

HPV INFEKCE ANOGENITÁLNÍ

Miloslav Salavec

XV. Vakcinologické dny

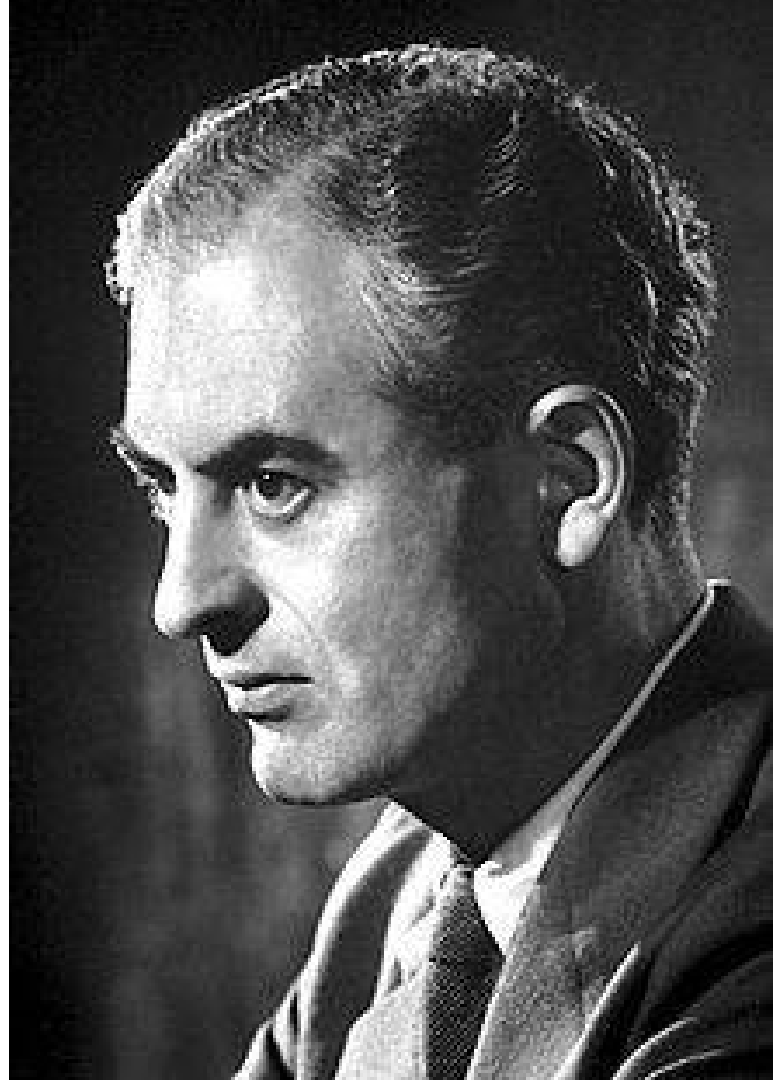
Hradec Králové

5.října 2019

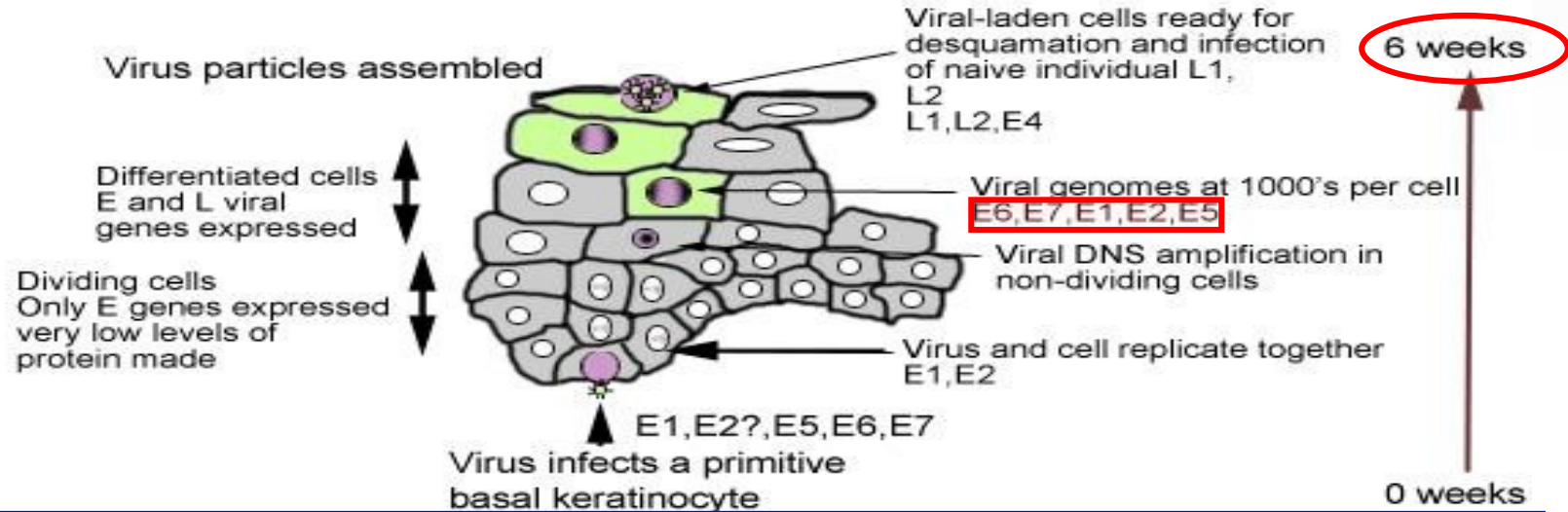


Sir Peter Medawar

- VIRUS IS SIMPLY
A PIECE OF BAD NEWS
WRAPPED UP
IN A PROTEIN



Infekční cyklus HPV



Exclusively intraepithelial infectious cycle no cytolysis or death, no viraemia, long infectious cycle

HPV infekce anogenitální

