

Genitoanálna infekcia vyvolaná humánnym papiloma vírusom, prehľad problematiky

The genitoanal human papilloma virus infection, a review

Péč, J.¹, Rajcigelová, T.¹, Vorčáková, K.¹, Vorčák, M.², Adamicová, K.³, Martinásková, K.⁴, Part M.⁵, Péč, J. jr.⁶, Bránik, K.⁷

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Rádiologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

⁴Dermatovenerologické oddelenie Fakultná nemocnica A. Reimana, Prešov

⁵Klinika dermatovenerológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Bratislava

⁶Oddelenie intervenčnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych ochorení, Bratislava

⁷Gynekologicko-pôrodnické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou svätého Lukáša, a. s., Galanta

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori popisujú výskyt infekcie humánnym papiloma vírusom v genitoanálny lokalizácii u dospelých osôb obidvoch pohlaví, ale aj detského veku. Popisujú klinický obraz, lokalizáciu, spôsob prenosu vírusu ľudského papilomu. Predovšetkým sa zaoberajú problematikou condylomata acuminata aj condylomata gigantea, stručne udávajú diagnostiku vírusu ľudského papilomu ako aj rôzne typy tohto vírusu. Všetky formy ochorenia zobrazujú bohatou obrazovou dokumentáciou z vlastného klinického materiálu.

Kľúčové slová: genitoanálna infekcia, HPV, dospelí, deti, condylomata acuminata, tumor Buschke-Löwenstein, liečba

Abstract

The authors describe the occurrence of human papilloma virus infection in the genitoanal localization among adults of both sexes, but also among children. They describe the clinical picture, localization, mode of transmission of the human papilloma virus. Above all, they deal with the issue of condylomata acuminata and condylomata gigantea, they briefly state the diagnosis of the human papilloma virus as well as the different types of this virus. They show all forms of the disease with rich visual documentation from their own clinical material

Key words: genitoanal infection, HPV, adults, children, condylomata acuminata, Buschke-Löwenstein tumor, treatment

Úvod

Ľudský papiloma vírus (ďalej HPV) patrí do skupiny DNA vírusov postihujúci nielen kožný povrch, ale aj sliznice (genitoanálna oblasť, orálna sliznica, uropoetický trakt, gastrointestinálny a respiračný systém), zriedkavo očné rohovku alebo ušný bubienok. HPV infekcia však najčastejšie spôsobuje genitoanálnu léziu obidvoch pohlaví a delí sa na nízko rizikové (LR) a vysoko rizikové (HR) lézie. Každý genotyp HPV (LR a HR) môže vyvolať benigne veruky, genitoanálnu rakovinu (spinocelulárny karcinóm) a prekancerózne lézie [1]. Okrem subklinických foriem HPV infekcie vyvoláva klinicky manifestné HPV lézie (veruky), intraepiteliálne neoplázie vagíny, vulvy (VIN), penisu

(PIN), perianálnej kože (PAIN) a konečníka [1]. Z HR HPV sú najčastejšie identifikované genotypy HPV -16, -18, -31 a -33. Môžu však byť tiež detegované aj HPV genotypy -35, -39, -45, -51, 52, -54, -56, -58, -59, -65, -67, a -68. Z genitoanálnych verúk (condylomata acuminata) vo viac ako 90 % prípadov sú identifikované LR HPV genotypy -6 a -11, môžu však byť identifikované tiež typy -26, -30, -34, -40, -42-44, -53, -55, -57, -61-63, -69, -70, -72, -73, -77 a -79-82. V prípade genitoanálnej typizácii LR HPV sa nikdy nediaagnostikuje vysoký stupeň dysplázie ani zmeny svedčiace pre invazívny karcinóm [2], avšak u typov LR HPV -6, -11 môžu byť v 19 – 44 % prípadov identifikované v koexistencii aj typy HR HPV [3, 4].

Okrem prítomnosti infekcie genotypov HPV sa na rozvoji klinického obrazu ochorenia podieľajú aj kooperujúce faktory hostiteľa súvisiace predovšetkým s alteráciou imunity, navodenej dlhodobou aj krátkodobou imunopresiou, najčastejšími recidivujúcimi resp. chronickými infekciami postihnutej oblasti, ako sú pruritus, mechanické dráždenie, atopická dermatitída, intestinálne parazitárne infekcie, gravidita ako aj sexuálny kontakt [5]. Rizikovým faktorom vzniku genitoanálnych HPV lézií u mužov sú podobné ako u žien. Sú to včasný vek prvého pohlavného styku, počet sexuálnych partneriek, fajčenie a nepoužívanie prezervatívu.

