

Genitální akuminátní kondylomata

MUDr. Radek Litvik

Kožní oddělení Fakultní nemocnice v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií Ostravské univerzity

Akuminátní kondylomata jsou benigní anogenitální bradavice, jejichž původcem jsou lidské papilomaviry, u více než 90 % případů působí akuminátní kondylomata genotyp 6 a 11. Pacienti s viditelnými projevy akuminátních kondylomat mohou být současně postiženi HPV typy 16 a 18, které častěji působí subklinické projevy asociované s anogenitálními karcinomy. Akuminátní kondylomata jsou běžně léčena invazivními metodami (kryoterapie, elektrochirurgie, laserová ablace, chirurgická excize, trichloroctová kyselina, podofylotoxin nebo imiquimod) cílenými na likvidaci viditelných projevů akuminátních kondylomat, nikoli na základní virovou příčinu onemocnění.

Klíčová slova: akuminátní kondylomata, HPV, imiquimod.

External genital warts

Condylomata acuminata are benign anogenital warts caused by human papillomavirus (HPV), genotypes 6 and 11 being found in > 90 % of cases. Patients with visible warts may be infected simultaneously with oncogenic high-risk HPVs such as types 16 and 18, with mostly give rise to subclinical lesions associated with anogenital cancer. Common treatments are destructive procedures (e. g. cryotherapy, electrosurgery, laser ablation, surgical excision, trichloroacetic acid, podophyllotoxin or imiquimod), and aim to destroy visible lesions rather than their underlying viral cause.

Key words: external genital warts, HPV, imiquimod.

Dermatol. praxi 2009; 3(1): 37–39

Popis případu

Pacient, svobodný a bezdětný 22letý muž, byl vyšetřen na kožní ambulanci pro akuminátní kondylomata na penisu.

V osobní anamnéze bylo možno vysledovat operaci slepého střeva v 7 letech věku pacienta. Pacient byl zcela zdravý, neužíval žádné léky a s žádnou chorobou se nikde neléčil. Z hlediska farmakologické anamnézy neužíval žádné celkové ani lokální léky, profesí byl barman. Jednalo se o promiskuitního homosexuálního pacienta, podle venerologické anamnézy se ve 20 letech léčil pro gonoreickou uretritidu, jiné pohlavní nemoci neudával. Ze sexuálních praktik preferoval aktivní anální styky a oro-genitální praktiky, většinou bez kondomu.

Potíže se objevily před třemi měsíci na vnitřním listu předkožky těla penisu, kde se nacházely shluky hřebínkovitých papulí na stopce růžové barvy, které splývaly do větších trsovitých ložisek. Na jejich povrchu po maceraci vznikl zápachající detritus. Kůže a sliznice dutiny ústní a genito-anální oblasti nebyla postižena. Vzhledem k typickému klinickému nálezu byla stanovena diagnóza akuminátních kondylomat.

Klinická diagnóza byla potvrzena histologickým vyšetřením exkochleovaného projevu, typizací byla prokázána ve vzorcích kůže DNA HPV typu 6. Pacientovi byla provedeno serologické vyšetření na syfilis a HIV, opakovaně po třech měsících, s negativním nálezem. Dále

jsme provedli komplexní venerologické vyšetření ze stěrů z uretry, análního kanálu a krku nebylo prokázáno žádné STI agens (negativní *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*).

Pacient byl edukován o povaze a léčbě onemocnění, byla nasazena léčba lokálním imiqui-

modem v režimu 3x týdně po dobu maximálně 16 týdnů. Již po deseti týdnech terapie došlo ke kompletnímu zhojení sliznice předkožky a terapie byla ukončena. Léčbu pacient snášel velmi dobře, z nežádoucích účinků se vyskytlo pouze přechodné pálení sliznice předkožky v prvním týdnu léčby. Pacient byl dispenzarizován

Obrázek 1. Před terapií



Obrázek 3. Stav 10. týden po terapii lokálním imiquimodem



Obrázek 2. Před terapií



Obrázek 4. Stav 10. týden po terapii lokálním imiquimodem



na našem pracovišti, jeden rok od úspěšného vyléčení je bez projevů onemocnění.

