Kutánna infekcia vírusom ľudského papilómu (HPV), prehľad

Cutaneous infection with human papilloma virus (HPV), a review

Rajcigelová, T.[1], *Vorčáková, K.*[1], *Péč, J.*[1], *Péčová, K. jr.*[2]

[1]Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin
[2]Dermatovenerologická ambulancia, Univerzitná nemocnica svätého Cyrila a Metoda, Univerzita Komenského Bratislava

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Autori popisujú problematiku infekcie kože humánnym papilloma vírusom (HPV), jeho klinickými formami, lokalizáciou, aj diagnostikou. Konštatujú, že vo väčšine prípadov ide o benígne lézie, za určitých okolností však môže dôjsť k malígnej transformácii predovšetkým do spinocelulárneho karcinómu, napríklad u osôb imunosuprimovaných, onkologických pacientov, alebo po transplantácii orgánov, hlavne obličiek. Základnou diagnostickou metodikou je histológia s nálezom tzv. koilocytov a metodiky molekulárnej genetiky ako PCR HPV DNA. V dermatológii sa môže využívať ako pomocná diagnostika aj dermatoskopické vyšetrenie lézií podozrivých z HPV infekcie.

Kľúčové slová: *HPV, dermis, diagnostika, histológia, koilocyty, genotypizácia HPV DNA, dermatoskopia*

Abstract

The authors discuss cutaneous Human papilloma virus (HPV) infection, including its various clinical forms, anatomic localizations. They note that, in most cases, HPV-associated lesions are benign; however, under certain circumstances, malignant transformation may occur, particularly into the squamous cell carcinoma. This is mainly in immunosuppressed individuals, patients with malignancies, and organ transplant, particularly kidney transplant recipients. The primary diagnostic method is histopathological examination, with the identification of koilocytes, and molecular genetic methods such as PCR detection of HPV DNA. In dermatology, dermatoscopy can be used as an adjunctive diagnostic tool.

Key words: *HPV, dermis, diagnosis, histology, koilocyte cells, HPV DNA genotyping, dermatoscopy*

Úvod

Ľudský papilomavírus (ďalej HPV) patrí do skupiny DNA vírusov postihujúcich nielen kožný povrch, ale aj sliznice. Infekcia HPV vedie k proliferácii keratinocytov. Výsledkom ochorenia kože sú „vírusové bradavice“, klasifikované podľa klinického vzhľadu ako papilózne, filiformné a ploché, a podľa anatomickej lokalizácie na kutánne, genitálne a sliznicové. Pri zameraní sa iba na kožu rozlišujeme v zásade tri typy HPV infekcie kože: verrucae planae; verrucae vulgares; verrucae plantares [1]. Klinická prezentácia HPV infekcie kože však môže byť niekedy veľmi pestrá a rozsiahla pri niektorých ochoreniach navodených imunosupresiou, ale aj na genetickej báze (epidermodysplasia verruciformis), a iné [1]. Môže spôsobiť široké spektrum ochorení od benígnych lézií až po karcinomatózne útvary. Pri rôznych manipuláciách (holenie, kozmetické procedúry) sa môže ochorenie inokuláciou vírusu rozšíriť do viacerých anatomických lokalizácií kože.

Verrucae planae sú ploché, svetlohnedo pigmentované papuly veľkosti 1 – 4 mm, mierne elevované, na povrchu s minimálnou tvorbou šupín, obyčajne sa vyskytujúce na tvári, rukách a dolných končatinách. Lézie často majú vzhľad seborrhoických keratóz s ktorými sa diagnosticky často zamieňajú. V diferenciálnej diagnostike uvedených lézií pomôže dermatoskopia alebo konfokálna laserová rastrovacia mikroskopia [2].

Verrucae vulgares

Najfrekventovanejšou formou HPV infekcie dermis sú verrucae vulgares, najčastejšie vyvolané genotypmi HPV 1-4, 26-29. Z pohľadu onkogenézy sú to všetko nízkorizikové genotypy HPV. Klinicky sa prezentujú ako akantotické, hyperkeratotické, šedožlté papuly, často filiformného vzhľadu, vyskytujúce sa kdekoľvek na tele, často na miestach náchylných na opakované manipulácie. Favorizujú dorzum ruky,

