

INFEKCE HIGH RISK HPV (VYSOKORIZIKOVÝM LIDSKÝM PAPILOMAVIREM) U MUŽE. LOKÁLNÍ APLIKACE 5-FLUOROURACILU U PODOFYLINREZISTENTNÍCH TYPŮ

MUDr. Michaela Matoušková, doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.

Urocentrum Praha

Infekce vyvolané papilomaviry představují nejčastější sexuálně přenosné onemocnění (STD) na světě. V USA onemocní ročně více než 5,5 milionu lidí, prevalence studie v ČR nejsou k dispozici. V závislosti na onkogenním potenciálu rozlišujeme vysokorizikové – high risk (HR) a nízkorizikové – low risk (LR) typy viru. HR HPV (human papillomavirus) jsou schopny iniciovat neoplastickou transformaci buněk. Souvislost mezi HPV infekcí a cervikálním karcinomem je zřejmá, významný podíl má HPV i v rozvoji dalších nádorů, např. laryngu, rekta, penisu a v dalších anatomických lokalizacích. Mužský faktor bývá často opomíjen a po infekci urolog nezřídka ani nepátrá.

Klíčová slova: vysokorizikový lidský papilomavirus, protivirová léčba.

HIGH RISK HPV (HUMAN PAPILOMAVIRUS) INFECTION IN MEN. TOPICAL APPLICATION OF 5-FU IN PODOPHYLIN-RESISTANT TYPES
Infections caused by papillomaviruses represent the most common sexually transmitted diseases (STDs) worldwide. In the United States alone, more than 5.5 million people contract them annually. No prevalence studies are available in the Czech Republic. Depending on their oncogenic potential, high risk (HR) and low risk (LR) types are distinguished. HR HPV (human papillomavirus) is capable of inducing neoplastic cell transformation. The link between HPV infection and cervical cancer is obvious, HPV also significantly contributes to the development of other carcinomas such as those of the larynx, rectum, and penis, to mention just a few. The male factor is often neglected and urologists commonly tend not to take the infection into account.

Key words: high risk human papillomavirus, antiviral treatment.

Urolog. pro Praxi, 2006; 6: 276–277

Úvod

Zatím bylo identifikováno přes 100 typů lidských papilomavirů (HPV). Více než 30 z nich je přenášeno sexuálním stykem a infikuje genitální trakt. Papilomaviry mají schopnost infikovat mitoticky aktivní bazální epitelální buňky kůže či sliznic. Zatímco ve sliznici dochází v pozdních fázích k inkorporaci do genomu, v epitelálních buňkách se vytvářejí a dozrávají infekční partikula v diferencovaných keratinocytech.

Papilomaviry jsou DNA viry. Viriony jsou velké 55 nm, jejich genom je tvořen kruhovou kovalentně uzavřenou dvouřetězcovou molekulou DNA. DNA nese informaci pro osm časných a 2 pozdní geny. K replikaci viru dochází v jádře infikované buňky a replikace je spojena s procesem diferenciac epitelálních buněk. K expresi časných genů (E1-E8) dochází ve stratum basale a spinosum, geny pro kapsidové proteiny (L1 a L2) se exprimují v horních keratinizujících vrstvách epitelu. Onkogenní potenciál je spojován s onkogenními proteiny E6 a E7, následně vazbou s buněčnými proteiny (p53 a pRb) brání správné regulaci buněčného cyklu. Důsledkem je nekontrolovaná proliferace buněk a hromadění mutací v genomu buňky.

Papilomaviry jsou přenášeny především při sexuálním styku. U dívek bez předchozí sexuální zkušenosti nebyly HPV nalezeny, u sexuálně aktiv-

ních žen se pohybuje prevalence mezi 3,5–33% a je srovnatelná s výskytem u mužů (9–24%). U sexuálních partnerů je současné postižení obou v páru mezi 53–68%. V souvislosti s dětskou formou recidivující laryngeální papilomatózy byl prokázán přenos při průchodu porodními cestami, pravděpodobný je i transplacentární přenos. Zavedení vysoce senzitivních metod detekce papilomavirů prokazuje HPV DNA v 93–100% invazivních karcinomů děložního čípku a až ve 100% cervikálních prekancerózních lézí. Ve více než 50% karcinomů vulvy, vaginy, penisu a anu byla detekována HPV DNA. Nejčastěji se vyskytujícím typem HPV v anogenitálních karcinomech, ale i u zdravých, je HR HPV 16, dalšími typy jsou HPV 18, 31, 33, 51 a další. V urologii známá kondylomata accuminata jsou vyvolána LR HPV 6, 11 nebo 42. Zatímco v prekancerózách je obvykle zastoupeno spektrum HPV typů, se závažností onemocnění se jejich počet snižuje a u karcinomů zpravidla detekujeme pouze HR HPV. Přítomnost HR HPV je nutným prvkem k zajištění perzistence a progresu onemocnění. U mladých žen obvykle bývá infekce přechodná, u starších žen naopak často perzistentní.

Klinický obraz

U mužů, stejně jako u žen, bývá infekce bezpříznaková. Léze mohou bohužel být lokalizované

i v místech nepřístupných běžnému vyšetření. Zdrojem infekce mohou být intraepiteliální léze na penisu a v uretře, vyloučen není ani původ v močovém měchýři, prostatě, nadvarleti či ejakulátu.

