettem a jeho spolupracovníky (2).

Může dojít i k infikování novorozence při jeho průchodu porodním kanálem. Ačkoliv je to málo častá situace, mohou se u dítěte vytvořit kondylomata v hrdle (tzv. respirační papilomatóza). Jedná se o život ohrožující situaci, která vyžaduje opakované laserové odstraňování lézí, aby se zabránilo obstrukci dýchacích cest. Někdy mohou kondylomata u ženy v průběhu gravidity zbytnět a podle lokalizace mohou buď znesnadňovat ženě močení

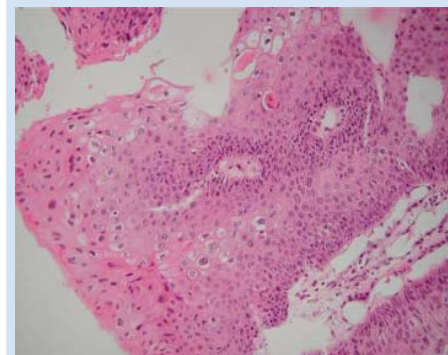
Obrázek 6. Nález zcela drobných HPV afekcí v oblasti penisu, který může být přehlédnut při zběžném pohledu u 45letého nemocného



Obrázek 3. Condyloma accuminatum (histologický nález)



Obrázek 4. Afekce je histologicky charakterizována akantózou a papilomatózou epidermis, s hyperkeratózou a eventuálně parakeratózou. Příznačná bývá přítomnost tzv. koilocytů – dlaždicových buněk, často binukleárních, s jadernými atypii a perinukleárním halo



nebo i představovat porodní překážku, jestliže postihují stěnu pochvy.

Incubační doba pro vznik kondylomat je od 3 týdnů do 8 měsíců (5).

Diagnostika

Condylomata accuminata postihují kůži či sliznici zevního genitálu, perinea a anogenitální oblasti. U žen se mohou vyskytovat v oblasti vulvy a cervixu, uvnitř pochvy a v jejím okolí.

U mužů postihují kondylomata skrotum a penis. U obou pohlaví je pak najdeme také v okolí konečníku. Diagnózu kondylomat stanovíme snadno, a to již na základě makroskopického vzhledu a lokaliza-

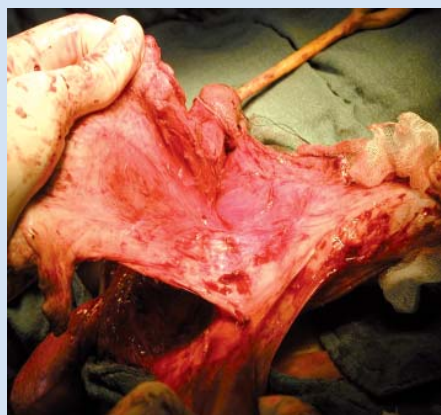
Obrázek 7. Vlastní afekce u stejného nemocného při detailním pohledu jsou již zřetelně patrné



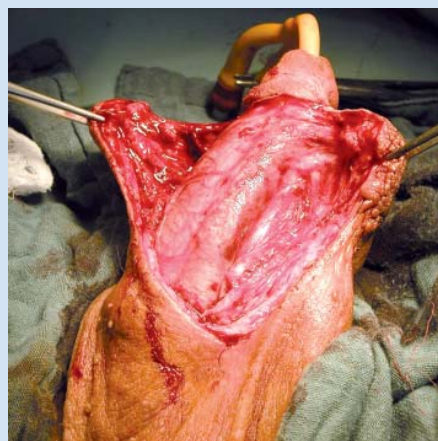
Obrázek 8. Obraz chronického lymfedému penisu u dříve neukázněného mladého, 28letého nemocného, který byl v minulosti intermitentně léčen pro bakteriální (*Chlamydia trachomatis*) a virové (HPV – kondylomata) afekce a recidivující balanopostitidy s atakami recidiv erysipelu v oblasti zevního genitálu