Diskuze

Kondylomata akuminata jsou všeobecně benigní pseudotumorózní léze lokalizované na genitálu v místě vlhké zapádky. Vznik a rozvoj onemocnění podporuje macerace, výtok a nedostatečná hygiena. Typicky růžové papulky se rychle zvětšují v měkké, květákovité nebo hřebínkovité útvary, často stopkaté s šedobílým zmacerovaným, zapáchajícím detritem na povrchu. Jedná se o infekci lidskými papilomaviry (HPV, human papillomavirus), které jsou nejčastějšími sexuálně přenosnými infekcemi virového původu (STI, sexually transmitted infection). Anogenitální trakt může být infikován více než 20 typy HPV: typy 6 a 11 jsou nejčastějšími vyvolavateli infekce. Podle onkogenního potenciálu jsou rozlišovány tři základní typy HPV.

- I. skupina HPV působící benigní léze s nízkým onkogenním potenciálem (HPV 6, 11, 42, 43, 44),
- II. skupina HPV se středně velkým onkogenním potenciálem (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51–53, 55, 56, 58, 69) a poslední
- III. skupinu tvoří vysoce onkogenní papilomaviry (HPV 16, 18).

Genitální HPV infekce se vyskytují nezávisle na pohlaví u všech ras a ve všech socio – ekonomických skupinách. Celosvětová odhadovaná prevalence HPV infekcí je dle Světové zdravotnické organizace (WHO) 9–13 % tj. cca 630 milionů lidí. Odhadovaná globální prevalence je 1 % u sexuálně aktivní populace (1, 2).

Akuminátní kondylomata se přenášejí sexuálním kontaktem (skin to skin kontakt) s infikovaným partnerem: genito-genitální styky, oro-genitální styky a genito-anální styky. Mikrotraumatizace epitelálního povrchu při sexuálním styku usnadní průnik HPV k bazální vrstvě kůže a sliznice. Mezi rizikové faktory HPV infekce anogenitálního traktu patří především rizikové sexuální chování postižených jedinců. Významným rizikovým faktorem je HPV infekce u sexuálního partnera. Časný nástup sexarché, promiskuita partnerů, množství sexuálních partnerů a frekvence sexuálních styků, nulliparita, nechráněné sexuální styky a infekce s jinou STI (epidemiologická synergie) patří do skupiny faktorů rizikového sexuálního chování. Nízký ekonomicko-sociální statut a kouření jsou dalšími rizikovými faktory anogenitální HPV infekce. Nezanedbatelným rizikovým faktorem je rovněž imunosuprese postiženého jedince jakékoli etiologie.

Inkubační doba je několik týdnů, měsíců až let. Asi jen 1 % anogenitálních HPV infekcí je klinicky manifestních a dle klinického nálezu pak rozlišujeme čtyři základní typy akuminátních kondylomat:

- I. malé, drobné papulky 1–2 mm,
- II. květákovité, akuminátní léze,
- III. keratotické projevy a
- IV. ploché papuly a plaky nejčastěji lokalizované na cervixu.

Léze jsou barvy kůže, růžové, červené nebo nahnědlé barvy. Mohou být solitární nebo mnohočetné. Predilekce u mužů: frenulum, sulcus coronarius a glans penis (10%), prepucium (8%), kůže penisu (51 %), skrotum (1 %) a uretrální ústí (10%). Predilekce u žen: vulva (66%), vagina (37 %), cervix (8%). U obou pohlaví bývá postižena perineální, perianální a anální oblast (23–34 %, častější postižení u osob s receptivním análním stykem), uretrální meatus, uretra, močový měchýř, orofarynx. Obvykle jsou projevy asymptomatické a nositeli čini obtíže kosmeticky nepřijatelný vzhled projevů (6).

Akuminátní kondylomata je nutno odlišit od sebaceózních genitálních žlázek, pearly penile papulí, vestibulárních papulí, maligního melanomu v genitoanální lokalizaci, spinocelulárního karcinomu, vulgární veruky, seboroické keratózy, pigmentových névů, angiokeratomu, lichen planus, lichen nitidus, molluscum contagiosum, condylomata lata, folikulitidy a nodulárních projevů svrabu.

Akuminátní kondylomata jsou diagnostikovány především z klinického nálezu, v případě potřeby je možno provést biopsii. Detekce virové HPV – DNA metodou hybridizace in situ lze provádět ve stěrech z projevů či v biotických vzorcích a typizovat HPV infekci dle onkogenního potenciálu, jak bylo uvedeno výše.