Genitoanálne veruky (condylomata acuminata)

Genitoanálne bradavice sú lézie sexuálne prenosné asi v 60 % prípadov, s inkubačnou dobou 3 týždne až 8 mesiacov, najčastejšie sa vyskytujú vo veku 20 rokov [4, 6], a najčastejšie sú vyvolané HPV typmi -6, -11, tiež -42 a -44. Vo väčšine prípadov vznikajú viacpočetné papulózne lézie veľkosti 1 - 5 mm v priemere, solitárne lézie sú zriedkavé. U žien sa najčastejšie nachádzajú na commisura posterior vulvy, labia minora a labia majora, tiež na koži pubickej oblasti, na klitorise a perianálnej koži. Vagína a cervix uteri sú postihnuté menej často. U mužov, ktorým nebola vykonaná cirkumcizia sa najčastejšie nachádzajú v prepucionálnej dutine, na glans penis a frenule (Obr. 1). U pacientov s cirkumciziou sú HPV lézie predovšetkým lokalizované na jazve, postihnuté bývajú aj meatus urethrae a skrótum, tiež fossa navicularis. Pomerne často sú HPV lézie lokalizované na stehnách, perianálne a na perineu. Intraanálne sa lokalizujú u mužov a žien prevádzajúcich análny sex.

V súčasnosti sa tvoria HPV lézie po holení pubického ochlpenia, čo vysvetľuje nález bradavíc na koži typu HPV-2. HPV lézie môžu byť lokalizované aj extragenitálne na perách, orálnej sliznici (Obr. 2), orofaryngu a laryngu. HPV infekcia môže byť lokalizovaná aj na prsných bradavkách a konjunktíve [7]. Papulózne aj makulózne HPV lézie môžu byť detegované na periunguálnych miestach (Obr. 3), predovšetkým u imunodeficientných pacientov s možným prechodom do spinocelulárneho karcinómu [8] (Obr. 4). Klinicky sú popísané 4 typy genitoanálnych lézií: condylomata acuminata, ploché veruky, papulózne veruky a keratotické veruky, ktoré patria medzi najčastejšie sexuálne prenosné infekcie najmä vo vekovo mladšej populácii [9]. Klinicky sú belavé až červené špicaté papulky rôznej veľkosti na úzkej báze, mäkkej konzistencie, niekedy splyvajúce do rozsiahlych lézií, najčastejšie postihujú vlhké časti tela genitoanálnej a ingvinálnej oblasti. Condylomata acuminata sú väčšinou bez subjektívnych ťažkostí. S postupným rastom lézií sa môže pridružiť svrbenie, krvácanie, tvorba fisúr a dyspareunia [10]. Postupne progredujú a menia sa na rozsiahle karfiolovité útvary, môžu zapáchať a mokvať v dôsledku



Obr. 1 • Viacpočetné condylomata acuminata glans penis



Obr. 2 • HPV lézie v dutine ústnej



Obr. 3 • Pacient diabetik, dlhodobo liečený inzulínom. Veruky nechtového lôžka, tiež s onychomykózou, kultivačne izolovaný *Trichophyton rubrum*

sekundárnej bakteriálnej infekcie. Mechanickým tlakom sa na ich povrchu vytvárajú bolestivé erózie. Zriedka môžu rásť endofyticky, pričom môžu vyvolať obraz zhubného bujnenia. Rozsiahle plochy condylomata acuminata s endofytickým rastom nazývame condylomata gigantea alebo Buschke-Löwensteinov tumor.