HPV - vedou ke vzniku epiteliálních tumorů kůže a sliznic

HPV - 3 klinické kategorie

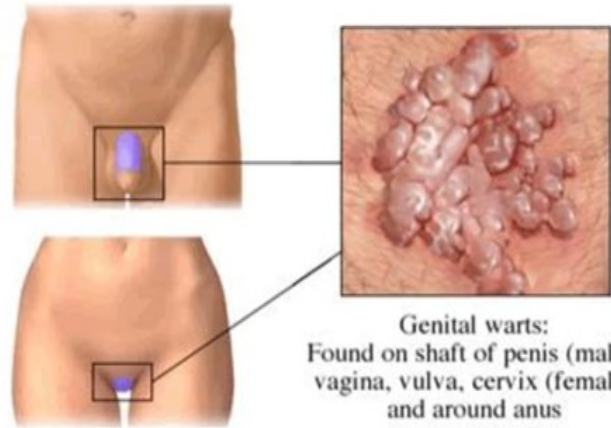
- **Anogenitální či slizniční**

(latentní-asymptomatické, subklinické a klinické) – **condylomata acuminata, cervikální leze, anální tumory**

- **Non-genitální kožní a slizniční**
veruky, Bowenoidní papulóza (carcinoma in situ), FEH (fokální epiteliální hyperplázie -Morbus Heck, HPV 13,32)

