

Leczenie brodawek skórnych wywołanych przez wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papillomavirus*)

Treatment of cutaneous warts induced by human papillomaviruses (HPV)

Manjari Goyal-Stec, Sławomir Majewski

Klinika Dermatologii i Wenerologii, Centrum Diagnostyki i Leczenia Chorób Przenoszonych Drogą Płciową Akademii Medycznej w Warszawie, kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Maria Błaszczuk-Kostanecka

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 4: 157–160

Streszczenie

Brodawki skórne (*cutaneous warts*) są jednym z najczęstszych problemów dermatologicznych u dzieci i młodzieży. Brodawki zwykłe, brodawki stóp i brodawki płaskie polegają na łagodnej proliferacji naskórka w wyniku miejscowego zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* – HPV). Celem leczenia brodawek skórnych jest poprawa jakości życia zakażonych chorych, związana z estetycznym wyglądem skóry oraz zapobieganie rozprzestrzenianiu się infekcji na inne rejony skóry lub na inne osoby. Badania randomizowane i przeglądy medycyny opartej na faktach (*evidence-based medicine*) potwierdzają, że brak jest pojedynczej metody leczniczej zapewniającej całkowitą remisję brodawek u każdego chorego. Należy również podkreślić, że w obserwacji długoterminowej do 40% brodawek skórnych ulega samoistnej remisji (istnieje obrona przeciwwirusowa zarówno miejscowa, jak i ogólnoustrojowa organizmu, która powoduje, że nielezione brodawki zwykle ustępują po pewnym czasie). Szczególne znaczenie ma układ immunologiczny, gdyż w przebiegu immunosupresji następuje znaczny wysiew zmian brodawkowych oraz znamienne częstszy rozwój w ich obrębie stanów przedrakowych i raków. Wysoka skuteczność, bezpieczeństwo i niskie koszty stosowanych miejscowo preparatów zawierających kwas salicylowy (również preparatów złożonych), uzasadniają zalecanie tej metody jako terapii pierwszego rzutu we wszystkich postaciach brodawek skórnych. W dalszej kolejności stosowane są różnorodne metody leczenia obejmujące krioterapię, farmakoterapię (5-fluorouracil, bleomycyna, retinoidy), terapię laserem oraz immunoterapię. Oporność na preparaty kwasu salicylowego i nieskuteczność krioterapii wymagają skierowania pacjenta na specjalistyczne i indywidualnie dobrane leczenie. Poniższy artykuł zawiera podsumowanie wiedzy na temat epidemiologii i sposobów leczenia brodawek skórnych.

Słowa kluczowe: brodawki skórne, epidemiologia, leczenie.

Abstract

Cutaneous warts are one of the most common dermatological problems in children and adolescents. Common warts, plantar warts and plane warts are proliferative lesions due to local infection with some types of human papillomaviruses (HPV). Treatment of cutaneous warts is focused on improving the quality of life of patients and on preventing spread of the infection in the population. A review of the results of randomized studies, performed according to evidence-based medicine, indicates that there is no single therapeutic compound or method completely effective for treatment of cutaneous warts. It is to be stressed that long-term observational studies have shown up to 40% spontaneous remission of cutaneous warts (due to local and systemic immune responses activated upon HPV infection and responsible for wart rejection). The importance of the immune system is best illustrated by findings in immunosuppressed individuals in whom there is a high prevalence of various cutaneous lesions induced by HPV (both benign keratotic warts and premalignant and malignant lesions). The high efficacy of preparations containing salicylic acid (also compound formulas) argues for their use as a first-line therapy of cutaneous warts. Second-line therapies include: cryotherapy, laser therapy pharmacotherapy (e.g. 5-fluorouracil, bleomycin, retinoids) and immunotherapy. In case of no response to salicylic acid or cryotherapy patients should be referred to a dermatologist and treatments should be individualized. In the article we review data on epidemiology of cutaneous warts and on various treatment modalities.