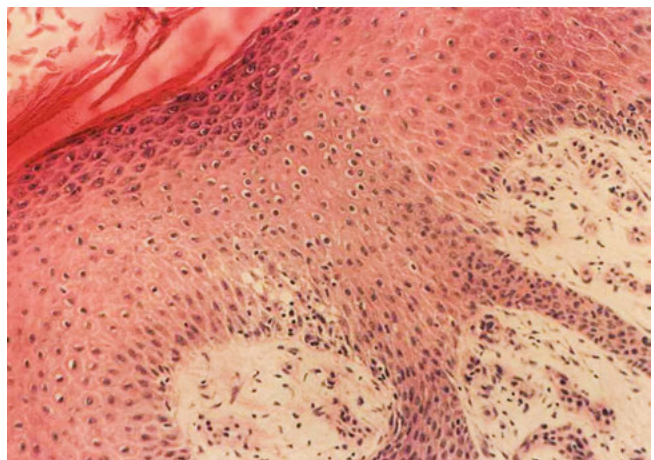
Genitoanálne veruky sú benígne lézie s histologickým nálezom epiteliálnej hyperplázie, akantózy, papilomatózy a koilocytózy, prezentujúce sa v hornej vrstve stratum germinativum mapighi epidermis. Rozsah prítomnosti koilocytózy závisí od stupňa produkcie zreých vírusových partikul (Obr. 5, 6). Dermis je fibrotická a bohatá na dilatované krvné cievy. Môže byť prítomný zápalový infiltrát s rôznou zápalovou celulizáciou [9], tiež akantóza, papilomatóza koilocytóza u lézie HPV pôvodu.

Liečba condylomata acuminata

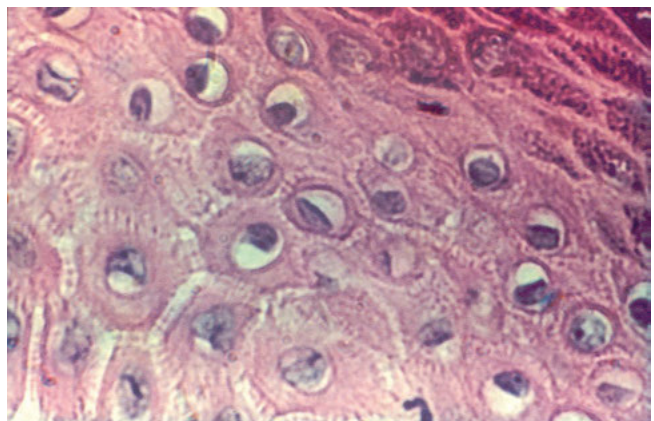
Nakoľko až v 60 % prípadov sú HPV infikovaní obidvaja sexuálni partneri, vždy musia byť v prípade pozitivity jedného z nich liečení obidvaja. V prípade absentovania klinického nálezu HPV u partnera sa odporúča v takomto prípade aplikovať na penis 3 %-nú kyselinu octovú v trvaní 5 minút. V prípade pozitivity HPV infekcie latentné ložiská zbeľujú [2]. Je potrebné zdôrazniť, že doteraz nie je k dispozícii špecifická anti - HPV liečba, aj keď ako prevencia HPV infekcie sa používa vakcinácia. V súčasnosti je snaha pripraviť aj vakcínu v prípade už prítomnej HPV infekcie. V liečbe HPV lézií sa používajú rôzne ablačné techniky, ako sú excízie s použitím skalpela, nožníc, kyretáž, elektrokauterizácia, kryoterapia, alebo lasery. U všetkých uvedených metodík dochádza k recidívam HPV procesu v 38 – 80 % prípadov [11]. V poslednom čase sa javí efektívnou fotodynamická liečba, teda kombinácia kyseliny 5-aminolevulovej s využitím účinku červeného svetla (vlnová dĺžka 365 nm a energia 37 J/cm²) a kryoterapia tekutým dusíkom. Pre svoju schopnosť navodiť koagulačnú nekrózu proteínov je tiež účinná lokálna aplikácia kyseliny trichlóroctovej, ktorá sa môže používať aj v tehotenstve. Naopak, v tehotenstve je kontraindikovaná lokálna aplikácia gélu a roztoku podofylotoxínu, imiquimodu a sinekatechínovej masti [6]. Podofylotoxín (purifikovaný extrakt podofylínu) si pacient môže lokálne aplikovať sám 2-krát denne tri po sebe nasledujúce dni, nasleduje 4-dňová pauza. V prípade potreby sa liečba môže opakovať celkovo v 4 cykloch. Účinok podofylotoxínu je cytostatický, so schopnosťou pôsobiť antimitoticky. Imiquimod sa aplikuje lokálne 1-krát denne po dobe 8 hodín, celkovo 3-krát týždenne. Liečba môže trvať 16 týždňov. Imiquimod, v dôsledku väzby na TOL 7 receptory imunitného systému, pôsobí antitumorózne, anti-angiogénne, tiež antivírusovo, čím modifikuje prirodzenú aj špecifickú imunitnú odpoveď. Sinekatechínová masť sa aplikuje 3-krát denne až do kompletnej sanácie HPV lézií, nemalo by to však byť dlhšie ako 16 týždňov [6]. V liečbe HPV lézií sa využíva antioxidantný, antiproliferačný, antivírusový a imunostimulačný účinok katechínov. Niektorí autori intralezionálne aplikujú interferón alfa a tiež lokálne interferón beta vo forme gélu [10].