- **Epidermodysplasia verruciformis**

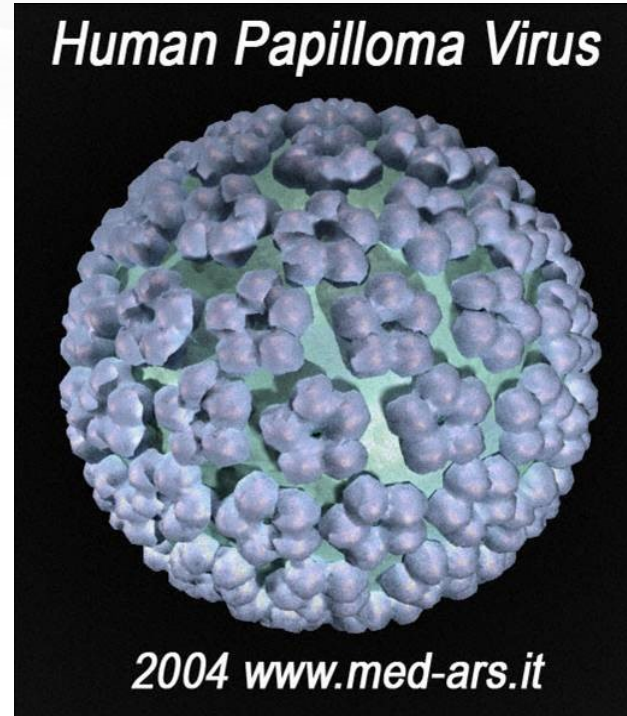
Human Papilloma Virus and Warts



Genital warts:
Found on shaft of penis (male),
vagina, vulva, cervix (female)
and around anus

HPV infekce anogenitální

- Predilekce určitých virových genotypů k infekci specifických epidermálních okrsků určuje oblast postižení
- **Condylomata acuminata - výrazem anogenitální infekce epidermotropními HPV (6,11 nejčastěji izolovány)**



HPV infekce anogenitální

- **35 subtypů HPV – afinita ke genitální krajině, až 60 subtypů může být příčinou kondylomat**
- Zvýšené riziko neoplazie u obou pohlaví (high-risk)
- Latentní perioda týdny až měsíce
- **Lokalizace** - penis, vulva, vagina, cervix, perineum, perianální oblast
- Příležitostně - v orofaryngu, laryngu a v oblasti trachey
- **Rizikové faktory** – kouření, orální kontracepce, promiskuita a časný nástup sexuálního života

HPV infekce anogenitální - epidemiologie

- **USA** - incidence roční 1%, **nejčastější STI**
 - **prevalence 4x vyšší za posledních 20 let**
- **Pohlaví** - muži i ženy stejná vnímavost, 75% postižení hlášeno u mužů
- **Věk** - nejvyšší prevalence 17-33 let, vrchol 20 – 24 let

HPV infekce anogenitální - prognóza

- Špatná odpověď na terapii, recidivy (> 50% po 1 roce) v řadě případů
- Recidivy cervikální dysplázie u žen neovlivněny léčbou jejich partnerů
- **Mortalita** – dána sekundárně díky maligní transformaci, onkogenní potenciál HPV-6 a -11 nízký, přesto zvýšení rizika karcinomu genito-urinárního traktu u postižených mužů 3x vyšší
- **Imunitní deficit** – časté infekce a závažnější průběh (rozsah, onko transformace,...)

HPV infekce anogenitální - prognóza

- **Latentní infekce** – přechod v aktivní formu v graviditě
- **Ženy** – riziko akutní obstrukce uretry
- **Psychosociální dopady** při lokalizaci infekce v oblasti genitálu

HPV infekce anogenitální - příčiny recidiv

- Recidiva infekce **sexuálním kontaktem**
- **Dlouhá inkubační perioda** HPV
- **Virus** v povrchových vrstvách kůže a sliznice, **mimo kontakt s lymfatickým systémem**
- **Perzistence viru** v okolních strukturách kůže, ve vlasových folikulech a na místech neadekvátně dostupných intervenci
- **Přehlednuté či hluboké léze**
- **Subklinické léze**
- **Imunosuprese** v pozadí

HPV infekce anogenitální - anamnéza

- Nebolestivé hrbolky, pruritus a výtok
- U 2/3 pacientů s kontaktem s infekčním partnerem **vývoj leze do 3 měsíců** (většinou vícečetné leze, více než 1 okrsek)
- Možná indikace předchozích či současných jiných STI
- Orální, laryngeální či tracheální slizniční leze (méně časté) s **přenosem orálně-genitálním**
- **Anální styk** – nutné pečlivé vyšetření anální a perianální krajiny

HPV infekce anogenitální - anamnéza

- Krvácení z uretry či obstrukce močových cest (zřídka) při postižení meatu
- Vaginální krvácení v graviditě díky erupcím kondylomat
- Krvácení po koitu
- Latentní infekce s možným přechodem v aktivní formy, zejména v graviditě a v imunosupresi
- Možná spontánní regrese lezí, statický stav či progrese