V současnosti neexistuje léčebná modalita, která by byla 100% kurativní a bez rizika rekurence onemocnění. Všechny terapeutické metody jsou spojeny s lokálními nežádoucími reakcemi v místě aplikace, které se projevují svěděním, zarudnutím, otokem, erozemi a bolestivostí. Hlavním požadavkem na terapii akuminátních kondylomat je kompletní vyléčení s minimálními rekurencemi onemocnění. Současná léčba akuminátních kondylomat se zaměřuje na likvidaci viditelných lézí, nikoliv na základní virovou příčinu. Proto je popsána paleta nejrůznějších léčebných modalit, které jsou ale spojeny s vysokými procenty rekurencí onemocnění. U většiny případů prvního výskytu akuminátních kondylomat se iniciálně doporučuje domácí léčba,

kteou si sám pacient doma aplikuje. Pacienti upřednostňují léčbu, kterou si sami aplikují, neboť je pro pacienty pohodlnější než léčba ablativní či cytotoxická. Imiquimod a podofylotoxin jsou jedinou variantou léčby aplikovanou samotným pacientem, která je doporučována jako léčba první linie. Metaanalýzy dostupných údajů z klinických studií prokázaly, že imiquimod poskytuje pacientům vyšší procento kompletního vyléčení (imiquimod: ženy 75,5 % a neobřezaní muži 61,8 % vs. podofylotoxin: ženy 50 %, neobřezaní muži 70–90 %), nižší riziko rekurencí (9–14 % imiquimod vs. 10–60 % podofylotoxin) než podofylotoxin a léčba imiquimodem je ekonomicky výhodná než terapie podofylotoxinem. Proto je imiquimod lékem první linie v **domácí terapii akuminátních kondylomat** (3, 4).

Dermatochirurgické metody bývají na většině pracovištích metodou první volby. Je velmi obtížné poskytnout návod, kterou z metod zvolit. Volba chirurgické techniky závisí na lokalizaci akuminátních kondylomat, na tradici pracoviště a na zkušenosti ošetřujícího personálu. Většina pacientů s akuminátními kondylomaty je léčena exkochleací, shave excisí či scissors excisí. Rutinně je využívána technika **elektrokoagulace** akuminátních kondylomat pracující na principu fyzikální destrukce projevů onemocnění. **Laserová ablace** (CO₂ laser a erbiový laser) je určena k vaporizaci projevů akuminátních kondylomat a může být využita k léčbě na anatomicky méně přístupných místech, jako je např. ústí uretry či anální kanál (4, 5).

V terapii **intravaginálních akuminátních kondylomat** je doporučována kryoterapie a aplikace trichloroctové kyseliny (TCA). Podofylin je možno aplikovat maximálně 1x týdně na plochu vaginy menší než 2 cm². Pro rekurentní či rezistentní projevy je vyhrazen 5-fluorouracil v dávkování 1–3x týdně s ochranou vaginální sliznice měkkou zinkovou pastou či zinkovým olejem.

Před zahájením terapie **akuminátních kondylomat na cervixu** je doporučeno kolposkopické vyšetření včetně biopsie léze. Pokud není přítomna cervikální intraepiteliální neoplázie (CIN), pak je lékem volby kryoterapie či TCA. Pokud je přítomna CIN, pak nutná konzultace s gynekologickým pracovištěm (4).

Pro **akuminátní kondylomata v uretrálním ústí** je doporučována pečlivá aplikace standardní terapie, při rekurentních a rezistentních projevech 5-fluorouracil.

Lékem volby **intraanálních akuminátních kondylomat** je kryoterapie, TCA, elektrochirurgie a laser ablace.

V **graviditě** nepoužívat v léčbě podofylo-toxin, podofylin, 5-fluorouracil pro jejich terato-genní účinky. Léčba imiquimodem není v těho-tenství rovněž doporučena, ale teratogenní vliv imiquimodu nebyl v klinických studiích proká-zán. Cílem terapie je zmenšit množství lézí a tím redukovat neonatální expozici viru HPV (6).

