

Kłykciny kończyste – leczenie

Condylomata acuminata – treatment

ALICJA KOWZAN-KORMAN

Oddział Dermatologii Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu,
ordynator Oddziału prof. dr hab. med. Ryszard Żaba

Abstract

Condylomata acuminata are benign verrucose forms localised usually in the anogenital region and caused by human papilloma virus infection (mostly by HPV-6 and HPV-11). Anogenital inflammation changes, tissue lesions and immunodeficiency are conducive to the development of condylomata acuminata.

The usual ways of HPV transmission include sexual intercourse, labour and hygienic neglect.

This article reviews up-to-date knowledge on contemporary treatment methods of condylomata acuminata.

Key words: *condylomata acuminata, imiquimod, laser vaporisation.*

Streszczenie

Kłykciny kończyste są to łagodne zmiany brodawkowe, występujące w okolicy narządów płciowych, wywołane przez wirusa brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus, HPV) najczęściej typu 6 i 11. Powstawaniu kłykciny kończystych sprzyjają zmiany zapalne w okolicy narządów płciowych, uszkodzenia i maceracja tkanek otaczających oraz stany przebiegające ze zmniejszeniem odporności.

Do zakażenia może dojść podczas stosunku płciowego, porodu oraz w przypadku zaniedbań higienicznych.

W niniejszym artykule przedstawiono przegląd aktualnej wiedzy w zakresie sposobów leczenia kłykciny kończystych.

Słowa kluczowe: *kłykciny kończyste, imikwimod, laseroterapia.*

(PDiA 2003; XX, 5: 316–320)

Kłykciny kończyste to przerosłe, kalafiorowate grudki, zlokalizowane głównie na brzegu żołądki, w okolicach wędzidełka, na wewnętrznej blaszce napletka, w okolicy odbytu. Są one miękkie i mają różną barwę, mogą być koloru skóry, czerwone lub brunatne [1].

Wyróżnia się 3 odmiany brodawek umiejscowionych na narządach płciowych śluzówkach wokół odbytu. Są to: klasyczne kłykciny kończyste, odmiana płaska (kłykciny płaskie) oraz brodawki olbrzymie, stanowiące formę destrukcyjną [2]. Cechuje je bardzo wysoka zaraźliwość. Są one najczęściej przenoszone drogą płciową. Wywołują je wirusy HPV 6 i HPV 11, te same, które powodują kłykciny płaskie szyjki macicy oraz brodawczaki krtani. Ponadto kilka typów HPV izolowanych zakażeniach narządów płciowych, zwłaszcza HPV 16 i HPV 18, wydaje się mieć właściwości onkogenne [2, 3].

Stwierdzenie obecności brodawek okolicy odbytu u dzieci może nasuwać podejrzenie wykorzystywania

seksualnego, chociaż zazwyczaj do zakażenia dochodzi na drodze autoinokulacji [2, 4, 5].

Najlepsze warunki do wzrostu brodawek narządów płciowych stanowi ciepłe i wilgotne otoczenie: pod napletkiem, w okolicy odbytu i warg sromowych. Do zakażenia HPV mogą predysponować współistniejące choroby, stany zapalne skóry okolicy odbytu, przewlekłe upławy z pochwy lub stulejka [2, 3].

Zakażenia genitalnymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego należą do najczęstszych zakażeń wirusowych przenoszonych drogą płciową. Szacuje się, że u ok. 1% populacji osób aktywnych seksualnie występują na narządach płciowych kłykciny kończyste, które są wywołane przez wirusy HPV niskiego ryzyka: HPV 6 i HPV 11. U ok. 15-20% osób bez widocznych zmian klinicznych (zwłaszcza u młodych kobiet między 18. a 25. rokiem życia) wykrywa się dzięki badaniom molekularnym DNA HPV na błonach śluzowych narządów płciowych

Adres do korespondencji: Alicja Kowzan-Korman, ul. Kasprowicza 12, 64-500 Szamotuły, e-mail: mkorman@poczta.onet.pl

wych. Obserwuje się także wzrost częstości zakażeń HPV i kłykcin kończystych u dzieci [4, 7].

HPV może mieć znacznie bardziej niekorzystny wpływ na organizm pacjenta z upośledzeniem odporności. Dotyczy to zwłaszcza osób po transplantacji narządów, z chorobą Hodgkina czy też chorych z HIV/AIDS, a także pacjentów poddanych chemioterapii. W takich przypadkach obserwuje się występowanie brodawek w postaci mnogiej, są one miękkie i bardziej odporne na stosowane leczenie [2].

