

Dr n. med. Justyna Sicińska

Centrum Medyczne DERMIQ w Warszawie

Współczesne aspekty diagnostyki i leczenia kłykcin kończystych

Kłykcin kończyste (nazywane także brodawkami płciowymi, łac. *condylomata acuminata*, ang. *genital warts*) są zmianami grudkowymi będącymi kliniczną manifestacją zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV). Kłykcin kończyste należą do infekcji przenoszonych drogą płciową (ang. *sexually transmitted infections* – STI), jednak możliwe są także inne sposoby przeniesienia zakażenia.

Brodawki płciowe mogą być leczone zarówno zachowawczo, jak i metodami zabiegowymi. Jak w przypadku wszystkich infekcji przenoszonych drogą płciową należy dążyć do wykonania przez pacjenta badań serologicznych oraz kontroli partnerów osób chorych.

W poniższym artykule przedstawiono aktualne wytyczne sformułowane przez europejską część IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections).

Etiologia

Kłykcin kończyste w ogromnej większości przypadków są wynikiem zakażenia wirusami HPV6 lub HPV11 o niskim potencjale onkogennym. Te właśnie typy HPV stwierdza się u ponad 95% przypadków osób z kłykcinami^[1]. W części przypadków towarzyszy im HPV16, należący do grupy

o wyższym potencjale onkogennym. Ryzyko transmisji zakażenia między partnerami seksualnymi ocenia się na ok. 60%^[2]. Okres latencji może wynosić od 3 tygodni do 9 miesięcy. Niekiedy zmiany pojawiają się u osób, które są od długiego czasu nieaktywne płciowo; może to wynikać z przejścia zakażenia klinicznie niemego w klinicznie jawne przy towarzyszącej zredukowanej odporności, np. w trakcie leczenia cytostatykami. HPV6 lub HPV11 mogą także wywoływać brodawczaki krtani u dzieci rodzonych przez kobiety zakażone HPV.

Obraz kliniczny

Typowe zmiany kliniczne to beżowe, różowawe lub brązowe (u osób o wyższym fototypie) grudki występujące w okolicy narządów płciowych. Przy długim utrzymywa-

niu się zmian mogą być one wyraźnie hiperkeratotyczne. Obecności kłykcin kończy-
stych najczęściej nie towarzyszą objawy subiektywne.

U mężczyzn typowo zmiany w liczbie kilku lub kilkunastu występują na prąciu (często pod napletkiem), w okolicy moszny, niekiedy w okolicy analnej. U kobiet kłykciny kończyste stwierdza się w przedstonku pochwy, na wargach sromowych, niekiedy także w obrębie krocza i odbytu. Zmiany okolicy odbytu często wiążą się z praktykowaniem biernych stosunków analnych, ale mogą występować także u osób, które nie podają tego czynnika predysponującego^[3]. Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania na kłykciny kończyste należą: palenie tytoniu, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, promiskuityzm oraz wczesny wiek inicjacji^[4,5].

Rozpoznanie

W wielu przypadkach rozpoznanie nie nastręcza żadnych kłopotów. Diagnoza bywa trudniejsza w przypadku zmian o nietypowym wyglądzie (np. z powodu maceracji lub nietypowego zabarwienia) lub „trudnej” lokalizacji (ujście cewki moczowej, rowek zażołądny). Warto zadbać o możliwość komfortowego

Tabela 1. Rozpoznanie różnicowe kłykcin kończystych.

Rozpoznanie różnicowe
Brodawki łojotokowe
Liszaj płaski
Kłykciny płaskie (lepieże kiłowe)
Perliste grudki prącia
Plamki Fordyce'a
Mięczak zakaźny
Włókniaki miękkie
Strzępki błony dziewiczej

zbadania pacjenta przy dobrym oświetleniu. W przypadku kobiet wskazane jest badanie w pozycji ginekologicznej, opcjonalnie z założeniem wziernika ginekologicznego. U pacjentów obu płci należy pamiętać o obejrzeniu okolicy odbytu i jamy ustnej (możliwość przeniesienia infekcji przy kontaktach oralno-genitalnych).