Vstupní vyšetření – „checklist“

- Trvání lezí
- Anamnéza kondylomat v minulosti
- Lokalizace verukózních lezí: análně a/nebo orálně
- Předchozí terapie a klinické výsledky
- Monogamní styk/promiskuita
- Kouření
- Stav imunity a komorbidit
- Diabetes
- Alergie na anestetika
- Anamnéza dalších STI

HPV infekce anogenitální - klinika

- U imunosuprimovaných a jedinců s análním stykem kontrola anální a perianální krajiny
- **NUTNÉ VYLOUČIT DALŠÍ JINÉ STI**
(ulcerace, adenopatie, výtok, puchýřky)
- U mužů predilekce na penisu a glans, u žen vulvovaginálně a v oblasti cervixu

HPV infekce anogenitální - klinika

- Izolované či vícečetné papulózní erupce perlovitého, filiformního, květákovitého či houbovitého vzhledu, někdy i plaky
- Leze hladké (zejména v oblasti penisu), verukózní či lobulární
- Postižení více okrsků simultánně - časté
- Některé leze subklinické, ukryty v ochlupení či v oblasti vnitřního listu předkožky
- Zbarvení kůže a sliznic - s erytémem či hyperpigmentací

HPV infekce anogenitální - klinika

- Nepravidelnost tvaru, formy a zbarvení – **CAVE** melanom či jiné malignity
- Zevní přítomnost kondylomat vyžaduje pečlivé vyšetření cervixu a uretrální sliznice (přítomny u > 50% žen se zevními projevy)
- Infikovaní muži – subklinické leze uretry $\geq 20\%$
- Infikované ženy se zevními projevy - > 50% negativní Papanicolau test s pozitivitou HPV za užití in situ hybridizace
- Pruritus subjektivně, možný průkaz výtoku

