

# Wybrane czynniki osobnicze i środowiskowe predysponujące do zakażeń wirusami brodawczaka ludzkiego.

## Część II. Zakażenie genitalnymi typami HPV

Selected individual and environmental factors predisposing to Human papillomavirus infections. Part II. Genital HPV infection

Zbigniew Samochocki<sup>1</sup>, Paweł Rujna<sup>2</sup>, Magdalena Malejczyk<sup>3</sup>, Sławomir Majewski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliński

<sup>2</sup>Klinika Dermatologiczna Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stanisław Zabielski

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Sławomir Majewski

Przegl Dermatol 2009, 96, 333–341

### STRESZCZENIE

#### SŁOWA KLUCZOWE:

genitalne HPV, czynniki predysponujące, atopowe zapalenie skóry, suchość skóry, świąd skóry.

#### KEY WORDS:

genital HPV, predisposing factors, atopic dermatitis, pruritus, xeroderma.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. nadzw. dr hab. n. med.  
Zbigniew Samochocki  
Katedra i Klinika  
Dermatologii Warszawskiego  
Uniwersytetu Medycznego  
ul. Koszykowa 82a,  
02-008 Warszawa  
e-mail:  
samochocki@gmail.com

**Wprowadzenie.** Zakażenia genitalnymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), zwłaszcza o wysokim potencjale onkogennym, są istotnym problemem epidemiologicznym. Ze względu na ryzyko rozwoju raka szyjki macicy większość badań dotyczy kobiet. Opracowania dotyczące mężczyzn są rzadsze, chociaż stanowią oni główne źródło zakażenia.

**Cel pracy.** Ocena częstości występowania objawowych i bezobjawowych zakażeń genitalnymi typami HPV u młodych mężczyzn oraz określenie czynników predysponujących do ich rozwoju.

**Materiał i metodyka.** Badaniem objęto 340 zdrowych mężczyzn w wieku 19–26 lat. Wykonano je dwukrotnie w odstępie 6 miesięcy. Zakażenie onkogennymi typami HPV oceniano przy użyciu testu PCR.

**Wyniki.** Kłykciny rozpoznano u 2,5% badanych, a bezobjawowe zakażenie onkogennymi typami HPV u 20,6% w badaniu I i u 16,8% w badaniu II. W trakcie sześciomiesięcznej obserwacji stwierdzono negatywną zmianę wyniku testu PCR u 18 z 23 badanych, a u 5 z 23 pozostał on nadal dodatni. Kłykciny kończyste oraz zakażenia onkogennymi typami HPV istotnie statystycznie częściej obserwowano u mężczyzn ze współistnieniem brodawek zwykłych, atopowego zapalenia skóry (AZS), suchości, świądu skóry, opryszczki zwykłej oraz u osób zgłaszających przygodne kontakty seksualne, nieużywających prezerwatyw, a także korzystających z pływalni i solarium.

**Wnioski.** Zakażenia onkogennymi typami genitalnych HPV stanowią większe zagrożenie epidemiologiczne niż kłykciny kończyste, a przebieg zakażenia ma charakter dynamiczny. W jego szerzeniu istotną rolę odgrywają nie tylko czynniki środowiskowe oraz zachowania seksualne, ale także predyspozycje osobnicze, zwłaszcza takie jak współistnienie AZS, suchości i świądu skóry. Występowanie brodawek zwykłych powinno skłaniać do okresowych badań w celu wykluczenia zakażenia potencjalnie onkogennymi genitalnymi typami HPV.

## ABSTRACT

**Introduction.** Infections with genital types of HPV, particularly those with high oncogenic potential constitute a significant epidemiological problem. Most studies have been performed in women due to the risk of cervical cancer development. Reports concerning men are less frequent, although men are the main source of infection.

**Objective.** Assessment of the incidence of symptomatic and asymptomatic infections with genital types of HPV in young men and determination of factors predisposing to their development.

**Material and methods.** The study involved 340 healthy men aged 19-26 years. Clinical and viral examinations were performed twice with a six-month interval. The infection with oncogenic HPV types was studied using a PCR test.