Key words: cutaneous warts, epidemiology, treatment.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Sławomir Majewski, Klinika Dermatologii i Wenerologii, Akademia Medyczna, ul. Koszykowa 82a, 02-008 Warszawa

Etiologia i rodzaje brodawek skórnych

Od dawna wiadomo, że brodawki skórne są zakaźne i są często przenoszone na inne okolice ciała u tej samej osoby lub na inne osoby, głównie dzieci. Czynnikiem wywołującym są wirusy brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV) [1]. Wirus HPV należy do wirusów DNA, zawiera zazwyczaj 8 genów, które kodują różne białka wirusowe, w tym proteiny E6 i E7, odpowiedzialne za stymulację proliferacji zakażonych keratynocytów i tworzenie brodawek skórnych i innych zmian. Początkowo uważano, że za wszystkie typy brodawek odpowiedzialny jest ten sam wirus, a różnice morfologiczne zależą od zmian lokalizacji. Dopiero w latach 70. wykryto wirusy odpowiedzialne za brodawki u ludzi oraz różnorodność DNA wirusów, co stało się podstawą klasyfikacji wirusów [1]. Obecnie za pomocą technik molekularnych wyodrębniono powyżej 100 typów wirusów brodawczaka ludzkiego, w tym wirusy skórne, wirusy błon śluzowych oraz wirusy odpowiedzialne za rzadką chorobę genetyczną – *epidermodysplasia verruciformis*. Jednak dla potrzeb klinicznych bardziej praktyczny jest podział oparty na lokalizacji zmian, obrazie klinicznym i histologicznym oraz wywołującym typie wirusa [1].

HPV jest wirusem proliferacyjnym, tzn. namnaża się tylko w komórkach proliferujących, w tym komórkach naskórka i nabłonka [2]. Zakażając te komórki, wirus wywołuje efekt cytotacyjny (histopatologicznie), łagodny przerost nabłonka (klinicznie) – określane jako brodawki. Brodawki są zakaźne, do zakażenia dochodzi w wyniku kontaktu z osobą, która ma zmiany wywołane przez te wirusy lub przez materiał biologiczny (komórki naskórka, nabłonka), zawierający DNA wirusa. Zakaźność ta jest duża, szczególnie u dzieci i młodzieży.

Brodawki skórne są wywołane przez skórne typy wirusa HPV. Najbardziej rozpowszechnione są brodawki zwykłe (*verrucae vulgares*), brodawki stóp (*verrucae plantares*) oraz brodawki płaskie (*verrucae planae/juveniles*). Rodzaje zmian skórnych wywołanych przez łagodne typy wirusa HPV przedstawiono w tab. 1. [3].

Tab. 1. Zmiany skórne wywołane przez łagodne typy wirusa HPV [5]

Typ HPV	Typ brodawek
HPV 1	brodawki stóp i rąk (tzw. <i>myrmecia</i>)
HPV 2	brodawki zwykłe, kłykciny u dzieci
HPV 3	brodawki płaskie
HPV 4	brodawki zwykłe (głównie dłonie)
HPV 7	brodawki zwykłe przeroste (głównie u rzeźników)
HPV 10	brodawki płaskie (przejściowe)
HPV 26, 27, 28	brodawki zwykłe (głównie w immunosupresji)

Szacuje się, że brodawki skórne występują u ok. 10% dzieci oraz młodzieży. Największe nasilenie ich występowania stwierdza się między 12. i 16. rokiem życia. Częściej występują u dziewcząt, u nich szczyt zachorowalności stwierdza się ok. 13. roku życia, a u chłopców szczyt ten obserwuje się średnio w wieku 14,5 roku. W badaniach nad naturalnym rozwojem brodawek udowodniono, że brodawki nieleczone samostnie ustępują w ciągu 2 lat u 40% osób [4].

Brodawki stóp (*verrucae plantares*) HPV 1, HPV 2

Brodawki tego typu występują na podszewkach tzw. *myrmecia* (HPV 1) (ryc. 1). Zwykle są to pojedyncze, głębokie wykwyty, pokryte hiperkeratoczną blaszką. Są bolesne szczególnie podczas chodzenia. Po usunięciu blaszki widoczne są punkcikowate krwawienia, co odróżnia je od odciśków. *Myrmecia* na rękach ma wzrost egzofityczny ze znaczną hiperkeratozą. Zmiany te oprócz dłoni występują wokół wałów paznokciowych. Brodawki stóp często występują u dzieci, do zakażenia zazwyczaj dochodzi na basenie. Zmiany te po ustąpieniu samoistnym lub po usunięciu przez lekarza na ogół nie nawracają. Ustępowanie tych brodawek jest charakterystyczne, bowiem stają się sine, prawie czarne, co jest związane z uszkodzeniem naczyń krwionośnych i mikrowylewami [2].