Obr. 4 • Pacient diabetik, dlhodobo liečený inzulínom. Subunguálne lokalizované HPV lézie, po 3 rokoch prechod do spinocelulárneho karcinómu, genotypizáciou identifikovaný typ HPV-16



Obr. 5 • Histologický obraz HPV lézie perianálnej oblasti, akantóza, v stratum spinosum viacpočetné koilocyty (HE, obj. 20x)



Obr. 6 • Koilocytóza buniek epidermis (HE, obj. 40x)

Condylomata gigantea - Buschke-Löwensteinov tumor

Rozsiahle plochy condylomata acuminata condylomata gigantea alebo Buschke-Löwensteinov tumor sú v oblasti penisu a skróta extrémne zriedkavé. Gigantické condylomata charakterizuje

exofytický a endofytický epiteliálny rast. Deštrukcia dermálnych štruktúr nie je prítomná. Takmer 66 – 100 % sú genotypizáciou identifikované subtypy HPV-6, -11. Vírus sa prenáša telesným kontaktom, index kontagiozity sa udáva v 25 – 60 % prípadov. Inkubačná doba sa pohybuje od 3 týždňov do 8 mesiacov [12, 13]. Buschke-Löwensteinov tumor môže prejsť do verukózneho karcinómu ak je etiologicky najčastejšie asociovaný s onkogénnym typom HR HPV 16 a 18 [11, 12]. V 30 % prípadov gigantických kondylómov dochádza k malígnej transformácii do spinocelulárneho karcinómu, preto z gigantických kondylómov niekoľkými opakovanými biopsiami musí byť vylúčený invazívny karcinóm [13, 14] (Obr. 7 - 16). Dochádza ku väzbe onkoproteínov L6 a L7 HPV na nádorový proteín p53 a retinoblastický gén, čo vedie ku ich inaktivácii a tým aj k poruche kontroly onkogenézy [17]. HPV typizácia v takýchto prípadoch pomôže pri diferencovaní benígnych LR HPV, HPV-6, HPV-11 lézií asociovaných s condylomata acuminata od HR HPV-16 asociovaných s verukóznym karcinómom [12].

Buschke-Löwensteinov tumor bol prvýkrát opísaný v roku 1925 nemeckými dermatológmi Abrahamom Buschke a Ludwigom Löwensteinom. Incidencia

Buschke-Löwensteinovho tumoru je v populácii 0,1 % s častejším postihnutím mužov ako žien v pomere 5,5:1 [12, 13], s priemerným vekom pacientov 40 - 60 rokov. U mužov sa v 81 – 94 % -ách vyskytuje na penise, nasleduje anorektálna oblasť (10 – 17 %) a uretra (5 %). U žien je najčastejšie lokalizovaný na vulve (90 % prípadov), oveľa menej častý je jeho výskyt v anorektálnej lokalizácii [16]. Tumor charakterizuje rozsiahly pomalý rast karfiolovitej masy v genitoanálnej oblasti. Vyznačuje sa lokálne agresívnym, deštruktívnym potenciálom s tendenciou recidivovať po liečbe. Jedinci trpiaci imunodeficienciou, napr. infekciou HIV, sú pre vznik a rozvoj tumoru Buschke-Löwenstein rizikovou skupinou. Diagnostika sa opiera o typický klinický obraz rozsiahlej tumorózneho masy s krvácaním, seceráciou, fistuláciou a s nekrózami s bakteriálnou kolonizáciou, čo je rizikom septických a hemoragických komplikácií [18]. Spontánna regresia je výnimočná, recidíva po nekompletnej excízii je častá, mortalita je až v 25 % prípadov [16, 18]. Histologický obraz ochorenia je bez jednoznačných črt malignity (Obr. 7 - 16), so zhrubnutím squamózneho epitelia bez známok anaplázie, alebo neoplastických zmien epitelia s prominujúcou papilomatózou, akantózou, intaktnou stratum basale, bez vaskulárnej a neurálnej invázie.