Obrázek 11. Dokončení operačního výkonu pro chronický lymfedém penisu u stejného nemocného, kdy byla resekována podkožní lymfedémem a fibrózou postižená tkáň



Obrázek 9. Velký rozsah lymfedému již bránil vaginální penetraci a sexuálnímu životu a pro selhání konzervativní léčby bylo nutné operační řešení



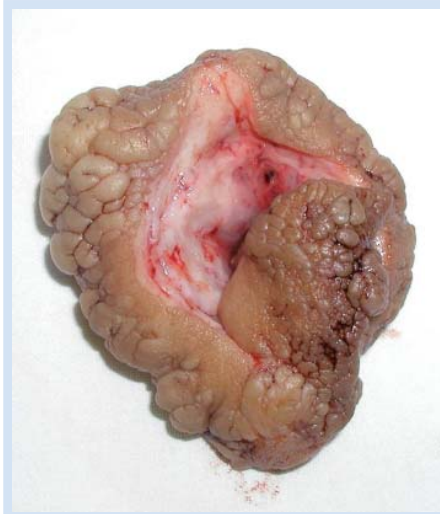
Obrázek 12. Resekována také značná část již ireverzibilně postižená kůže penisu



Obrázek 10. Postupná preparace lymfedém postižených tkání od spongiózního a kavernózních těles u stejného nemocného



Obrázek 13. Resekována také značná část již ireverzibilně postižená kůže penisu



ce ložisek. V místech se zvýšenou vlhkostí, jako je uretra či kůže praeputia se nejčastěji vyskytují exofytické léze, v místech sušších jako je kůže penisu najdeme častěji plošné papulární léze (6).

V močové trubici se kondylomata vyskytují málo často, obvykle je najdeme v prvních 3 cm od zevního meatu uretry. Mohou způsobovat změny proudu moči, dysurie nebo krvácení z uretry. Pokud najdeme kondylomata při zavádění cystoskopu, měli bychom

od výkonu ustoupit, neboť hrozí iatrogenní zanesení HPV infekce do močového měchýře (7).

Subklinické slizniční léze nelze pozorovat pouhým okem a k jejich diagnostice je třeba použít speciální diagnostické testy jako je např. test s 3–5% kyselinou octovou. Kyselinu aplikujeme na 10–15 minut na oblast genitálu, postižené oblasti se zvýrazní jako bělavé oksky. Tento test je však nespecifický a výsledky mohou být často jak falešně negativní, tak i falešně pozitivní.

Tabulka 2. Přehled lokálních způsobů léčby HPV (8)

Lék	Dávka a způsob aplikace	Délka terapie	Komplikace
Podofylin – účinná látka podofylotoxin (11) (preparát Wartec crm – 15% podofylotoxin k domácímu ošetřování)	10–25% alkoholový roztok aplikujeme na postižené oblasti bez potřísnění okolní zdravé tkáně, po několika hodinách působení z povrchu smyjeme	aplikujeme 1x týdně po dobu šesti týdnů	teratogenní látka, kontraindikován v graviditě (10)
Alkoholový roztok trichloroctové kyseliny	50% alkoholový roztok, méně často 80–90% roztok (9)	3x týdně po dobu 4 týdnů	
Cytostatický krém 5-fluorouracilu (5-FU) (preparát Verrumal crm)	krém aplikujeme na postižené oblasti bez potřísnění okolní zdravé kůže, po třech hodinách působení je nutné krém smýt (6) intrauretrální aplikace pomocí speciálního aplikátoru	1x 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
Interferony	INF alfa 2a a alfa 2b se aplikují přímo do ložisek	v dávce 200 000- 1 milionu IU 2–3x týdně s celkovou délkou léčby od 3–8 týdnů (6)	vysoká cena léčby, nežádoucí celkové účinky, nesnižuje riziko recidivy
5% Imiquimod (preparát Aldara crm)	stimuluje buněčnou imunitu, zvyšuje tvorbu interleukinů, cytokinů, mikrofágů, a tak omezuje další množení viru a dochází k odstranění již napadených buněk		