Většina nositelů HPV infekce s klinickými projevy tvoří protilátky, které reagují s antigeny, odvozenými od virových proteinů. Při spontánní regresii nebo účinné léčbě mohou protilátky klesnout či zcela vymizet. Přítomnost protilátek v časných fázích onemocnění je spojeno s vyšším rizikem vzniku nádorového onemocnění.

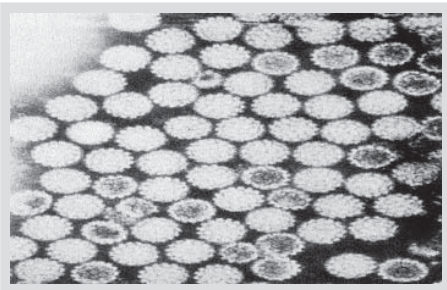
V histopatologickém obraze je charakteristickým nálezem v epitelálních buňkách nález koilocytů, buněk s velkým jádrem obklopeným průhlednou cytoplazmou, a ztráta jader. Nepřítomnost koilocytů není důkazem nepřítomnosti HPV infekce.

Exofytické formy jsou viditelné pouhým okem, nalezneme je na penisu, v uretře, vulvě, pochvě, na čípku, v anální a perianální oblasti. Jinou, častější formou jsou plošné léze, které zviditelníme po aplikaci 3% kyseliny octové. Po její aplikaci léze typicky vybledne.

Materiál a metodika

K diagnostice ve spolupráci s Národní referenční laboratoří pro papilomaviry používáme metodiku PCR – polymerázovou řetězovou reakci. Výsledkem je stanovení typu HPV.

Obrázek 1. Virus HPV – elektronová mikroskopie



5-fluorouracil (5-FU) je antimetabolit, který je často používán v onkologické praxi v léčbě solidních nádorů, včetně nádorů kůže. 5-FU jsme aplikovali intralezionálně či intrauretrálně v ambulanci, další aplikace do uretry si prováděl pacient sám.

Předkládáme výsledky 13 mužů s HR HPV (16 nebo 18). Všichni nemocní byli asymptomaticí, u třech byla exofytická forma onemocnění, u ostatních mikropapilární. Průměrný věk mužů byl 26 let <18;50>. Všichni byli léčeni anamnesticky podofylinem s minimální odpovědí na léčbu nebo s progresí onemocnění. Součástí léčby je alespoň půlroční ochranný režim s nutností pouze chráněného sexuálního styku.

Výsledky

U všech nemocných po šestitýdenní aplikaci došlo k vymizení lézí. Ty nebyly zjistitelné ani po aplikaci kyseliny octové. V odstupu 4 měsíců byla HR HPV prokázána metodou PCR pouze u jediného pacienta

(polymerase chain reaction). Po II. cyklu aplikace 5-FU došlo i u posledního pacienta k vyléčení.

Systémové příznaky po aplikaci cytostatika jsme nepozorovali.

Lokální iritace uretrální sliznice nebyly výrazné a nevedly k přerušení léčby. Iritace na kůži jsme ošetřili pomocí mupirocinu s poměrně rychlým ústupem obtíží.

Diskuze

U pacientů s makroskopickou lézí způsobenou HPV infekcí je nejčastěji používanou léčbou chirurgická ablace. Nicméně u velké části nemocných, především na dermatologických pracovištích bývají aplikovány chemické látky. Jejich obliba je vysoká především u exofytických lézí. Nejčastěji bývá používán podofylin nebo podofylo toxin (biologicky aktivní složka podofylinu). Poslední možností léčby jsou imunomodulační a antivirové přípravky. Interferony a 5-FU bývají podávány především u diseminovaných forem onemocnění a nemají být aplikovány na genitálie. Imiquimod (imunomodulátor, který indukce produkci interferonu a dalších cytokinů a tím stimuluje buněčnou složku imunitní odpovědi), patří k novějším přípravkům. Jeho účinnost je vysoká, aplikace bývá provázena mnohdy nepříjemnými kožními reakcemi a systémovými příznaky. U pacientů se syndromem HIV a HR HPV může být slibným podávání cidofiru. Mechanismus účinku spočívá v inhibici replikace viru.

Nepochybně zásadní význam má prevence. Kromě pravidel o bezpečném sexuálním životě se do budoucna jeví perspektivním podání profylaktických vakcín. Ty by měly i na našem trhu být k dispozici v první polovině roku 2007. Podání vakcín proti HPV je spojeno s množstvím etických, ekonomických a právních otázek, ale i medicínských. Na mnohé přinese odpovědi teprve dlouholetá praxe.

Závěr

Východiskem pro rozvoj zhoubného nádorového onemocnění může být mnohdy pouze kosmetická afekce. Vysoká incidence zhoubných nádorů děložního čípku v České republice by nás měla vést k vyhledávání možných lézí a jejich adekvátní léčbě. Aplikace 5-FU je jednou z možností farmakologické léčby HR HPV. Vakcíny podané v době před prvním sexuální stykem by měly vést ke snížení incidence alespoň určitých typů HPV, ale i v budoucnosti budeme léze vyvolané papilomaviry léčit. Vzhledem k sexuálnímu přenosu bychom měli v urologických ambulancích věnovat větší pozornost tak rozšířenému a „urologicky opomíjenému“ onemocnění.

Literatura u autorky

MUDr. Michaela Matoušková
Urocentrum Praha
Karlovo nám. 3, 120 00 Praha 2
e-mail: matouskova@urocentrum.cz