Brodawki mozaikowe stóp wywołane przez HPV 2 są rozległe, powierzchowne, niebolesne, o długotrwałym przebiegu. Są one szczególnie odporne na leczenie, zwykle mają charakter nawracający. Poza tym na stopach mogą występować brodawki zwykłe, które są liczne, niebolesne o przewlekłym przebiegu.

Brodawki zwykłe (*verrucae vulgares*) – HPV 2, HPV 4, HPV 7

Są to najczęściej występujące brodawki, umiejscowione głównie na rękach (ryc. 2.). Często błędnie nazywane są *brodawkami* rąk, gdyż mogą być umiejscowione na całej skórze, nawet na błonach śluzowych [5, 6]. Wielkość brodawek jest różnaita – od bardzo drobnych o nieregularnej, chropowatej powierzchni, do zlewnych, przerostych skupień o powierzchni hiperkeratocytnej. Najczęściej są to mnogie zmiany od barwy szarobrunatnej do zbliżonej do koloru skóry. Mogą się utrzymać przez wiele miesięcy i ustępować samoistnie. Są wywołane przez HPV 2. Brodawki zwykłe mogą być nietypowe morfologicznie i w zależności od lokalizacji występują, np. jako brodawki mozaikowe na stopach, brodawki nitkowate (hiperkeratocytne, uszypułowane) obecne na twarzy, szyi, w okolicach pachowych. Brodawki wywołane przez HPV 4 są brodawkami zwykłymi lub są to zmiany endofityczne, umiejscowione głównie na powierzchni dłoniowej skóry. Brodawki związane z zakażeniem HPV 7 występują prawie wyłącznie u rzeźników i sprzedawców mięsa. Mają one typowe cechy brodawek zwykłych bądź są wybitnie proliferacyjne, tworząc niekiedy kalafiorowate wyrośla o hiperkeratocytnej, brodawkowej powierzchni. Są zlokalizowane wyłącznie na rękach [5, 6].

Brodawki płaskie/młodocianych (*verrucae planae juveniles*) HPV 3, HPV 10, HPV 26, 27, 28

Nazwa brodawki młodocianych nie jest właściwa, gdyż występują one w różnym wieku. U dorosłych osób w wypadku obniżonej odporności mogą utrzymywać się przez wiele lat. Są to liczne, płaskie, dobrze odgraniczone, nieco wyniesione ponad poziom otaczającej skóry wykwity. Powierzchnia nad nimi jest gładka lub nieznacznie hiperkeratotyczna. Mają tendencje do zlewania i często liniowego układania w miejscu zdrapania (objaw Köbnera). Mogą powstać w każdym miejscu na powierzchni całego ciała, ale najczęściej zajmują grzbiety rąk i twarz [2, 5]. Na ogół zmiany ustępują samoistnie, ale nierzadko po długim okresie trwania. Ustępowanie przebiega w sposób bardzo charakterystyczny – wszystkie wykwity jednocześnie ulegają zaczerwienieniu i obrzękowi, a następnie samoistnie cofają się w ciągu kilku tygodni [6].

Leczenie (strategia postępowania)

Celem leczenia chorego jest poprawa wyglądu estetycznego, eliminacja dyskomfortu psychicznego związanego z obecnością zmian chorobowych na widocznych miejscach oraz zapobieganie rozprzestrzenianiu się zmian chorobowych na inne części ciała oraz na inne osoby [7].

Nie ma dotychczas leku o swoistym działaniu na wirusy HPV. Z tego powodu zmiany proliferacyjne w obrębie skóry wywołane przez HPV są usuwane głównie metodami powodującymi ich destrukcję [8]. Wśród dostępnych metod leczenia żadna nie jest jednoznacznie skuteczna oraz wybiórczo działająca na wirusa [7]. Brodawka może być uznana za wyleczoną wówczas, gdy odnowione zostają prawidłowe warstwy naskórka [5]. Istnieje wiele różnych metod postępowania u osób z brodawkami, a terapia może mieć charakter:

- **chemiczny (keratolityczny)** – kwas salicylowy, kwas dwu-, trójchlorooctowy, kwas mlekowy oraz preparaty złożone;
- **fizyczny** – wyłyżeczkowanie, wycięcie, krioterapia, laseroterapia;
- **cytostatyczny** – 5-fluorouracyl, bleomycyna;
- **fotodynamiczny** – preparat fotouczulający plus naświetlanie laserem;
- **immunomodulujący** – np. imikwimod pobudzający odporność wrodzoną i nabytą, wstrzyknięcie interferonu alfa-2b pobudzającego odczynowość komórkową lub innych substancji.