prsty, periunguálne alebo subunguálne miesta, nechtové lôžko (Obr. 1), interdigitálne priestory a dlane, chodidlá (Obr. 2), čelo, tvár (periorbitálne, periorálne priestory, brada [1, 3]. Na brade a na mons pubis môžu byť mnohopočetné v dôsledku holenia, ako aj na celej genitálnej oblasti a na slizniciach [1]. Verrucae vulgares sa nachádzajú aj na chodidlách (verrucae plantares) (Obr. 2) v mieste tlaku, kde majú endofytický rast s pomerne krehkým povrchom, v dôsledku čoho v ich mieste je často možné pozorovať hemorágie. Perzistujúce plantárne veruky môžu byť zriedka spojené s vývojom verukózneho karcinómu [4] (Obr. 3, 4). Pacienti v mieste verúk udávajú intenzívnu bolestivosť v dôsledku tlaku hmotnosti pacienta na spodinu lézií, čo si v niektorých prípadoch vyžaduje nosiť ortopedické topánky. K rozvoju ochorenia napomáha aj teplé, vlhké prostredie, hyperhidróza, atopický ekzém a pod. Palmoplantárne veruky sa v niektorých prípadoch, a to aj u osôb bez porúch imunity, vyznačujú refraktérnosťou na liečbu. Veruky sa môžu nachádzať aj na očných viečkach a červeni pier, ďalej na bokoch hrudníka a na predkoleniach (Obr. 3), u imunosuprimovaných resp. onkologických pacientov kdekoľvek na tele [5] (Obr. 3, 4), u pacientov liečených biologickou liečbou, predovšetkým molekulami anti-TNF-alfa (Obr. 5). V miestach mechanického dráždenia môže byť pozitívny Koebnerov fenomén.

Popísané sú aj veruky mäsiarov ako verukózne papuly, obyčajne mnohopočetné, vyskytujúce sa na dorzálnej, palmárnej strane rúk alebo periunguálne na prstoch tiež u osôb pracujúcich s mäsom (profesionálni poľovníci), vyvolaných genotypom HPV 7 (tzv. „butcher's warts“). Rôzne genotypy HPV sú rozšírené aj v živočíšnej ríši. Známych je 8 genotypov HPV dobytka, ktorých prenos na človeka nebol dokázaný, napriek tomu boli v minulosti známe bradavice dojičov kráv, ktoré sa dojili manuálne.

Dermatoskopia

Okrem histologickej verifikácie infekcie HPV, hybridizačných metód na dôkaz nukleovej kyseliny HPV a molekulárno-genetických metód na dôkaz presného genotypu HPV je možné tiež stanoviť protilátky proti vírusom HPV v sére, čo sa rutinne nevykonáva, nakoľko počas infekcie nie je prítomná viremická fáza. Protilátky sa nevytvárajú u všetkých infikovaných jedincov, ak sa však vytvoria aj po vyliečení, môžu perzistovať dlhodobo, pričom ochorenie sa počas života nemusí vôbec prejaviť. Preto sa detekcia protilátok v sére proti HPV pre nízku výpovednú hodnotu nevyužíva.

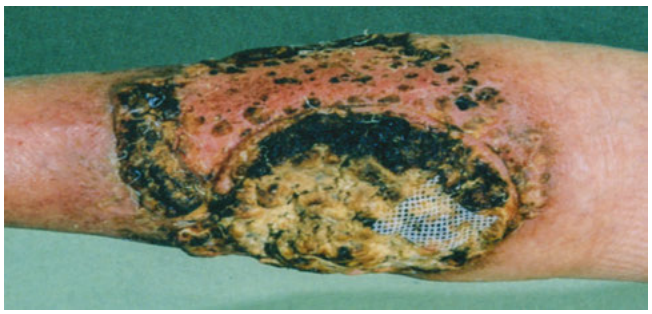
Za základ diagnostiky HPV infekcie sa však považuje histológia, kde pre HPV infekciu diagnosticky charakteristický je nález koilocytov. Koilocyty sú charakteristické veľké bunky s hyperchrómnym jadrom a perinukleárnym prejasnením (Obr. 6). Okrem histológie sa diagnosticky využíva aj priama imunoflourescencia, imunohistochémia. Ani jedna z uvedených metodík však nestanovuje genotyp HPV. V tomto smere na dôkaz DNA HPV majú zásadný