**Results.** Genital warts were found in 2.5% and asymptomatic infection with oncogenic HPV types was diagnosed in 20.6% of cases on the first visit and in 16.8% on the second. During six-month follow-up results of the PCR test in 18/23 cases became negative and in 5/23 cases they remained positive. Genital warts and oncogenic HPV infection were statistically significantly more frequently observed in men with coexistent common warts, atopic dermatitis, skin dryness and pruritus, herpes simplex virus infection, in persons reporting casual sexual contacts and not using condoms, and those attending swimming pools and solarium.

**Conclusions.** Infection with oncogenic types of genital HPV constitutes a greater epidemiological risk than condylomata acuminata and the course of infection is more dynamic. Spreading of these infections is significantly influenced not only by environmental factors and sexual behaviour, but also by individual predispositions, particularly such as coexistent atopic dermatitis, skin dryness and pruritus. The occurrence of common warts should suggest performance of periodic tests in order to exclude infection with potentially oncogenic genital HPV types.

---

## WPROWADZENIE

Wirusy brodawczaka są częstą przyczyną zakażeń stwierdzanych zarówno u ludzi, jak i zwierząt. Mają one bardzo złożoną budowę molekularną, która warunkuje przebieg kliniczny zakażenia. Do najważniejszych jej elementów należą strukturalne białka L1 i L2 – będące składowymi kapsydu wirusa, białka E1 i E2 – modulujące transkrypcję i replikację, oraz proteiny E5, E6 i E7 – odpowiedzialne, w przypadku wirusów brodawczaka ludzkiego (ang. *Human papillomavirus* – HPV) o wysokim potencjale onkogenym, za możliwość transformacji nowotworowej. Wirusy genitalne należą do gatunku  $\alpha$  i mają zdolność do wywoływania zmian o charakterze łagodnym (wirusy małego ryzyka) i złośliwym (wirusy dużego ryzyka) w obrębie skóry i błony śluzowej narządów płciowych, odbytu, jamy ustnej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [1].

W przeciwieństwie do wirusów małego ryzyka onkogenego, DNA wirusów potencjalnie onkogenych łączy się z materiałem genetycznym gospodarza, co powoduje obniżenie ekspresji E1 i E2 wirusa mających hamujący wpływ na transkrypcję E6 i E7. To zmniejszenie hamowania jest przyczyną wysokiej aktywności tych onkoprotein. Mają one zdolność do degradacji antyonkogenów komórkowych, powodując wykształcenie się pełnego fenotypu nowotworowego. Białko E6 inaktywuje białko p53. Jest to fosfoproteina jądra komórkowego, która – ograniczając nadmierną proliferację komórek – hamuje transformację nowotworową. Onkoproteina E7 natomiast wiąże się z białkiem pRB, będącym regulatorem cyklu komórkowego. W wyniku tego połączenia białko to ulega inaktywacji, powodując ciągłą ekspresję komórkowego czynnika transkrypcji E2 [2, 3].

Kłykciny kończyste są najczęstszym objawem klinicznym zakażeń genitalnymi typami HPV o małym

potencjale onkogennym. Wywoływane są głównie przez typ 6. i 11. Charakteryzują się bardzo wysoką zakaźnością i dotyczą około 1% seksualnie aktywnej populacji. Wykazano jednak, że nie każdy stosunek płciowy z osobą chorą powoduje zakażenie. U 2–4% pacjentów stwierdza się obecność wirusów mało onkogennych w obrębie narządów płciowych bez objawów klinicznych [4, 5].

Dane piśmiennictwa wskazują na zwiększenie stwierdzanych bezobjawowych zakażeń genitalnymi typami HPV o dużym stopniu ryzyka rozwoju choroby nowotworowej (głównie HPV 16, HPV 18, HPV 33 i HPV 45). Częstość występowania tych zakażeń mieści się w przedziale 2–80% (średnio około 20%) i zależy od kraju, w którym przeprowadzono badanie, statusu immunologicznego, wieku i płci badanych oraz czułości zastosowanej metody badawczej [2, 5]. Wiele danych wskazuje na związek zakażeń tymi typami genitalnych HPV z rozwojem przede wszystkim raka szyjki macicy, raka sromu, pochwy, prącia i odbytu, a także zmian przednowotworowych, tj. *bowenoid papulosis* i choroby Bowena. Uważa się jednak, że HPV jest zasadniczym, ale nie jedynym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój procesu nowotworowego, który jest bardzo powolny i wymaga współdziałania wielu innych czynników dodatkowych, odgrywających rolę kofaktorów [3].