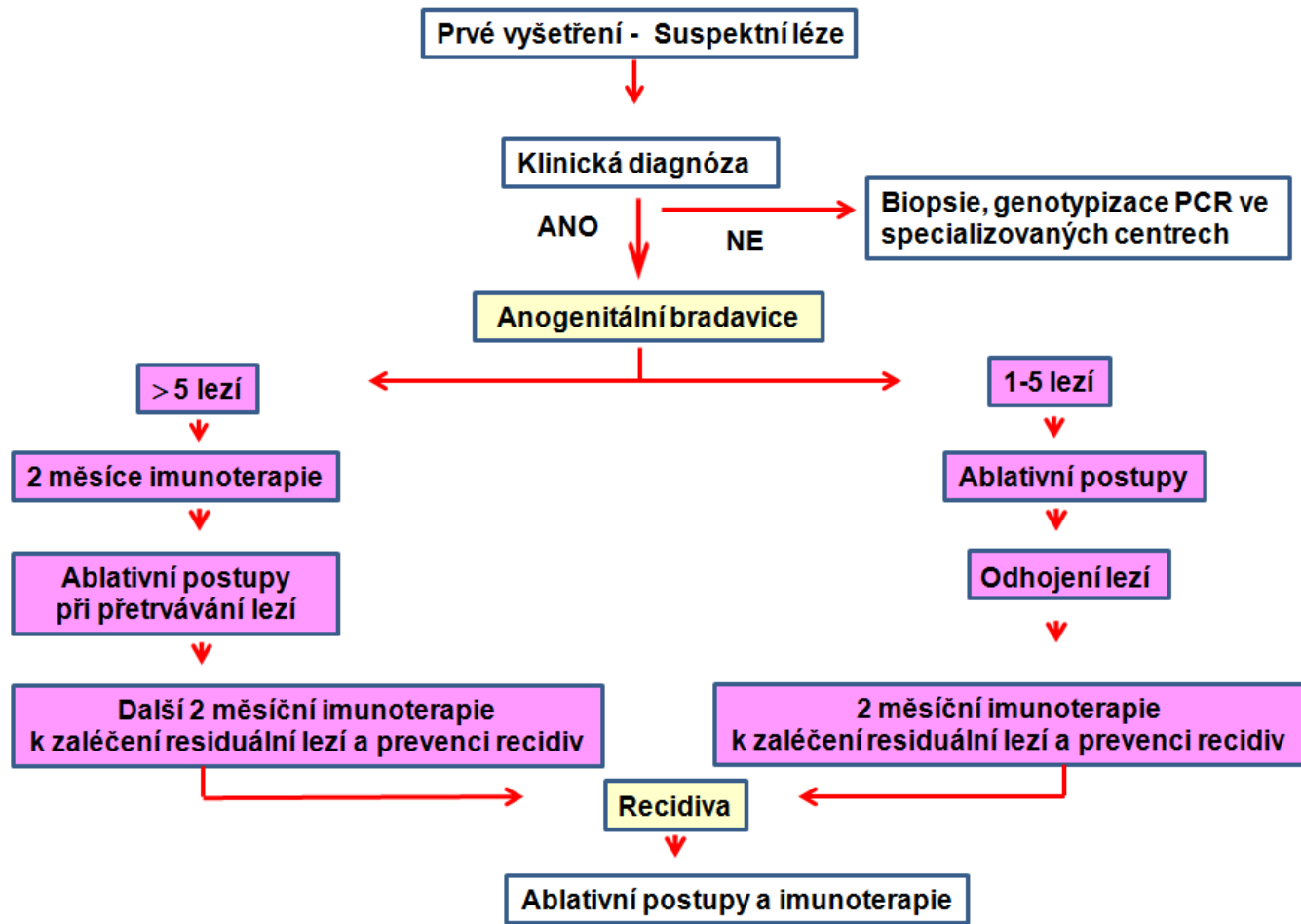
HPV infekce anogenitální - komplikace

- **Lokální estetické**
- **Transformace v genitourinární malignity** u obou pohlaví
- **Přenos** na novorozence, partnery
- **Recidivy**: dle Diamantis et al.* hodnoty od 19% do 3 měsíců, do 23% do 6 měsíců

*Diamantis ML, Bartlett BL, Tyring SK. Safety, efficacy & recurrence rates of imiquimod cream 5% for treatment of anogenital warts. *Skin Therapy Lett.* 2009 Jun. 14(5):1-3, 5.

HPV infekce anogenitální - condylomata acuminata - diferenciální diagnostika

- Condyloma lata (syphilis secundaria acquisita)
- Familiární benigní pemphigus (Hailey-Hailey)
- Herpes simplex infekce
- Keratosis follicularis (Darier Disease)
- Neoplázie (SCC,...)
- Névy
- Perlovité penilní papule
- Vulvární neurofibromatóza
- Vulvární vestibulární papily



HPV infekce anogenitální - condylomata acuminata - vyšetření

- **Pap stěr** – papilomatóza, akantóza, abnormality koilocytů, mírné buněčné abnormality
- **Kolposkopie** (stereoskopický mikroskop) - papilomatóza, akantóza, abnormality koilocytů, mírné buněčné abnormality
- **Biopsie** – indikována u atypických lezí, recidiv po předchozí úspěšné terapii, u rezistencí na terapii a u pacientů s rizikem neoplázií a imunosuprimovaných
- **Filter hybridizace** (Southern blot a slot-blot hybridization), in situ hybridization, polymerázová řetězová reakce PCR – užití v diagnostice a typizaci HPV
- **Hybrid capture**

HPV infekce anogenitální - condylomata acuminata - terapie

- Symptomatická – v naléhavých situacích (zástava krvácení, uvolnění obstrukce močové trubice)
- Vyloučení koexistence dalších STI a jejich terapie
- Screeningové programy a vakcinace

HPV infekce anogenitální - condylomata acuminata - terapie

- **Neléčeno** – možná spontánní regrese, ale i progresse ve velikosti i počtu
- **Úplné odhojení** – do 2 let u 75% jedinců bez intervence

HPV infekce anogenitální - condylomata acuminata - ABLATIVNÍ terapie

- **Kryoterapie** – kryospray 10-15 sekund, event. opakovaně, vedlejší účinky: bolestivost, eroze, ulcerace, pozánětlivá hypopigmentace. Bezpečné v graviditě
- **Elektrodesikace** a **kyretáž**
- **Excize** – nejlepší terapeutická odpověď, nejnižší počet recidiv, odhojení v 63-91%