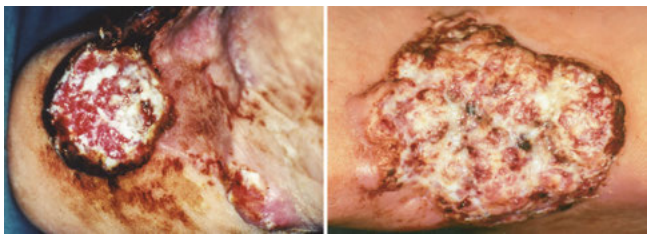
Obr. 1 • Subunguálna a na laterálnej strane nechtového lôžka infekcia HPV, refraktérna na liečbu, genotypizácia DNA HPV 16. Pacient bol subkompenzovaný diabetik (diabetes mellitus 2. typu, foto autori)



Obr.2 • Verrucae vulgares päty (foto autori)



Obr. 3 • HPV infekcia lýtka, pozitívna hybridizácia HPV DNA in situ, klinicky dominuje mohutná hyperkeratóza. V histologickom obraze v epidermis dominoval nález koilocytov a obraz pseudoepiteliomatóznej hyperplázie. Genotypizácia HPV však nebola vyšetrená (foto autori)



Obr. 4 • Niekoľko rokov trvajúca veruka päty, s prechodom do spinocelulárneho karcinómu, vždy recidivujúca po operačnej resekcii, kryodeštrukcii, elektrokauterizácii, tiež lokálne aplikovaným imiquimodom u pacienta nedisciplinovaného, nepravidelne chodiaceho na vyšetrenie a liečbu (foto autori)

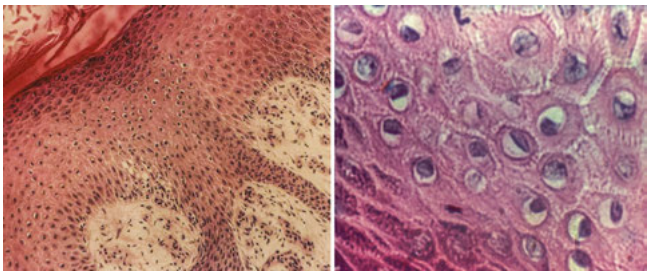
diagnostický význam molekulárno-genetické metodiky [6]. V dermatológii na pomoc v diagnostike HPV infekcie kože môžeme použiť aj dermatoskopiu [1], ktorá môže pomôcť diferenciálne diagnosticky odlíšiť HPV infekciu kože napríklad od melanómu [7]. Dermatoskopické nálezy u jednotlivých typov HPV infekcie zobrazuje Tabuľka č. 1.

Tabuľka č. 1 • Dermatoskopické nálezy v jednotlivých typoch kutánnej HPV infekcie (spracované podľa [8])

Diagnóza	Dermatoskopické nálezy
Verruca plana	Monomorfné cievy ako bodky
Verruca vulgaris	Kolorácia kože bielymi hrudkami, všetky s centrálnymi bodkami ciev
Verruca plantaris /palmaris	Žltá bezštruktúrna zóna s červenými do čierna sfarbenými bodkami a líniami (hemorágie)
Bowenoid papulosis	Bezštruktúrna hnedo kolorovaná koža, bodky a prstencovité bodky aranžované do línií



Obr. 5 • Pacient s generalizovanou psoriázou liečený biologickou terapiou anti-TNF-alfa. Viacpočetné verrucae vulgares na dorze ruky, ktoré sa manifestovali po ústupe prejavov psoriázy (foto autori)



Obr. 6 • Biopsia veruky z kože lýtka, zobrazuje hyperkeratózu, akantózu, papilomatózu a početné koilocyty v stratum germinatum Malpighi epidermis. V hornom kóriu subepiteliálne prítomné elongované kapiláry a polymorfný bunečný infiltrát s početnými lymfocytmi situovanými predovšetkým perivaskulárne (HE, zväčšenie obj. 10x). Mnohopočetné koilocyty – nález svedčí pre prítomnosť HPV infekcie (HE, zväčšenie obj. 40x, foto autori)