W bazie Cochrane przedstawiono systematyczny przegląd badań w oparciu o kryteria medycyny opartej o fakty (EBM), z którego wynika, że miejscowe leczenie brodawek skórnych w kontrolowanych badaniach randomizowanych jest stosunkowo słabo udokumentowane, a skuteczność *placebo* sięga nawet 30%. Poniżej omówiono najczęstsze metody leczenia.



Ryc. 1. Brodawki stóp



Ryc. 2. Brodawki zwykłe

Leczenie keratolityczne

Kwas salicylowy jest preparatem keratolitycznym, który powoli niszczy naskórek zakażony wirusem, jednocześnie powoduje lekkie podrażnienie i pobudza miejscowy stan zapalny [4]. Do 2003 r. przeprowadzono 6 badań randomizowanych z zastosowaniem głównie kwasu salicylowego w leczeniu brodawek skórnych. Leczenie kwasem salicylowym okazało się skuteczną i bezpieczną metodą. Inne metody leczenia nie okazały się tak skuteczne i wiązały się z większymi skutkami ubocznymi [9]. Jediną uciążliwością dla pacjenta jest długotrwałość i czasochłonność leczenia – codziennie przed aplikowaniem zmiana musi być moczona (brodawki na rękach, stopach), a zmiękczony naskórek musi być usunięty – dopiero wtedy można zastosować preparat. Inne kwasy: dwu-, trójchlorooctowy są stosowane w gabinecie przez lekarza raz w tygodniu. Kwasy te są dość silne i mogą powodować podrażnienie skóry otaczającej brodawki, dlatego często poleca się preparaty, zawierające koloidium w celu ochrony niezmięnionej skóry. Kwasy są szczególnie polecane dla dzieci, pod warunkiem, że nie dostaną się do ust, np. przez rękę, gdy zmiana jest smarowana tym preparatem. W porównaniu z krioterapią metoda ta jest niebolesna [10]. Na rynku farmaceu-

tycznym jest dostępnych wiele gotowych preparatów z kwasem salicylowym lub preparaty recepturowe wg zaleceń lekarza (większa zawartość kwasu salicylowego). Najczęściej jest to leczenie pierwszego rzutu, zwłaszcza gdy zmiany są mniej rozległe, małe oraz mają krótszy przebieg [7].

Preparaty złożone zawierające kwas salicylowy

Preparaty takie charakteryzują się znacznie większą skutecznością w leczeniu różnych odmian brodawek skórnych. Jednym z nich jest Verrumal – środek zawierający w 10 g roztworu 50 mg fluorouracylu i 1 g kwasu salicylowego. Jest to preparat do stosowania zewnętrznego, działający keratolitycznie oraz hamujący wzrost brodawek. Kwas salicylowy działa żrąco i rozmiękcza na rogową warstwę brodawki, ułatwiając penetrację fluorouracylu w głąb tkanek brodawki. Wskazaniem do stosowania Verrumalu są brodawki zwykłe, brodawki stóp, okotopaznokciowe oraz brodawki płaskie (młodocianych). W wypadku brodawek na twarzy preparat należy stosować ostrożnie, zwłaszcza w okolicy oczu i błon śluzowych. Preparatu nie stosuje się w czasie ciąży i karmienia piersią. Leczenie jest dobrze tolerowane, ale może wystąpić podrażnienie, pieczenie i zaczerwienienie skóry. Zwykle preparat nanosi się 2–3 razy dziennie na każdą brodawkę, unikając aplikacji na skórę zdrową. Leczenie trwa zazwyczaj 4–6 tyg.

Krioterapia

Ta metoda leczenia brodawek polega na spowodowaniu martwicy tkanek zakażonych wirusem HPV. Być może dodatkowo powodując miejscowy stan zapalny, prowokuje także odpowiedź immunologiczną typu komórkowego [4]. Do terapii stosuje się najczęściej ciekły azot (-196°C). Metoda ta jest często leczeniem drugiego rzutu. Ciekły azot stosuje się w postaci aerozolu lub metodą kontaktową za pomocą specjalnego aplikatora lub wacika nawiniętego na drewniany patyczek. W miejscu krioterapii powstaje rumień, później pęcherz, który pęka i złuszcza się, pozostawiając nadżerkę, która epitelizuje się do 2 tyg., w zależności od rozległości krioterapii. Technika wykonania zabiegu krioterapii różni się w zależności od doświadczenia lekarza. Stosowany jest różny czas mrożenia zmiany (5–30 s). Jednorazowo zamrażanie można powtórzyć 2–3 razy, przerwa między jednym a następnym mrożeniem jest również zmienna i wynosi 1–3 tyg. [4, 11]. Pacjent powinien być poinformowany, że metoda ta jest bolesna oraz, że w przypadku stosowania tej metody na stopach chodzenie może być utrudnione przez kilka dni [11, 12]. Zabiegi tego typu mogą pozostawić przebarwienia lub odbarwienia skóry.