Nie w każdym przypadku istnieją wskazania do wykonania biopsji. Zawsze jest ona wskazana w przypadku wątpliwości co do rozpoznania (patrz tab. 1). Także w przypadku podejrzenia transformacji nowotworowej należy dążyć do weryfikacji zmian badaniem histopatologicznym.

Niektórzy klinicyści wykonują dodatkowo tzw. próbę octową polegającą na nałożeniu na podejrzaną zmiany 5-proc. roztworu kwasu octowego, co ma wywoływać bieleńie zmian o charakterze kłykcin kończy-
stych. Z uwagi na niewysoką czułość i swoistość znaczenie tej próby jest przedmiotem kontrowersji. W opinii autorki niekiedy ma ona zastosowanie, szczególnie przy poszukiwaniu zmian drobnych, słabo odróżniających się od otaczającej skóry.

Leczenie

Pacjent może być leczony zachowawczo lub zabiegowo; w wybranych przypadkach lekarz może zdecydować o łączeniu strategii terapeutycznych (tab. 2).

W przypadku rozważania leczenia domowego decyzja o terapii powinna być poprzedzona wnikliwą rozmową z pacjentem. Pozwoli to lekarzowi na zdobycie rozeznania co do możliwości prowadzenia terapii (czy pacjent osiąga do zmian chorobowych, czy jest w stanie precyzyjnie zaaplikować lek).

Leczenie zabiegowe cechuje się większą skutecznością leczenia (powyżej 90%) niż leczenie zachowawcze. Poza samym zjawiskiem oporności na leczenie, dużą rolę od-

grywają czynniki dodatkowe: długi czas terapii, niewygodne aplikowanie i częste występowanie lokalnych reakcji na środek leczniczy (podrażnienie, ból, nadżerki), które utrudniają pacjentom stosowanie się do zaleceń lekarskich.

Nawroty zmian (pojawienie się kłykcin kończystych w tym samym lub nowym miejscu) zdarzają się w przypadku wszystkich form leczenia i obserwowane są u średnio 20-30% pacjentów.

Leczenie zachowawcze

Podofilotoksyna – 0,15-proc. krem lub 0,5-proc. roztwór

Zaleca się stosowanie preparatu dwa razy dziennie przez 3 kolejne dni, z następową czterodniową przerwą. Okres terapii nie powinien być dłuższy niż 4 tygodnie. Leczenie jest łatwe do prowadzenia przy lokalizacji zmian w okolicy łonowej, ponadto nie przedstawia problemu u mężczyzn ze zmianami na prąciu i/lub mosznie. Zmiany mocno skeratynizowane gorzej poddają się terapii podofilotoksyną.

Niektórzy pacjenci ze zmianami w okolicy analnej także mogą być leczeni preparatami podofilotoksyny, jednak z uwagi na trudną aplikację leku wskazana jest pomoc osoby drugiej.

Tabela 2. Leczenie kłykcin kończystych.

Leczenie domowe zachowawcze
Podofilotoksyna – 0,15-proc. krem lub 0,5-proc. roztwór
Imiquimod – 5-proc. krem
Sinekatechina – 10-proc. maść
Leczenie zabiegowe
Krioterapia
Kwas trójchlorooctowy
Elektrokoagulacja, wycięcie/tyżeczowanie, laseroterapia

Skuteczność w usuwaniu kłykcin przy 3-6-tygodniowym leczeniu podofilotoksyną w płynie jest oceniana na 45-83%, zaś przy 4-tygodniowej terapii kremem szacowano ją na 43-70%^[6,7].

Tendencje do nawrotów obserwowano u 6-100% leczonych po 8-21 tygodniach od ustąpienia zmian.

Preparaty podofilotoksyny są przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

Imiquimod – 5-proc. krem

Ten lek o działaniu immunomodulującym najczęściej zaleca się 3 razy w tygodniu na noc, z następowym zmyciem preparatu wodą z mydłem w godzinach porannych. Leczenie kontynuuje się do ustąpienia zmian lub przez okres do 16 tygodni.