Obr. 7 • Obrovské condylomata – tumor Buschke-Löwenstein lokalizovaný perianálne po opakovaných análnych sexuálnych stykoch



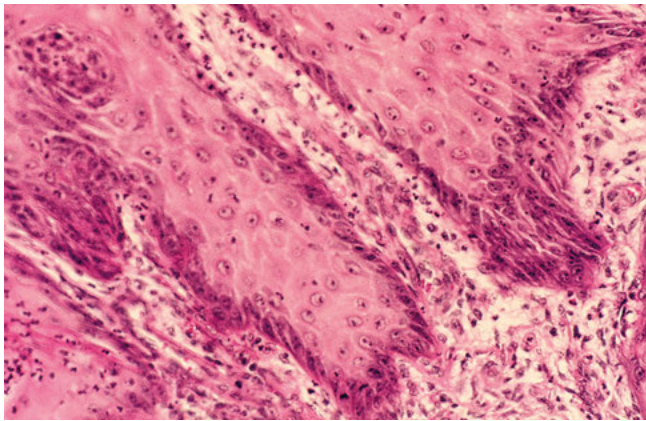
Obr. 8 • Obrovské condylomata acuminata - tumor Buschke-Löwenstein (uverejnené s láskavým súhlasom prednostu Kliniky dermatovenerológie fakultnej nemocnice F.D. Roosevelta a SZU Banská Bystrica MUDr. Slavomíra Urbančeka, PhD.)



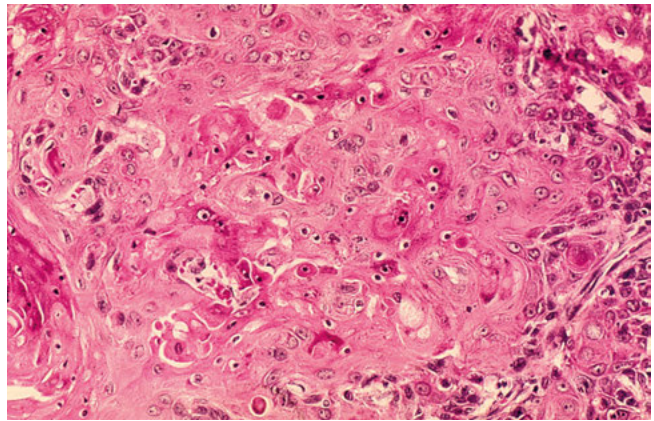
Obr. 9 • Pacient (ako na Obr. 8) - tumor Buschke-Löwenstein, detail tumoru. Genotypizáciou verifikovaný LR HPV-11 (uverejnené s láskavým súhlasom prednostu Kliniky dermatovenerológie fakultnej nemocnice F.D. Roosevelta a SZU Banská Bystrica MUDr. Slavomíra Urbančeka, PhD.)



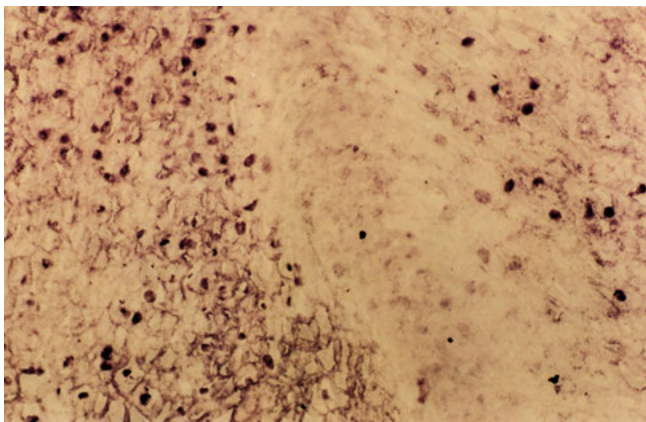
Obr. 10 • Tumor Buschke-Löwenstein v perianálnej oblasti na periférii lézie s fistulami, opakované hemorácie



Obr. 11 • Akantóza epidermis a stredne intenzívna nešpecifická zápalová celulizácia koria (HE, obj. 20x)



Obr. 14 • Tá istá pacientka, histologický obraz po prechode do spinocelulárneho karcinómu (HE, obj. 40x)