Leczenie

W leczeniu kłykcin kończystych stosuje się różne metody terapeutyczne. Jednak duży wybór środków leczniczych nie może przesłaniać faktu, że żaden z nich nie charakteryzuje się 100% skutecznością. Leczenie nie powinno doprowadzać do tworzenia się blizn, nie może być zbyt agresywne i bolesne. Intensywna terapia powinna dotyczyć brodawek, które potencjalnie mogą ulec transformacji nowotworowej, jak np. guzy Buschke-Loewensteina i powiększające się zmiany w przebiegu brodawkowej dysplazji naskórka czy też brodawek u osób z obniżoną odpornością [2, 3, 5].

Podofilina i podofilotoksyna

Głównym środkiem cytostatycznym używanym w leczeniu kłykcin kończystych jest podofilina – inhibitor przemian mitotycznych cytoskeletonu. Związek ten jest w jabłkach *Podophyllum peltatum*. Podofilinę stosuje się w postaci 20% roztworu. Ekstrakty roślinne cechuje bardzo duża zmienność, dlatego produkowane z nich preparaty są również niejednolite pod względem składu. Preparat ten stosuje się na zmiany zlokalizowane w obrębie błon śluzowych [2]. Niewłaściwe zastosowanie roztworu podofiliny może jednak spowodować objawy toksyczne pod postacią nudności, wymiotów, bólów brzucha, biegunki, uszkodzenia szpiku, nerek, wątroby, a nawet mięśnia sercowego [5].

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia sugerujące zaprzestanie stosowania podofiliny w leczeniu kłykcin kończystych z uwagi na jej niską skuteczność, wysoką toksyczność i mutagenność [8, 9].

Zaleca się natomiast stosowanie 0,5% roztworu podofilotoksyny, która jest oczyszczoną podofiliną o znacznie mniejszej toksyczności i bardziej skutecznym działaniu (stosowana 3 dni w tyg. 2 razy dziennie) [5, 8, 9]. Podofilotoksyna jest jednak przeciwwskazana w ciąży, gdyż może wywoływać poronienia [6]. Ostatnio podofilotoksyna pojawiła się w postaci 0,5% żelu do stosowania miejscowego, co znacznie ułatwia aplikację, gdyż prościej jest w dokładnie wyznaczonym miejscu nałożyć żel palcem niż nanieść płyn szpatułką z wacikiem [6].

5-fluorouracyl

5% kremy i maści z 5-fluorouracylem, lekiem cytostatycznym, stosuje się rzadko w leczeniu kłykcin kończystych. Preparat aplikuje się raz dziennie, wyłącznie na zmiany chorobowe. Nie zaleca się stosowania go na duże powierzchnie. W czasie leczenia mogą wystąpić następujące objawy niepożądane: ból, świąd, pieczenie, podrażnienia, obrzęk i bliznowacenie. Obserwowano również ogólne działania uboczne, takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe, trombocytopenia i neutropenia. Leczenie jest całkowicie przeciwwskazane u kobiet w ciąży i dzieci. W czasie leczenia kobiety powinny stosować antykoncepcję, ze względu na teratogenne działanie leku. Biorąc pod uwagę następstwa stosowania 5-fluorouracylu przez dłuższy czas lub w dużych dawkach, uważa się, że jest to leczenie ostatniego rzutu [2, 5, 6]. W USA wprowadzono żel do wstrzyknięć z 5-fluorouracylem i adrenaliną. Największym problemem przy stosowaniu tego preparatu u kobiet jest konieczność wykluczenia ciąży [6].

Interferon alfa

W terapii zmian trudnych do leczenia w sposób tradycyjny używanych jest aktualnie kilka różnych interferonów. Można je podawać bezpośrednio do zmiany skórnej, często w połączeniu z mechanicznym usunięciem brodawki. Przy dużej liczbie brodawek interferony są stosowane w formie iniekcji podskórnych. W Niemczech jest dostępny żel do stosowania miejscowego, zawierający interferony [2].

Interferon alfa pełni ważną rolę w odporności, jest cytokiną o pewnym działaniu przeciwwirusowym. Podjęto próby domięśniowego lub doogniskowego stosowania interferonu alfa w dużych dawkach (10 do 6 j. 3 razy w tyg. przez 12–16 tyg.) jednak nie uzyskano spodziewanego efektu (częste nawroty) [7].