Bardzo częste występowanie zakażeń genitalnymi typami HPV, przy stosunkowo rzadkim występowaniu zmian klinicznych wywołanych przez te wirusy, wskazuje na istnienie osobniczych predyspozycji do zakażeń genitalnymi typami HPV i wpływ czynników środowiskowych modyfikujących naturalny przebieg zakażenia.

## CEL PRACY

Celem pracy była ocena częstości występowania objawowych i bezobjawowych zakażeń genitalnymi typami HPV w grupie młodych mężczyzn oraz określenie wybranych czynników mających wpływ na ich występowanie.

## MATERIAŁ I METODYKA

Badania przeprowadzono w grupie 340 zdrowych mężczyzn w wieku 19–26 lat (średnia 20,9 roku). W wywiadzie i badaniu klinicznym uwzględniono następujące czynniki predysponujące:

- 1) współistnienie brodawek zwykłych, atopowego zapalenia skóry (AZS), suchości, świądu skóry i opryszczki zwykłej,
- 2) przygodne kontakty seksualne,
- 3) stosowanie prezerwatyw,
- 4) korzystanie z pływalni i solarium.

Badania przeprowadzono w jednostce wojskowej, co umożliwiło również określenie wpływu kolejnego czynnika usposabiającego, tzw. środowiska zamkniętego.

Badania wykonano dwukrotnie. Pierwsze (I) przeprowadzono przed rozpoczęciem służby wojskowej, a drugie (II) po 6 miesiącach jej trwania. Rozpoznanie brodawek skórnych i kłykcin kończystych ustalano na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego. W przypadku stwierdzenia zmian przeprowadzono leczenie płynnym azotem i mężczyźni ci nie byli poddani dalszej analizie.

W celu wykazania subklinicznego zakażenia genitalnymi typami HPV wykonano miejscową próbę z użyciem 5-procentowego kwasu octowego [6].

Badanie obecności DNA wirusów potencjalnie onkogennych w obrębie błony śluzowej narządów płciowych wykonano za pomocą testu PCR AmpliCor (Roche, Szwajcaria) według instrukcji producenta. W reakcji PCR używa się biotynowych primerów amplifikujących fragment 165 bp z regionu L1 12 typów HPV dużego ryzyka onkologicznego (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 68) oraz dodatkową parę primerów dla fragmentu 268 bp genu dla  $\beta$ -globiny do kontroli procesu ekstrakcji DNA i przebiegu amplifikacji [7].

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej.

Analizy statystycznej wyników dokonano z użyciem testu  $\chi^2$  oraz z zastosowaniem poprawki Yatesa dla małych grup, przyjmując poziom istotności dla  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

U 4 z 340 mężczyzn (1,2%) w badaniu I wykazano brodawki płciowe (kłykciny kończyste). Zgodnie z założeniem poddano ich leczeniu i wyłączono z dalszych analiz. Po 6 miesiącach w badaniu klinicznym 229 osób u 3 (1,3%) stwierdzono obecność kłykcin (nowe zakażenie).

Rozpatrując łącznie badania I i II, u wszystkich (7 z 7) osób chorych na brodawki płciowe wykazano współistnienie brodawek zwykłych, opryszczki narwrotowej, suchości i świądu skóry oraz zachowania sprzyjające rozwojowi zakażeń, takie jak przygodne kontakty seksualne i niestosowanie prezerwatyw. U osób ze współistnieniem AZS kłykciny występowały u 6 z 7, podobnie u korzystających z solarium (6 z 7). Wszystkie różnice zarówno w I, jak i II badaniu były statystycznie istotne (tab. I).

U wszystkich mężczyzn w I i w II badaniu próba z 5-procentowym kwasem octowym była negatywna.