Obr. 12 • Pozitivita HPV DNA hybridizáciou in situ

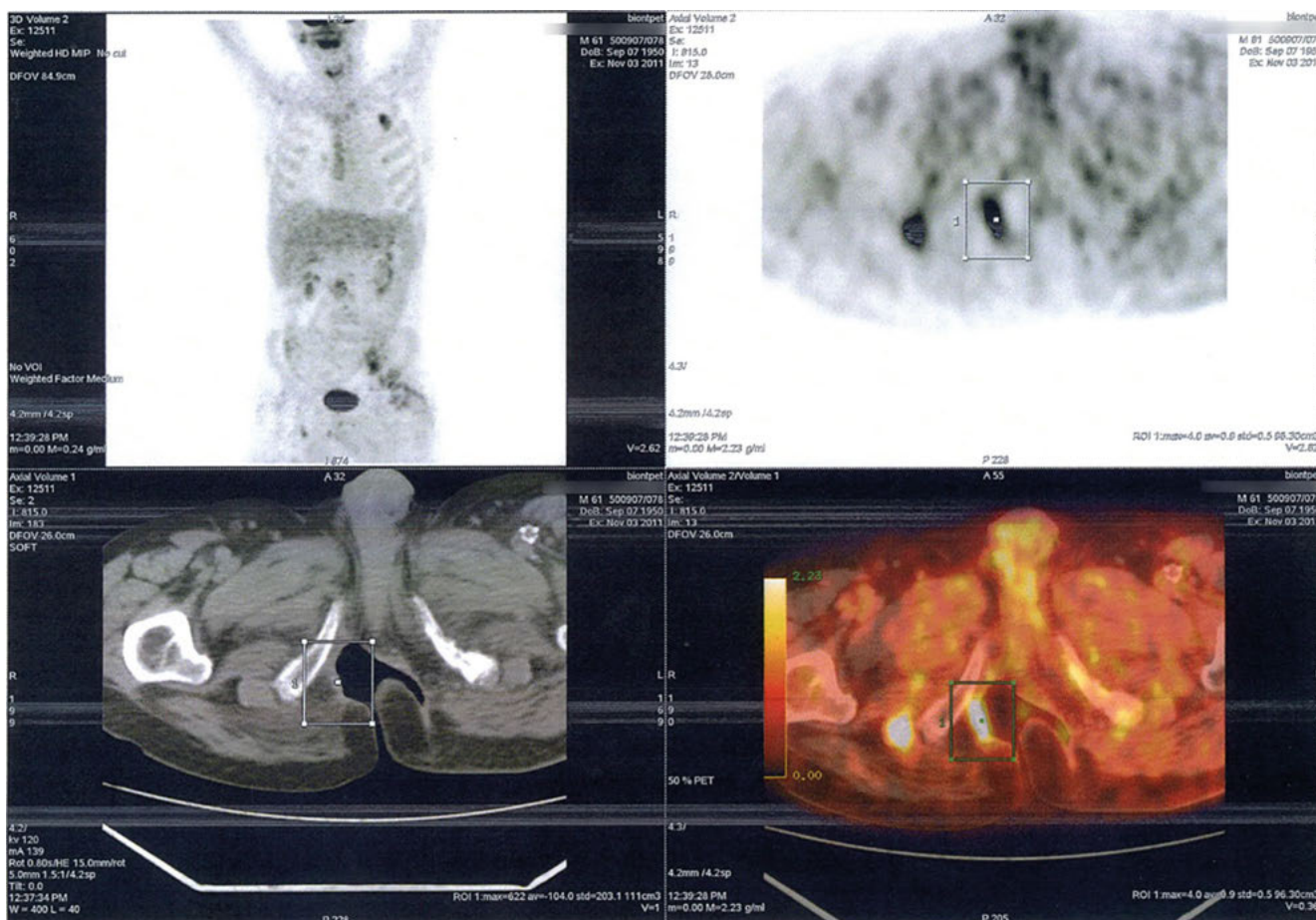


Obr. 15 • Spinocelulárny karcinóm análnej oblasti pochádzajúci z tumoru Buschke-Löwenstein. Pacient prišiel neskoro s takto vyvinutým klinickým obrazom ochorenia. Genotypizáciou identifikovaný LR HPV-6



Obr. 13 • Pacientka (ako na obr. 10), po troch rokoch prechod do verukózneho spinocelulárneho karcinómu, identifikované LR HPV-6 a HR HPV-16. Pacientka svojvoľne prerušila liečbu a liečila sa homeopatikami.