Skojarzona terapia interferonem alfa i retinoidami nie przyniosła spodziewanego efektu w praktyce klinicznej, pomimo wykazanego w warunkach doświadczalnych antyproliferacyjnego działania retinoidów, synergistycznego z interferonem alfa, w nowotworach związanych z HPV [10–12].

Imikwimod

Najnowszym lekiem do stosowania miejscowego o dużej skuteczności jest imikwimod w 5% kremie. Ma on zdolność do indukowania *in situ* prozapalnych cytokin, odgrywających główną rolę w odporności wrodzonej. Silnie pobudza miejscową produkcję interferonu alfa i TNF-alfa [7, 13, 14]. Modulacja odporności nabytej polega na uaktywnieniu komórek Langerhansa i ich migracji do okolicznych węzłów chłonnych, gdzie prezentują antygeny

limfocytom T. Prowadzi to do indukcji prozapalnych cytokin typu Th1 – głównie interferonu gamma poprzez interleukinę 12 (IL-12), wydzielaną przez pobudzony układ monocyty/makrofagi [7]. Imikwimod stymuluje cytotoksyczne komórki NK (*natural killers*) i makrofagi do wydzielania cytokin. Indukuje to produkcję IL-1, IL-6, IL-8 i GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) oraz MIP-1 (*macrophage inflammatory protein*) i MCP-1 (*macrophage chemotactic protein*) [7].

Imikwimod powoduje zmniejszenie liczby kopii wirusowych, zmniejszenie ekspresji onkoprotein wirusowych E6 i E7, utrzymujących się stale w proliferujących komórkach nabłonka oraz mRNA kodującego białko kapsydowe (osłonki wirusa) L1 [7, 16].

Wykazano też, że imikwimod wywiera działanie hamujące na angiogenezę zależną od czynników produkowanych przez komórki nowotworowe. Fakt ten wydaje się być odpowiedzialny za korzystne działanie imikwimodu w stanach przedrakowych i rakach skóry [7].

Imikwimod w postaci 5% kremu stosowany wg schematu: 3 dni w tyg. (z pozostawieniem na noc) przez 16 tyg. skuteczność tego leku jest oceniana jako wysoka [7, 13, 14]. W ciągu 16 tyg. uzyskiwano ustąpienie kłykciny [17]. Obserwowano stosunkowo niewielki odsetek nawrotów [6, 7, 13, 14].

Imikwimod jest lekiem bezpiecznym. Nie stwierdzono żadnych reakcji ogólnych, związanych z aplikacją imikwimodu. Obserwuje się miejscowe odczyny o charakterze zapalnym, które są na ogół miernie nasilone, w postaci zaczerwienienia, obrzęku oraz uczucia pieczenia, niekiedy występują nadżerki, rzadko powierzchowne owrzodzenia. W takich sytuacjach zaleca się przerwę w leczeniu, aż do wygojenia się zmian. Po zakończeniu leczenia obserwowano niekiedy odbarwienia lub przebarwienia oraz (bardzo rzadko) powierzchowne bliznowacenie [18].

Imikwimod może być również stosowany u dzieci, przy doborze dawek niewywołujących dużych odczynów miejscowych [4].

Istnieją doniesienia o próbie stosowania tamponów doodbytniczych zawierających imikwimod u pacjentów po chirurgicznym usunięciu kłykciny z kanału odbytu w celu uniknięcia nawrotów. Tampony stosowano 3 razy w tyg. przez 3–4 mies. W badaniu kontrolnym po 9 mies. u żadnego spośród 10 badanych nie obserwowano wznowy [15].

Cidofovir

Cidofovir jest analogiem cytydyny, stosowanym dożylnie w leczeniu zapalenia siatkówki wywołanego przez wirus cytomegalii u pacjentów z AIDS. Z uwagi na szeroki zakres działania cidofoviru, m.in. przeciwko HPV, potwierdzone *in vitro*, prowadzi się próby miejscowego

stosowania tej substancji na kłykciny kończyste narządów płciowych i odbytu [19].