Terapia fotodynamiczna

Ta metoda leczenia polega na wychwyceniu substancji światłoczułych (najczęściej kwas aminolewulinowy – ALA) przez nieprawidłowe komórki oraz naświetlaniu świa-

łem laserowym. W trakcie terapii dochodzi do częściowej martwicy tkanek oraz apoptozy komórek i stymulacji miejscowej odporności komórkowej. Metoda ta jest stosunkowo wysoko skuteczna, ale wymaga specjalistycznej aparatury i częstych wizyt pacjenta w gabinecie lekarskim.

Terapia immunomodulująca – imikwimod (Aldara)

Imiquimod jest preparatem do stosowania miejscowego w postaci 5% kremu. Preparat ten indukuje syntezę cytokin prozapalnych, aktywując w ten sposób odporność wrodzoną i nabytą. Imikwimod nie działa bezpośrednio na wirusy HPV, ale leczenie powoduje zmniejszenie liczby kopii wirusowych. Działając poprzez mechanizmy immunologiczne, zapobiega nawrotom. Jest lekiem bezpiecznym, wygodnym w stosowaniu oraz dobrze tolerowanym zarówno przez dzieci, jak i dorosłych. Jako objaw uboczny obserwuje się odczyn miejscowy, od niewielkiego podrażnienia do powstania nadżerek, który czasem zmusza do odstawienia leku aż do wygojenia się nadżerek. Odczyn miejscowy można zmniejszyć, dobierając indywidualnie dawki oraz częstotliwość stosowania preparatu [7, 8]. Jedyną barierą stosowania tego preparatu jest stosunkowo wysoka cena.

Piśmiennictwo

- Jabłońska S, Majewski S. Wirusy brodawczaka – od lekceważonych brodawek do złośliwych nowotworów skóry i błon śluzowych. *Przegląd Dermatologiczny* 1998; 3-4: 169-73.
- Jabłońska S, Majewski S, Obatek S. Brodawki skóry – korelacje kliniczne, histologiczne i immunologiczne. *Przegląd Dermatologiczny* 1998; 3-4: 175-84.
- Majewski S. Zmiany wywołane przez wirusy brodawczaka. W: *Dermatologia w praktyce*. Błaszczuk-Kostanecka M, Wolaska H (red.). PZWL Warszawa, 2005: 50-3.
- Bacellieri R, Johnson SM. Cutaneous Warts: An Evidence-Based Approach to Therapy. *American Family Physician* 2005; 4: 647-52.
- Brodawki. Majewski S (red.). *Atlas dermatologii klinicznej*. Urban i Partner Wrocław 2005; 306-10.
- Grupa brodawek. Jabłońska S, Majewski S (red.). W: *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. PZWL Warszawa, 2005: 113-9.
- Micali G, Dall'Oglio F, Nasca MR, et al. Management of cutaneous warts: an evidence-based approach. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 311-7.
- Majewski S, Jabłońska S. Nowy immunomodulator – Imiquimod w leczeniu zmian w obrębie błon śluzowych narządów płciowych i skóry wywołanych wirusem brodawczaka (HPV). *Przegląd Dermatologiczny* 2003; 90: 47-53.
- Gibbs S, Harvey I, Sterling J, et al. Local treatment for cutaneous warts: systematic review. *Br Med J* 2002; 325: 461-8.
- Stulberg DL, Galbraith Hutchinson A. Molluscum Contagiosum and Warts. *American Family Physician* 2003; 67: 1233-40.
- Sterling JC, Hendfield-Jones S, Hudson PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2001; 144: 4-11.
- Choroby wywołane przez wirusy brodawczaka ludzkiego (brodawki). Silny W (red.). *Dermatologia – podręcznik i atlas*. 2004: 46-8.