Závěr

Léčba imiquimodem je zcela novou a účin-nou modalitou v léčbě akuminátních kondylo-mat vykazující nejmenší riziko rekurence one-mocnění po léčbě. Jedná se o derivát imidazo-chinolinu, který je spolu s resiquimodem řazen do nové skupiny modifikátorů imunitní reakce. Vykazuje významné antivirotické a antitumo-rózní účinky. Tyto účinky imiquimodu nejsou přímé, ale jsou dány stimulací imunitního sys-tému kůže. Mechanismus účinku imiquimodu: imiquimod se váže na toll like receptory (TLR), a to na sedmý podtyp tohoto receptoru (TLR-7) na imunitních buňkách kůže. Po vazbě imiqui-modu na TLR-7 dochází k aktivaci tohoto recep-toru s následnou indukci transkripčního faktoru NF- κ B a následnou produkcí prozánětlivých cytokinů (IFN- α , IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12), které jsou zodpovědny za komplexní an-tivirový a antitumorózní účinek. Imiquimod je dostupný v 5% krému (Aldara™) pro léčbu akuminátních kondylomat. Preparát není určen k léčbě uretrálních či cervikálních akuminátních kondylomat. V případě léčby perigenitálních akuminátních kondylomat nebyl prokázán vliv imiquimodu na reprodukční schopnosti je-

dince, přesto léčba akuminátních kondylomat imiquimodem není v těhotenství doporučena. Krém je aplikován na projevy akuminátních kondylomat 3x týdně (pondělí – středa – pátek) na 6–10 hodin s následným omytím vodou a mýdlem. Maximální doba terapie 5% imi-quimodem je 16 týdnů. Více než 2/3 pacientů vykazují vymizení akuminátních kondylomat okolo 10týdne terapie imiquimodem. 77 % žen s akuminátními kondylomaty vykázalo po léčbě imiquimodem kompletní vymizení projevů, u neobřezaných mužů s akuminátními kondy-lomaty léčenými imiquimodem bylo procento kompletního vymizení 62 %. Pacienti léčení imiquimodem vykazují nejnižší riziko rekurence akuminátních kondylomat: 8,8–13 %. Nežádoucí účinky představují především lokální účinky v místě aplikace – svědění, pálení a bolestivost kůže. Tyto nežádoucí účinky jsou přechodného charakteru (7, 8, 9).

Aby byla léčba akuminátních kondylomat úspěšná, nestačí zvolit léčebnou modalitu s nej-lepšími výsledky vyléčení a minimálním rizikem rekurence, je nutno také vždy vyšetřit a event. léčit všechny sexuální partnery nemocného s aku-minátními kondylomaty. Používání kondomu přispívá k prevenci infekce akuminátními kondy-lomaty u nových sexuálních partnerů nemocných s akuminátními kondylomaty. Nezbytná je rovněž osvěta o původu, charakteru a možnostech tera-pie akuminátních kondylomat a zdůraznění zásad bezpečného sexu individuálním pohovorem. Rutinní součástí pohovoru by měla být nabídka HIV testu a event. psychosexuální rozhovor (10).

Literatura

1. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997; 102(5A): S3–8.
2. Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, et al. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physi-cians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Trans Inf.* 2000; 76: 162–168.
3. Beutner KR, Ferenczy A. Therapeutic approaches to geni-tal warts. *Am J Med* 1997; 102(5A): 28–37.
4. Krebs HB, Helmkamp BF. Treatment failure of genital con-dylomata acuminata in women: role of the male sexual part-ner. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: 337–339.
5. Ferenczy A. Laser therapy of genital condylomata acumi-nata. *Obstet Gynecol.* 1984; 63: 703–707.
6. Sykes NL. Condyloma acuminatum. *Int J Dermatol.* 1995; 34: 297–302.
7. Gollnick H, Barasso R, et al. Safety and efficacy of imiqui-mod 5% cream in the treatment of penil genital warts in un-circumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int. J. STD AIDS* 2001; 12: 22–28.
8. Sauder DN, Skinner RB, Fox TL, Owens ML. Topical imiqui-mod cream, 5%, as an effective treatment for external geni-tal and perianal warts in different patient populations. *Sex Trans Dis.* 2003; 30: 124–128.
9. Vilata JJ, Badia X. Effectiveness, satisfaction and complian-ce with imiquimod in the treatment of external anogenital warts. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 11–17.
10. Litvik R. Anogenitální akuminátní kondylomata – mož-nosti terapie pohledem venerologa. *Farmakoterapie* 2007; 3: 271–278.

MUDr. Radek Litvik

Kožní oddělení FN v Ostravě
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba
radek.litvik@fnspo.cz