Krioterapia

W leczeniu kłykciny kończyste stosuje się też krioterapię. W zależności od rozległości i postaci zmian wybiera się do tego celu metodę natrysku lub używa się aplikatorów zamkniętych, chłodzonych ciekłym azotem lub podtlenkiem azotu. W metodzie natryskowej stosuje się zamrażanie przez 10–60 s w zależności od powierzchni zmian, zaś przy użyciu aplikatorów czas zamrażania wynosi 30–90 s. Zabiegi wykonuje się w odstępach 7–14-dniowych. Do ustąpienia zmian konieczne jest niekiedy nawet wielokrotne powtórzenie zabiegów [2, 5].

Laseroterapia

Laseroterapia jest również jedną z polecanych metod leczenia kłykciny kończyste. Najczęściej stosuje się lasery CO₂. Savoca i wsp. laserem CO₂ leczył grupę 80 kobiet z kłykciny kończyste. Po 12 mies. od zabiegu nawroty choroby zaobserwowano w grupie 12,5% pacjentek [20].

Laseroterapię stosuje się też u kobiet w ciąży. Gay i wsp. leczyli tą metodą 18 ciężarnych kobiet (w 15.–38. tyg. ciąży). W badaniu kontrolnym wykonanym jeszcze w czasie trwania ciąży stwierdzono nawrót u 2 pacjentek. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych, takich jak np. poronienie, poród przedwczesny, krwawienie czy zakażenie [21].

Istnieją doniesienia o próbach zastosowania wstrzyknięć interferonu alfa-2b jako terapii wspomagającej waporizację laserem CO₂ u pacjentów z kłykciny okolicy narządów płciowych i odbytu. Zaobserwowano mniejszy odsetek nawrotów w porównaniu ze stosowaniem tylko laseroterapii [22].

Laser CO₂ okazał się też skuteczny w usuwaniu olbrzymich kłykciny kończyste [23]. Wielu autorów potwierdza, że laseroterapia jest prostą, efektywną i bezpieczną metodą leczenia brodawek narządów płciowych [20, 24].

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest najczęściej stosowane w zmianach rozległych [25, 26] lub w przypadku nawrotów kłykciny po innych metodach terapii. Wymaga ono zastosowania znieczulenia miejscowego (np. kremem EMLA zawierającym 2,5% prilokainy i 2,5% lidokainy), a czasami ogólnego. Zaleca się usuwanie zmian nożyczkami (szczególnie polecane przez niektórych autorów są nożyczki stosowane podczas zabiegów okulistycznych). Właściwe cięcia powinno być wykonane w warstwie siateczkowej skóry. W bogato unaczynionym obszarze rana goi się bardzo szybko i nie powstaje blizna [6].

Szczepionka przeciwko HPV

Do tej pory prace nad szczepionką przeciwko HPV były utrudnione z powodu braku podłoża do hodowli wirusów oraz modeli zwierzęcych, które reprodukowałyby pełen cykl życiowy wirusa. Ostatnio używając techniki rekombinowanego DNA uzyskano podjednostkę szczepionki. Składa się ona z proteiny większej osłonki L1 lub L1 wraz z proteiną mniejszą L2, które układają się na wzór pustego kapsydu wirusa (VLP – *wirus like particles*). Morfologicznie i immunologicznie cząstki te przypominają aktywny wirion. Są one bezpieczne, ponieważ nie zawierają onkogenego DNA. Immunizacja VLP prowadzi do wytworzenia specyficznych, długo utrzymujących się przeciwciał u zwierząt i ludzi. Próby przeprowadzone na zwierzętach i ludziach okazały się skuteczne. Obecnie prowadzone są badania nad bezpieczeństwem i skutecznością szczepionki w celu przeciwdziałania zakażeniom wirusem HPV [26].

Obserwacje kliniczne wykazały, że zakażenia HPV, zarówno skóry, jak i w obrębie narządów płciowych, u osób immunokompetentnych mają wyraźną tendencję do samoistnego ustępowania. Niektórzy autorzy krytykują rutynowe leczenie kłykcin kończystych uważając, że stanowią one tylko problem kosmetyczny. Jednak większość pacjentów po uzyskaniu informacji, że zmiana wywołana jest przez wirus przenoszony drogą płciową i że można nim zarazić inną osobę, decyduje się na leczenie. Usuwając kłykciny usuwa się rezerwuuar wirusa. Można w ten sposób ograniczyć ryzyko dalszej transmisji.