Neexistuje jednotný názor na liečbu gigantických kondylómov. Boli popísané prípady totálnej regresie tumoru po radikálnej chirurgickej excízii. Po nechirurgickej liečbe, a teda nedostatočnej deštrukcii tumoru, dochádza ku nárastu recidív ochorenia, preto niektorí špecialisti pred chirurgickým zákrokom volia liečbu, ktorá zmenší nádorovú masu [19]. Lokálnu aplikáciu podofylínu alebo 5-fluorouracilu v súvislosti s eradikáciou tumoru považujú za nezmyselnú [19]. V liečbe sa môže používať aj intralezionálna alebo systémová aplikácia interferónu alfa 2, pre svoj imunomodulačný, antivírusový a antiproliferatívny účinok [20]. Perspektíva sa hľadá aj vo vakcinácii. Rádioterapia sa rezervuje pre neresekovateľné lézie, tu je však riziko anaplastickej



Obr. 16 • Magnetická rezonancia potvrdila viscerálne metastázy a metastázy do kostí

transformácie tumoru Buschke-Löwenstein [21]. Systémová chemoterapia metotrexátom, 5-fluorouracilom, bleomycínom, mitomicínom C, cisplatinou, leukovorinom sa môže podávať v prípadoch recidivujúcich alebo extrémne rozsiahlych tumorov [21]. Ako alternatívne metódy sa využívajú kryoterapia, elektrokauterizácia a použitie laserov. Dlhotrjavá liečba acitretínom až v dávke 0,75 mg/denne môže byť efektívna v liečbe gigantických kondylómov [22]. V poslednom období sa odporúča aplikácia 5 %-ným imiquimod krémom 3-krát týždenne po dobu 16 týždňov [22].

Genitoanálne bradavice u detí

Condylomata acuminata sa neobvykle nachádzajú aj v genitoanálnej oblasti u detí. HPV lézie u detí môžu vzniknúť nesexuálnymi praktikami, chirurgickými rukavicami, kontaminovanými inštrumentmi, pričom nemusí byť vyslovené podozrenie na sexuálny abúzus. Condylomata acuminata v genitoanálnej oblasti môže vzniknúť tiež autoinokuláciou HPV infekcie pri náleze bradavíc na prstoch rúk a tiež heteroinokuláciou od osôb, starajúcich sa o dieťa. Pri podozrení na sexuálny pôvod vzniku HPV lézií u detí je potrebné



Obr. 17 • Condylomata acuminata u 1-ročného dievčatka, sexuálne zneužívanie nebolo dokázané

dokonalé vyšetrenie dieťaťa aj vyšetrenie osôb z okolia dieťaťa, pričom je nutná spolupráca s psychológom a pediatrom (Obr. 17).

Diagnóza genitoanálnych verúk

Na diagnostiku klinicky manifestných prejavov HPV lézií je potrebné starostlivé vyšetrenie celej oblasti genitoanálnej kože, niekedy zväčšené použitím zväčšovacej lupy, niekedy si stav vyžaduje vyšetrenie penisoskopom a proktoskopom, prípadne otoskopom. Subklinické HPV lézie je možné vyšetriť 5 minútovou aplikáciou 3 %-nej kyseliny octovej. V prípade pozitívity sa objavia tzv. aceto negatívne ložiská bielej farby, ktoré je možné následne cielene histologizovať alebo odstrániť elektrokauterom, resp. použitím laserov. V prípade nálezu anogenitálnych HPV lézií predovšetkým u promiskuitných osôb je vhodné vyšetrenie na ostatné sexuálne prenosné ochorenia, ako HIV, vírus hepatitídy typ B a C, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis* a *genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans* a herpes simplex virus

typ 1 a 2 [23]. Vždy je nutné vyšetriť sexuálneho partnera. Okrem biopsie a následného histologického vyšetrenia lézií suspektných z HPV infekcie sa diagnosticky využívajú metodiky molekulárnej biológie. Najviac používanou metódou na dôkaz DNA vírusu priamo v tkanive lézií je polymerázová reťazová reakcia PCR, ako aj ďalšie molekulárno-genetické metódy [24, 25, 26].

Záver

Nakoľko frekvencia výskytu HPV infekcie u osôb oboch pohlaví všetkých vekových skupín, detský vek nevynímajúc je pomerne častá, je potrebné venovať tejto problematike náležitú pozornosť. Problémom je možný prechod HPV infekcie do spinocelulárneho karcinómu, vyskytujúceho sa už v mladých vekových skupinách.