Pierwsze badanie testem PCR przeprowadzono u 209 mężczyzn (w tym u 4 z objawami klinicznymi

**Tabela I.** Częstość występowania kłykcin kończystych z uwzględnieniem wybranych czynników predysponujących  
**Table I.** Incidence of genital warts in relation to selected predisposing factors

Cecha	Badanie I			Badanie II		
	liczba badanych (n = 340)	chorzy na kłykciny kończyste (n = 4)		liczba badanych (n = 229)	chorzy na kłykciny kończyste (n = 3)	
		liczba	%		liczba	%
współistnienie brodawek zwykłych	(+) 31 (-) 309	4 0	12,9*** 0,0	(+) 14 (-) 206	3 0	13,0*** 0,0
przygodne kontakty seksualne	(+) 114 (-) 226	4 0	3,5** 0,0	(+) 101 (-) 128	0 0	2,9* 0,0
stosowanie prezerwatyw	(+) 168 (-) 172	0 4	0,0* 2,3	(+) 139 (-) 90	0 3	0,0* 3,3
współistnienie AZS <sup>1</sup>	(+) 17 (-) 323	3 1	17,7*** 0,3	(+) 11 (-) 214	3 0	27,3*** 0,0
współistnienie opryszczki nawrotowej <sup>2</sup>	(+) 36 (-) 304	4 0	11,1*** 0,0***	(+) 32 (-) 197	3 0	9,4*** 0,0
korzystanie z solarium	(+) 34 (-) 306	2 2	5,9** 0,7	(+) 31 (-) 198	3 0	9,7*** 0,0
korzystanie z pływalni	(+) 38 (-) 302	4 0	10,5*** 0,0	(+) 35 (-) 194	3 0	8,6*** 0,0
występowanie suchości skóry <sup>3</sup>	(+) 53 (-) 287	4 0	7,5*** 0,0	(+) 40 (-) 189	3 0	7,5*** 0,0
występowanie świądu skóry <sup>4</sup>	(+) 45 (-) 295	4 0	8,9*** 0,0	(+) 34 (-) 195	3 0	8,8*** 0,0

\*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001

<sup>1</sup>w wywiadzie, <sup>2</sup>zmiany zlokalizowane w obrębie twarzy, ≥ 3 nawrotów w ciągu roku, <sup>3</sup>bez ustalonej przyczyny, <sup>4</sup>uporczywy, nawrotowy świąd bez ustalonej przyczyny

kłykcin kończystych). W 43 przypadkach (20,6%) uzyskano wynik dodatni. Po 6 miesiącach badaniu II poddało się 136 osób (w tym 3 z nowo powstałymi kłykcinami). Spośród 43 pacjentów z pozytywnym wynikiem testu ponowne badanie wykonano u 23 z nich. U 18 (78,3%) uzyskano wynik ujemny, a u 5 (21,7%) dodatni. U 166 mężczyzn z ujemnym wynikiem testu PCR w badaniu wstępnym, badanie II wykonano u 113, z czego w 94 przypadkach (83,2%) odczyn nadal był ujemny, a u 19 badanych (16,8%) stwierdzono pozytywną wynikową (nowe zakażenia).

W 7 przypadkach badanych z klinicznie stwierdzonymi kłykcinami kończystymi wynik testu PCR był dodatni (tab. II). Zarówno w I, jak i II badaniu dodatni wynik testu statystycznie istotnie częściej występował u osób, u których współistniały brodawki zwykłe, AZS, opryszczka nawrotowa, suchość, świąd skóry, oraz u tych, którzy mieli przygodne kontakty seksualne, nie używali prezerwatyw oraz korzystali z pływalni oraz solarium (tab. II).

U 5 mężczyzn, u których w badaniu II utrzymał się dodatni wynik testu PCR, wykazano statystycznie

istotnie częstsze współistnienie kłykcin kończystych, AZS, świądu, suchości skóry, nieużywanie prezerwatyw oraz korzystanie z pływalni i solarium, natomiast negatywna wynik testu (w 18 przypadkach) była statystycznie istotnie częstsza u tych, u których wymienionych cech nie stwierdzono (tab. III).

W całej badanej populacji nie zaobserwowano zmian typu *bowenoid papulosis* czy choroby Bowena.