Wybierając metodę leczenia lekarz bierze pod uwagę różne czynniki: wiek i płeć pacjenta, lokalizację, liczbę i wielkość brodawek. Wraz z opracowywaniem nowych metod leczenia wzrasta skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Piśmiennictwo

- Juszkiewicz-Borowiec M: Wykwity skórne w diagnostyce dermatologicznej. Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., Lublin 2002.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al.: Dermatologia. Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., Lublin 2002.
- Jabłoński S, Chorzelski T: Choroby skóry. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
- Majewski S, Pniewski T: Zmiany okolic narządów płciowych odbytu u dzieci wywołane przez wirusy brodawczaka ludzkiego i mięczaka zakaźnego – profilaktyka i leczenie. Dermatologia, WS 2/IV/2003: 14-7.
- Szepietowski J: Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
- Ralph M Richart, Karl R Beutner, Ferenczy A: Kłykciny kończyste – postępowanie. Ginekologia po Dyplomie, 1999, 2: 5-17.
- Majewski S, Jabłońska S: A New immunomodulator – imiquimod for the treatment of HPV-associated tumors of genital mucosa and the skin. Przegląd Dermatologiczny, 2003, 90: 47-53.
- Longstaff E, von Krogh G: Condyloma Eradication: Self-Therapy with 0.15-0.5% Podophyllotoxin versus 20-25% Podophyllin Preparations- An Integrated Safety Assessment. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2001, 33: 117-37.
- von Krogh G, Longstaff E: Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. Sex Trans Infect, 2001 Dec, 77 (6): 409-12.
- Majewski S, Szmurło A, Marczak M, et al.: Synergistic effect of retinoids and interferon alfa on tumor induced angiogenesis: anti-angiogenic effect on HPV-harboring tumor cell lines. Int J Cancer, 1994, 57: 81-5.
- Skopinska M, Majewski S, Bollag W, et al.: Calcitriol and isotretinoin combined therapy for precancerous and cancerous skin lesions. J Dermatol Treat, 1997, 8: 5-10.
- Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM, et al.: 13-cis retinoic acid and interferon 2alfa: effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. J Nat Cancer Inst, 1992, 84: 235-41.
- Velata JJ, Badia X; ESCCRIM group: Effectiveness, satisfaction and compliance with imiquimod in the treatment of external anogenital warts. Int J STD AIDS, 2003, 14: 11-7.
- Hengge UR, Esser S, Schultewolter T, et al.: Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. British Journal of Dermatology, 2000, 143: 1026-31.
- Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, et al.: Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. British Journal of Dermatology, 2002, 147: 757-9.
- Phels WC, Barnes JA, Lobe DC: Molecular targets for human papillomaviruses: prospects for antiviral therapy. Antivir Chem Chemother, 1998, 9 (5): 359-77.
- Slade HB: Cytokine induction and modifying the immune response to human papilloma virus with imiquimod. Eur J Dermatol, 1998, 8: 13-6.
- Fife KH, Ferenczy A, Douglas JM, et al.: Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, or three times a day. Sex Transm Dis, 2000, 28: 226-31.
- Safrin S, Cherrington J, Jaffe HS: Clinical uses of cidofovir. Rev Med Virol, 1997, 7 (3): 145-56.
- Savoca S, Nardo LG, Rosano TF, et al.: CO (2) laser vaporization as primary therapy for human papillomavirus lesions. A prospective observational study. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001, 80 (12): 1121-4.
- Gay C, Terzibachian JJ, Gabelle C, et al.: Carbon dioxide laser vaporization of genital condyloma in pregnancy. Gynecol Obstet Fertil, 2003, 31 (3): 214-9.
- Vance JC, Davis D: Interferon alfa-2b injections used as an adjuvant therapy to carbon dioxide laser vaporization of recalcitrant ano-genital condylomata acuminata. J Invest Dermatol, 1990, 95: 146-8.
- Carrozza PM, Merlani GM, Burg G, et al.: CO(2) laser surgery for extensive, cauliflower-like anogenital condylomata acuminata: retrospective long-term study on 19 HIV-positive and 45 HIV-negative men. International Journal for Clinical and Investigative Dermatology, 2002, 205: 255-9.
- Ruffieux C, Gueissaz F, Morier P: Treatment of condylomata acuminata: efficacy of the carbon dioxide laser. Ann Dermatol Venerol, 1990, 117: 97-101.
- Ergun SS, Kural YB, Buyukbabani N: Giant condyloma acuminatum. Dermatol Surg, 2003, 29: 300-3.
- Bologna J, Jorizzo J, Rapini R: Dermatology, t. I, 1217-33, MOSBY 2003.