Ustąpienie zmian obserwowano u 35-68% pacjentów leczonych przez okres do 16 tygodni^[8,9].

Korzystną cechą leczenia imiquimodem jest relatywnie mały współczynnik nawrotów (6-26%)^[10].

Działania niepożądane obejmują objawy podrażnienia. Niekiedy utrzymujący się rumień poprzedza ustąpienie zmian. Bywa, że silnie wyrażone objawy zapalne uniemożliwiają kontynuację leczenia.

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią.

Sinekatechina – 10-proc. maść

Sinekatechina jest stosunkowo niedawno wprowadzoną substancją leczniczą pozyskiwaną z zielonej herbaty. Środek ten posiada właściwości antyproliferacyjne. Maść należy aplikować 3 razy dziennie do ustąpienia zmian lub przez okres do 16 tygodni.

Ustępowanie zmian obserwowano u 47-59% leczonych przy 12-16-tygodniowej terapii^[11,12].

Współczynnik nawrotów przy okresie obserwacji 12 tygodni był niski i wyniósł 7-11%.

Na rynku amerykańskim dostępny jest preparat zawierający sinekatechinę w stężeniu 15-proc., jednak obserwowana skuteczność leczenia była podobna jak preparatu 10-proc.

Preparatu nie poleca się osobom poniżej 18 r.ż., nie zaleca się też go ciężarnym. Producent nie poleca stosowania maści na błony śluzowe.

Leczenie zabiegowe

Krioterapia

Najczęściej wykonywana jest za pomocą urządzeń, w których czynnikiem chłodzącym jest ciekły azot. Krioterapia kontaktowa znajduje zastosowanie przy niewielkich, dobrze odgraniczonych zmianach. Alternatywnie można zabieg wykonywać z użyciem końcówki rozpylającej, co jest odpowiedniejsze przy zmianach bardziej rozległych, kalafiorowatych i brodawkowatych. Najczęściej w czasie jednej sesji zmiany chorobowe wraz z otaczającym je rąbkim skóry niezmięnionej zamraża się dwa razy, z całkowitym rozmrożeniem tkanek w międzyczasie. Ilość zabiegów zależy od rozmiaru zmian. Po 1-2 tygodniach od pierwszego zabiegu warto zaprosić pacjenta na kontrolę i, w razie dalszej obecności zmian chorobowych, powtórzyć zabieg.

Skuteczność leczenia w odniesieniu do krioterapii oceniano na 44-75%^[13,14]. W 1-3-miesięcznym okresie obserwacji po ustąpieniu zmian u 21-42% pacjentów obserwowano nawrót zmian.

Krioterapia jest metodą stosunkowo taną, bezpieczną, rzadko prowadzącą do bliźnowacenia czy zaburzeń pigmentacji. Można ją stosować u kobiet w ciąży.

Kwas trójchlorooctowy (TCA)

Roztwór kwasu trójchlorooctowego o stężeniu 80-90% bywa stosowany do chemicznej koagulacji zmian wywołanych

przez HPV. Znajduje zastosowanie przy zmianach drobnych i mało skeratyzowanych. Podczas jego stosowania należy mieć w zasięgu płyn neutralizujący TCA z uwagi na możliwość istotnego uszkodzenia tkanek przy zbyt obfitym zaaplikowaniu. Należy dążyć do uzyskania bardzo płytkiej nadżerki w miejscu zastosowania roztworu TCA.

Skuteczność leczenia oceniano na 56-81%, z nawrotami u 36% leczonych^[15].

Wg zaleceń europejskiej sekcji IUSTI, TCA można stosować w leczeniu kłykcin kończystych u ciężarnych.

Elektrokoagulacja, wycinanie chirurgiczne, żyżeczowanie, laseroterapia

Stosowanie wymienionych metod często daje możliwość usunięcia zmian chorobowych w czasie jednej wizyty w gabinecie lekarskim. Do przeprowadzenia zabiegu niezbędne jest znieczulenie nasiękowe 1-2-proc. roztworem lidokainy, przy drobnych zmianach sprawdzają się miejscowe kremy znieczulające (aplikowane około pół godziny przed zabiegiem, chętnie z okluzją).