Obrázek 14. Rekonstrukční fáze výkonu, ke které byla využita kvalitní část kožního krytu zbavená podkoží



Obrázek 15. Připojení kompresivní obvaz penisu a antiedematózní závěs skróta dle Oosterlinga směrem k levému podbřišku



Obrázek 16. Nález několika různě velkých HPV afekcí v oblasti penisu. V oblasti předkožky se jedná o drobnější léze a u kořene penisu je větší afekce, která přiměla 35letého nemocného vyhledat urologa



(cervikální dysplazie). U těchto buněk by časem mohlo dojít k nádorovému zvrhnutí. Onkologická cytologie slouží jako základní nástroj k diagnostice prekancerózních změn děložního hrdla i vlastního karcinomu.

Tabulka 3. Možnosti odstranění kondylomat prováděné lékařem (8)

Název metody	Způsob provedení	Poznámky
Laserová terapie	karbon-dioxid laser při méně rozsáhlém postižení, na plochy ošetřené laserem doporučujeme po výkonu aplikovat antibiotickou mast	omezená hloubka působení a z toho vyplývající malé riziko poranění hlubších struktur
	Nd-YAG laser při rozsáhlejšímu působení	hlubší působení a z toho vyplývající větší opatrnost, aby nedošlo k poranění hlouběji uložených struktur, může se využít i při cystoskopické léčbě uretrálních kondylomat
Kryoterapie	kryoterapie s tekutým dusíkem – aplikujeme dle rozsahu postižení ambulantně nebo v celkové anestezii (6)	během vlastního výkonu nebo i po něm mohou pacienti pociťovat lehkou bolestivost, může dojít k mírnému otoku měkkých tkání
Chirurgické odstranění Odstranění pomocí elektrokauteru	excize kondylomat nebo jejich snesení ostrou lžičkou (často intrauretrální kondylomata) při rozsáhlejšímu postižení provádíme v celkové anestezii	snadná dostupnost, často využívané metody v našich podmínkách

Tabulka 4. Dostupné očkovací látky (12)

Přípravek	Silgard (Gardasil®)	Cervarix™
Cílové onemocnění	prekancerózní změny hrdla a zevního genitálu, karcinom děložního hrdla, kondylomata	prekancerózní změny hrdla a zevního genitálu, 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
Tvorba protilátek	100 %	100 %
Cílová věková skupina	9–26 let	10–25 let

Vlastním potvrzením diagnózy je průkaz typických histologických a cytologických změn při vyšetření vzorku tkáně získané při biopsii ze suspektního ložiska (7) (obrázky 3 a 4). Nejspolehlivějším způsobem, jak detekovat HPV infekci ve tkáni, jsou molekulárně-biologické metody, především metoda PCR (7).

Ženy s kondylomaty by měly být vyšetřeny gynekologem, aby byla vyloučena HPV infekce cervixu. Provádí se cytologické vyšetření, při kterém se odebírá stěr buněk z děložního čípku, buňky se nanesou na sklíčko a obarví se barvením dle Papanicolaou a následně se v mikroskopu hledají abnormální buňky

Terapie

Léčba HPV je zaměřena na odstranění makroskopicky patrných lézí. Nemá smysl léčit subklinické slizniční léze nebo se pokoušet eradikovat HPV infekci ze tkání (3).

V řadě studií bylo prokázáno, že kondylomata spontánně zanikají ve 20–30 % případů. Nelze však předem určit, které léze porostou a které zaniknou.

Vlastní léčbu můžeme rozdělit na léčbu lokálně aplikovanou samotným pacientem a na způsoby léčby, které provádí lékař.

Lokální aplikace léků s cytotoxickým a antivirovým účinkem: tabulka 2.

Postupy prováděné lékařem: tabulka 3.

Pokud se při gynekologickém vyšetření prokáže nález cervikální dysplázie, je možné lézi odstranit kryoterapií, chirurgickou excizí nebo LEEP metodou (loop electrosurgical excision procedure).