Liečba je identická s liečbou condylomata acuminata

Nakoľko až v 60 % prípadov sú HPV infikovaní obidvaja sexuálni partneri, vždy musia byť v prípade pozitivity jedného z nich liečení obidvaja [9, 10]. V prípade absentovania klinického nálezu HPV u partnera sa odporúča v takomto prípade aplikovať na miesta suspektné z HPV infekcie (najčastejšie penis) 3 % kyselinu octovú v trvaní 5 minút. V prípade prítomnosti HPV infekcie latentné ložiská zbelejú [9, 11]. 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 (excízie s použitím skalpela, nožníc, kyretáž, elektrokauterizácia, kryoterapia, laser). U všetkých uvedených metodík dochádza k recidívam HPV procesu v 38 – 80 % prípadov [12]. 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/cm^2) a kryoterapia tekutým dusíkom. Pre svoju schopnosť navodiť koagulačnú nekrózu proteínov je účinná aj 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 [12]. Podofylotoxín (purifikovaný extrakt podofylínu) v 0,5 – 1,5 % koncentrácii si pacient lokálne môže 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 dobu 8 hodín, celkovo 3-krát týždenne. Liečba môže trvať 16 týždňov. Imiquimod pôsobí antitumorózne, antiangiogénne a antivírusovo v dôsledku väzby na TOL 7 receptory imunitného systému, 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 [12]. V liečbe HPV lézií sa využíva antioxidačný, antiproliferačný, antivírusový a imunostimulačný účinok katechínov. Niektorí odborníci intralezionálne aplikujú interferón alfa a tiež lokálne interferón beta vo forme gélu [12]. Pre veľkú bolestivosť je problematické liečenie subunguálnych verúk (Obr. 1).

Záver

Napriek širokej palete liečebných metodík a postupov stále ostáva problematická liečba verúk lokalizovaných na planta pedis resp. palma manus a predovšetkým subunguálne. Napriek skutočnosti, že veruky kože sú predovšetkým vyvolané benígnymi typmi HPV, ojedinele aj v dôsledku mechanického dráždenia aj na miestach dlaní a chodidiel, i keď pomerne zriedka, môžu sa vyskytovať aj potenciálne onkogénne typy HPV, ktoré sa môžu po určitej dobe (niekedy až 20 rokov) transformovať na spinocelulárne karcinómy. K tejto problematike je potrebné pristupovať s maximálnou zodpovednosťou. Liečba niektorých refraktérnych prípadov HPV infekcie si vyžaduje multidisciplinárny prístup dermatovenerológa, chirurga, onkológa, imunológa, v prípadoch genitoanálnych a iných slizničných HPV lézií tiež gynekológa, urológa, gastroenterológa, otorinolaryngológa a stomatológa.

Literatúra

1. Tschandi P, Rosendahl C, Kittler H. Cutaneous human papillomavirus infection: Manifestations and diagnosis. 92-97. In Ramirez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. Human papillomavirus. Bench to Bedside. 2014; Karger, Basel. 271 p.
2. Liu H, Chen S, Zhang P, Shi B, Zhang D, Yu M, Tian H, Yang B. Seborrhoic keratosis or verruca plana ? A pilot study with confocal laser scanning microscopy. Skin Res Techol 2010; 16:408-412.
3. Shapiro L, Flushing N, Stoller N. Erosion of phalanges by subungual warts. JAMA 1961; 176:379.
4. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. Rev Med Virol 2015; 25:2-23.
5. Hurtová T, Plank L, Sokol J, Péč J, Péčová K.jr., Vorčáková K. Multiple cutaneous methastases as the first sign of mantle cell lymphoma associated with multiple HPV 52 positive squamous cell carcinomas of the skin. European Journal of Dermatology 2016; 26(5): 511-513.
6. Abreu ALP, Souza RP, et al. A review of methods for detect human papillomavirus infection. Virol J 2012; 9:262.
7. Dalmau J, Abellaneda C, Puig S, Zaballos P, Malvey J. Acral melanoma simulating warts: dermatoscopic clues to prevent missing a melanoma. Dermatol Surg 2006; 32:1072-1078.
8. Kittler H, Rosendahl C, Cameron A, Tschandl P. Dermatoscopy. Viena, Facultas. wuv. 2011.
9. Lebwohl MG, Roen T, Stockfleth E. The role of human papillomavirus in common skin condition. Current view points an the therapeutic options. Cutis 2010; 86(5 Suppl):1-12.
10. Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. Am Fam Physician 2004; 70:2335-2342.
11. Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, Stoler MH, File KH. Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata lesions from other wise healthy and immunosuppressed patients. J Clin Microb 1999; 36:3316-3322.
12. Lacey CJ, Woodhall SC, Wiktrom A, et al. European guideline for management of anogenital warts. JEADV 2013; 27:263-270.