Literatúra

1. Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequale of human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 2007; 107 (Suppl 1): 6-13.
2. Lacey CJN, Roman A, Brown DR. Low oncogenic risk anogenital HPV Infection. *Papillomavirus Rep* 2002; 13: 103-109.
3. Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, Stoler MH, Fife KH. Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata lesions from other wise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3316-3322.
4. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1071; 47: 1-13.
5. Obalek S, Jablonska S, Orth G. Anogenital warts in children *Clin Dermatol* 1997; 15(3): 369-376.
6. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, et al. European guideline for management of anogenital warts. *JEADV* 2013; 27: 263-270.
7. Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 659-685.
8. Guldbakke KK, Brodsky J, et al. Human papillomavirus type 73 in primary and recurrent periungual squamous cell carcinoma *Dermatol Surg* 2008; 34: 407-413.
9. Gross G, Ikenberg H, Gissmann L, Hagedorn M. Papillomavirus infection of the anogenital region: correlation between histology, clinical picture, and virus type. Oroposal of a new nomenclature. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 147-152.
10. Gross G. Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasias. 98-122. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. Human papillomavirus. Bench to bedside. Current problems in dermatology; vol 45. Ed. Itin P, Jemec GBE. Karger 2014; 271.
11. Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician* 2004; 70: 2335-2342.
12. Boshardt M, Zur Hausen H. Human papillomavirus in Buschke-Löwenstein tumors: physical state of DNA and identification of a tandem duplication in noncoding region of a human papillomavirus 6 subtype. *J Virol* 1986; 58: 963-966.
13. Bertram P, Treutner KH, Rubben S, Hauptmann S, Schumpelick. Invasive squamous-cell carcinoma in giant anorectal condyloma (Buschke-Löwenstein tumor). *Langenbecks Arch Chir* 1995; 380: 115-118.
14. Lacey CJ, Stern PL, Van den Burg SH, et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine* 2012; 30(Suppl 5): 71-82.
15. Haycox CI, Kuypers J, Krieger JN. Role of human papillomavirus typing in diagnosis and clinical decision making for a giant verrucous genital lesion. *Urology* 1999; 53: 627-630.
16. Hicheri JM, Jaber MR, Dhaoui S, Youssef A, Bouziani A, Doss N. Giant condylomata (Buschke-Löwenstein tumor) a case report. *Acta Dermatoven APA* 2006; 15 (4): 182-183.
17. Lebwohl MG, Rosen T, Stockfleth E. The role of human papillomavirus in common skin conditions: Current view points and therapeutic options. *Cutis* 2010; 86(5 Suppl): 1-12.
18. Feindt P, Schuder G, Kreisler-Haag D, Feifel G. Monstroser Buschke-Löwenstein-Tumor (Condylomata acuminatum gigantea) mit Übergang in ein invasiv wachsendes Plattenepithelcarcinom. *Chirurg* 1993; 64: 499-502.
19. Paraskevas KI, Kyriakos E, Poullos EE, et al. Surgical management of giant condyloma acuminatum (Buschke-Loewenstein tumor) of perianal region. *Dermatol Surg* 2007; 33: 638-644.

20. Renzi A, Giordano P, Renzi G, et al. Buschke-Löwenstein tumor successful treatment by surgical excision alone: a case report. *Surg Innov* 2006; 13: 69-72.
21. Ghaemmaghami F, Nazari Z. Giant condyloma acuminatum mimicking vulvar verrucous carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 668-669.
22. Ting PT, Dytoc MT. Therapy of external anogenital warts and molluscum contagiosum: a literature review. *Dermatol Ther* 2004; 17: 68-101.
23. Gross G, Tyring S. Sexually transmitted infections and sexually transmitted diseases. Heidelberg, Springer 2011.
24. Weismanová E, Weisman P, et al. Papilomavírusy a ich vzťah ku karcinómu krčka maternice. *Únia*, Bratislava; 2008: 77.
25. Erkek E, Basar H, Bozdogant O, Emeksiz MC. Giant condyloma acuminata of Buschke-Löwenstein: successful treatment with combination a urgical excision, oral acitretin and topical imiquimod. *Clin Experiment Dermatol* 2008; 34: 366-368.
26. Meys R, Gotch FM, Bunker CB. Human papillomavirus in the era highly antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus: an immune reconstruction-associated disease? *Br J Dermatol* 2010; 162(1): 6-11.