HPV infekce anogenitální - condylomata acuminata - ABLATIVNÍ terapie

- **CO2 laser, Nd:YAG** – u rozsáhlých a recidivujících stavů, vyžaduje lokální, regionální nebo celkovou anestezii, alternativně pouze EMLA krém. Odhojení ve více než 90%, recidivy ale až okolo 40% CAVE HPV-6 DNA v kouři z laseru
- **Koagulace IR** – koagulace, nekróza tkáně, úspěch u cca 80%
- **Aplikace bichlor- či trichloroctové kyseliny** - lékař

HPV infekce anogenitální - condylomata acuminata - IMUNO terapie

- Aplikace **interferonu** – interferon α_3 , antivirový mechanismus
- Aplikace pacientem:
 - **Imiquimod 5%** krém (Aldara® krém)
 - **Podophyllin** roztok
 - **Podophylotoxin (0,15% krém; 0,5% alkoholový roztok)** - Wartec® (ukončena registrace)
 - Antiproliferativní sloučeniny (**5-fluorouracil**)
 - **Kunekatechiny (sinekatechiny)** – botanický produkt, extrakt z lístků zeleného čaje v lokální aplikaci

HPV infekce anogenitální - condylomata acuminata - vakcíny

- Např. vakcína **Gardasil9** (9vHPV vaccine)
- USA - Cervarix (2vHPV) a Gardasil (4vHPV) ukončeny po 10/2016
- **Role vakcinace v prevenci – SIGNIFIKANTNĚ POZITIVNÍ**

| Účinnost | HPV typ/klinická jednotka |
|-------------------------|---|
| 98% | CERVIKÁLNÍ CA HPV-16,18 asoc. CIN 2/3 nebo AIS |
| 100% | VULVOVAGINÁLNÍ CA HPV-16,18 asoc. VIN 2/3 A VaIN 2/3nebo AIS |
| 75% | ANÁLNÍ CA HPV-6, 11, 16 a 18 asoc. AIN 2/3 nebo AIS |
| 89% u mužů 99% u žen | <u>CONDYLOMATA ACUMINATA</u> Asoc. s HPV-6, 11 |

AAHS=amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfates

GARDASIL®9

AIN=anal intraepithelial neoplasia

VaIN=vaginal intraepithelial neoplasia

AIS=adenocarcinoma in situ

VIN=vulvar intraepithelial neoplasia

CIN=cervical intraepithelial neoplasia

Muži a Ženy; 16-26 let
Efekt u HPV-6, 11, 16 a 18

| Účinnost | HPV typ/klinická jednotka |
|----------|---------------------------------|
| 97% | CERVIKÁLNÍ CA CIN 2/3 |
| 97% | VULVÁRNÍ CA VIN 2/3 |
| 97% | VAGINÁLNÍ CA VaIN 2/3 |

GARDASIL®9

Ženy; 16-26 let
Efekt u HPV - 31, 33, 45, 52,
nebo 58

Prevalence a shoda v HPV infekcích v rizikové populaci mezi heterosexuálními partnery

- **Vysoká prevalence HPV infekce na genitálu mužských partnerů společně s výsledky obdobně časté typově specifické konkordance přítomné v condylomata acuminata nebo lézích CIN potvrzují vzájemnou infekci společně žijících partnerů**
- **To dále potvrzuje vysoká séroprevalence HPV-specifických protilátek u partnerů žen s lézemi**

Prevalence a shoda v HPV infekcích v rizikové populaci mezi heterosexuálními partnery

- **Primární prevence vakcinací - efekt** nejenom dívkám a ženám, ale i chlapcům a mužům
- Dostupné vakcíny jsou profylaktické, očkování přináší maximální benefit při aplikaci před zahájením sexuálního života

HPV vakcinace u verrucae vulgares



JAAD 2019 – studie hodnotící efekt bivalentní HPV vakcíny

- Podání i.m. a intralezionálně v terapii úporných vulgárních veruk
- Intralesionální aplikace (0,1 až 0,4 ml po 2 týdnech do největší veruky, maximálně 6 sezení) vykazala lepší efekt.