Dispenzarizace a recidiva HPV infekce

Po léčbě zveme pacienta na pravidelné kontroly každých 4–6 měsíců až do doby, kdy je pacient alespoň rok bez klinických známek onemocnění. Doporučujeme užívání prezervativu při sexuálních aktivitách. Recidivy kondylomat po léčbě jsou vel-

mi časté, obvykle až 25 % do 3 měsíců od léčby. Většina recidiv je reaktivace subklinické HPV infekce než reinfekce od partnera.

Pomocí léčby sice odstraníme makroskopické léze, ale virus v těle dále přetrvává, a proto dochází k častým recidivám.

Prevence

Papilomavirová infekce se přenáší pohlavním stykem. Nejspolehlivější prevencí je vyhnout se přímému kontaktu s virem. Částečnou ochranu představuje používání kondomu. Protože však kondomy nezakrývají celou genitální oblast, nemohou infekci zcela zabránit.

Nejspolehlivější metodou ochrany proti HPV infekci je očkování. Vakcíny obsahují pouze obaly virů, neobsahují virovou genetickou informaci nezbytnou pro rozvoj infekce a nemohou tedy vyvolat vlastní

onemocnění. Aktuálně používané vakcíny působí na hlavní rakovinotvorné typy HPV-16 a HPV-18, které jsou příčinou asi 70 % případů karcinomu děložního hrdla (12). Každá očkováná žena má výrazně nižší riziko vzniku karcinomu děložního hrdla, přesto se u ní může toto onemocnění objevit, protože používané vakcíny nechrání proti všem typům HPV. Z tohoto důvodu by ženy po očkování měly dále docházet na pravidelné gynekologické kontroly. Používané vakcíny jsou velmi bezpečné a rizika jejich podání jsou minimální. Očkování má jen velmi málo nežádoucích účinků (zarudnutí a bolestivost místa vpichu, horečka) a jde obvykle o projevy žádoucí reakce imunitního systému na podanou látku. Nejlepších výsledků je dosaženo u dívek, které se dosud s HPV infekcí nesetkaly (tzn. před zahájením pohlavního života). Z vakcíny však mohou profitovat i starší ženy. I ve vyšším věku se žena nemusela stále ještě setkat

s těmi nejrizikovějšími typy a navíc se u ní může infekce opakovat. Očkovací látka Silgard obsahuje čtyři HPV typy a chrání nejen proti karcinomu děložního čípku a vzniku prekancerózních změn, ale i proti tvorbě kondylomat (12).

Očkovat je možné nejen ženy, ale i chlapce a muže. Protože je však infekce lidským papilomavirem dávána do souvislosti se závažnými onemocněními (jako je karcinom děložního čípku) právě u žen, je hlavní důkaz kladen na očkování žen.

Důležitou prevencí pro ženu je absolvování pravidelných gynekologických prohlídek s možností včasného zjištění přednádorových změn na děložním čípku (kolposkopie, cytologie).

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. Barrett TJ, Silbar JD, McGinley JP. Genital warts – a venereal disease. *JAMA* 1954; 154: 333–334.
3. 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).
4. Ikenberg H, Gissman L, Gross G, et al. Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and Bowenoid papulosis. *Int J Cancer* 1983; 32: 563–569.
5. 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.
6. Mellinger BC. Human papillomavirus in the male: An overview. *AUA Update Series* 1994; Lesson 13, Volume XIII.
7. Oriel JD, Almeida JD. Demonstration of virus particles in human genital warts. *Br J Vener Dis* 1970; 37: 37.
8. 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.
9. Siegel JF, Mellinger BC. Human papillomavirus in the male patient. *Urol Clin N Amer* 1992; 19: 83–91.
10. Syrjänen 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.
11. Štáva Z. Kožní choroby vyvolané viry. In: Záruba F, et al. *Dermatovenerologie Praha: Karolinum* 1992; 226–238.
12. www.onkogyn.cz – HPV infekce – informace pro lékaře.