Podczas zabiegów elektrokoagulacji oraz leczenia z użyciem lasera CO₂ czy YAG powinno się stosować ewakuator dymu, zaś osoby wykonujące zabieg powinny chronić drogi oddechowe maskami (w opinii autorki warto takie zabezpieczenie zaproponować także pacjentowi). W przypadku zmian rozległych lub penetrujących, np. do odbytnicy, konieczny jest zabieg chirurgiczny w znieczuleniu ogólnym. Skuteczność leczenia sięga 100%, nawroty obserwowane są u 19-29% leczonych^[16].

Edukacja pacjenta

Do obowiązków lekarza należy informowanie pacjenta o zakaźnym charakterze zmian. Udowodniono, że stosowanie prezerwatyw ma działanie ochronne i może

chronić przed zakażeniem, jak również stymuluje ustępowanie zmian chorobowych w przypadku infekcji obojga partnerów tym samym typem wirusa HPV.

Każdą pacjentkę z kłykciami kończystymi należy skierować do ginekologa w celu wykluczenia zmian w obrębie pochwy i szyjki macicy.

Każdą osobę, u której stwierdza się kłykciny okolicy analnej warto skierować na badanie proktologiczne w celu wykluczenia zmian w odbytnicy.

Warto pamiętać o możliwości szczepień przeciw HPV. Obecnie zaleca się szczepionki poliwalentne, stymulujące odporność przeciwko najczęściej występującym wirusom z grupy onkogennych. Chętnie immunizacją obejmuje się młodzież przez okresem inicjacji seksualnej.

Podsumowanie

Kłykciny kończyste będące najczęściej występującą chorobą z STI mogą stanowić dla lekarza wyzwanie diagnostyczne, jak i terapeutyczne. Przedstawione zestawienie dostępnych metod może ułatwić dermatologowi wenerologowi wybór właściwej strategii, uwzględniający indywidualne potrzeby pacjenta.

Piśmiennictwo:

- [1] Meyer T, Arndt R, Christophers E et al. Association of rare human papillomavirus types with genital premalignant and malignant lesions. *J Infect Dis* 1998; 178: 252-255.
- [2] Oriol JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971; 47:1-13.
- [3] Sonnex C, Schofield JH, Kocjan G et al. Anal human papillomavirus infection in heterosexuals with genital warts: prevalence and relation with sexual behaviour. *Brit Med J* 1991; 303: 1243.
- [4] Hansen BT, Kjaer SK, Munk C et al. Early smoking initiation, sexual behaviour and reproductive health - a large population-based study of Nordic women. *Prev Med* 2010; 51: 68-72.
- [5] Kjaer SK, Tran TN, Sparen P et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007; 196: 1447-1454.
- [6] Kjaer SK, Tran TN, Sparen P et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007; 196: 1447-1454.
- [7] Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 270-275.
- [8] Komericki P, Akkilić-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 216-218.
- [9] Garland SM, Waddell R, Mindel A, Denham IM, McCloskey JC. An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women. *Int J STD AIDS* 2006; 17: 448-452.
- [10] Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 2004; 31: 627-631.
- [11] Gross G, Meyer KG, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(10):1404-12.
- [12] Tatti S, Stockfleth E, Beutner KR et al. Polyphenon E: a new treatment for external anogenital warts. *Br J Dermatol* 2010; 162: 176-184.
- [13] Sherrard J, Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J STD AIDS* 2007; 18: 365-368.
- [14] Handley JM, Maw RD, Homer T, Lawther H, McNeill T, Dinsmore WW. Non-specific immunity in patients with primary anogenital warts treated with interferon alpha plus cryotherapy or cryotherapy alone. *Acta Dermato-Venereologica* 1992; 72: 39-40.
- [15] Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M et al. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987; 63:390-392.
- [16] Benedetti Panici P, Scambia G, Baiocchi G, Perrone L, Pintus C, Mancuso S. Randomized clinical trial comparing systemic interferon with diathermococagulation in primary multiple and widespread anogenital condyloma. *Obstet Gynecol*. 1989;74:393-7.