HPV infekce anogenitální - condylomata acuminata - terapeutické výzvy

Gravidita

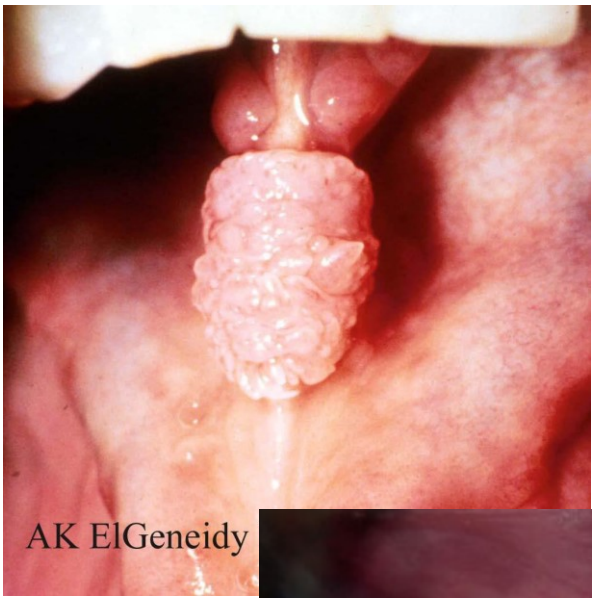
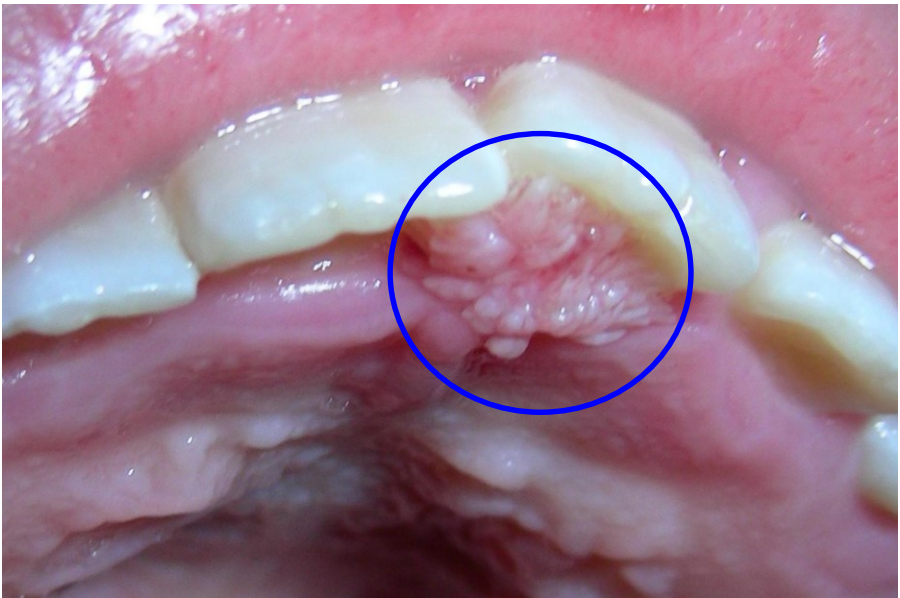
- Aktivace latentní infekce
- Zvýšení rozsahu postižení
- Obtíže s porodem při postižení cervixu, vaginy a vulvy
- Snadné krvácení
- Časté regrese po porodu

Postižení dětí

- Možná infekce novorozenců během porodu infikovaným kanálem porodním
- Incidence perinatálního přenosu na faryngeální struktury až v 50% (zejm. HPV-6 a-11)
- Incidence infekce genitálu u novorozenců 4%, SC ale není doporučeno

HPV infekce anogenitální - condylomata acuminata - monitoring

- **Follow-up:** dermatolog, gynekolog či urolog během 1 týdne, vyloučení dalších STI, terapie
- **Vyšetření sexuálních partnerů**
- **Vyloučení imunosuprese u recidiv a terapeutických selhání (+ biopsie)**

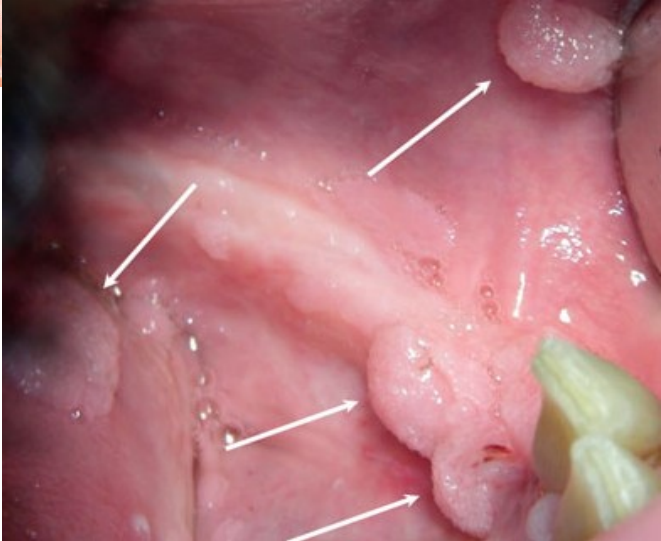


AK ElGeneidy

Peter A Gearhart. Human Papillomavirus (HPV), 2019, <https://emedicine.medscape.com/article/219110-overview>

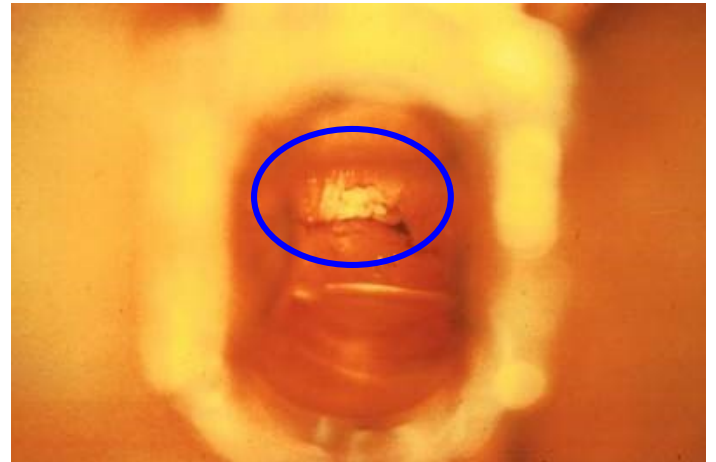


AK ElGeneidy DDS





Delaram Ghadishah. Genital Warts, 2018,
<https://emedicine.medscape.com/article/763014-overview>



Peter A Gearhart. Human Papillomavirus (HPV), 2019,
<https://emedicine.medscape.com/article/219110-overview>



Buschke-Löwenstein - condylomata gigantea - 1925

- **Regionální varianta verukózního karcinomu** společně s orální floridní papilomatózou a s epithelioma cuniculatum
- Tvoří 5-24% of penilních karcinomů a 0,3-0,5% malignit u mužů
- **Maligní transformace** - statistiky uvádí u 30-56% pacientů
- **Faktory onkogeneze** - **protein E6** u HPV-6 a 11 **váže p53 tumor supresorový protein méně efektivně** ve srovnání s HPV16 a -18, což **může** teoreticky **vést ke zrychlené degradaci proteinu p53**, navíc **protein E6 inhibuje transkripci p53**
- **Další faktory** – chronická expozice chemicky definovaným látkám, chronická iritace př. chronická fimóza a špatná hygiena

Buschke-Löwenstein



Sampanis D, Vassiliu P, Siori M, Kotsiomitis E K. Giant Condyloma Acuminatum (Buschke-Lowenstein Tumor): A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]*. 2016; 12(2):61-64 DOI:10.7438/1584-9341-12-2-4

Catharine Lisa Kauffman. Giant Condylomata Acuminata of Buschke and Lowenstein, <https://emedicine.medscape.com/article/1132178-overview>



Děkuji za pozornost