## OMÓWIENIE

W badanej grupie osób częstość występowania kłykcin kończystych (1,2%) była zbliżona do wyników innych autorów (1,0–1,85%), którzy prowadzili badania w podobnej grupie wiekowej [4, 8, 9]. Czterech mężczyzn, u których w badaniu I stwierdzono kłykciny kończyste, poddano leczeniu metodą krioterapii płynnym azotem. Doprowadziło to do całkowitego, trwałego ustąpienia zmian. Mężczyzn tych wyłączono z grupy porównawczej w badaniu II. Po 6 miesiącach obecność nowych zachorowań stwierdzono u 3 badanych (1,3%), co wskazuje, że częstość zakażeń brodawkami płciowymi pozostała

**Tabela II.** Częstość występowania bezobjawowego zakażenia potencjalnie onkogennymi typami wirusów brodawczaka ludzkiego w obrębie błony śluzowej narządów płciowych z uwzględnieniem wybranych czynników predysponujących

**Table II.** Incidence of asymptomatic genital infection with potentially oncogenic HPV types in relation to selected predisposing factors

Cecha	Badanie I			Badanie II		
	liczba badanych (n = 209)	badani z dodatnim wynikiem testu PCR (n = 43)		liczba badanych (n = 113)	pozytywizacja wyniku testu PCR (n = 19)	
		liczba	%		liczba	%
współistnienie brodawek zwykłych	(+) 17	8	47,1**	(+) 7	7	100,0***
	(-) 192	35	18,2	(-) 106	12	11,3
współistnienie kłykcin kończystych	(+) 4	4	100*	(+) 3	3	100,0***
	(-) 205	39	19,0	(-) 110	16	14,5
przygodne kontakty seksualne	(+) 108	30	27,8***	(+) 27	16	56,3***
	(-) 101	13	12,9	(-) 86	3	3,5
stosowanie prezerwatyw	(+) 104	12	11,5**	(+) 95	2	2,1***
	(-) 105	31	29,5	(-) 18	17	94,4
współistnienie AZS	(+) 9	6	66,7***	(+) 4	4	100,0***
	(-) 200	37	18,5	(-) 109	15	13,8
współistnienie opryszczki nawrotowej	(+) 23	17	73,9***	(+) 10	7	70,0***
	(-) 186	26	13,9	(-) 103	12	11,6
korzystanie z solarium	(+) 27	19	70,4**	(+) 19	17	89,5***
	(-) 182	24	13,2	(-) 94	2	2,1
korzystanie z pływalni	(+) 31	24	77,4***	(+) 20	16	80,0***
	(-) 178	19	10,7	(-) 93	3	3,2
występowanie suchości skóry	(+) 43	37	86,0***	(+) 27	17	62,9***
	(-) 166	6	3,6	(-) 86	2	2,3
występowanie świądu skóry	(+) 38	27	71,0***	(+) 21	16	76,2***
	(-) 171	16	9,4	(-) 92	3	3,3

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$

<sup>1</sup>w wywiadzie, <sup>2</sup>zmiany zlokalizowane w obrębie twarzy, <sup>3</sup>≥ 3 nawrotów w ciągu roku, <sup>4</sup>bez ustalonej przyczyny, <sup>5</sup>uporczywy, nawrotowy świąd bez ustalonej przyczyny

na niezmiennym poziomie. W badaniach oceniających częstość występowania kłykcin kończystych wśród żołnierzy armii fińskiej, szwedzkiej i meksykańskiej odpowiedni odsetek wynosił 1,8, 5,6 i 5,8 [10–12]. Nie ma jednak w tych badaniach informacji na temat sposobu i wyników leczenia kłykcin kończystych rozpoznanych u żołnierzy w chwili wcielenia ich do wojska oraz danych dotyczących nowych zachorowań podczas odbywania służby wojskowej.

Przeprowadzona próba miejscowa z użyciem 5-procentowego kwasu octowego, służąca wykazaniu bezobjawowego zakażenia brodawkami płciowymi, zarówno w I, jak i II badaniu była ujemna. W badaniach innych autorów odsetek dodatnich wyników tej próby wynosił od 2 do 5 [4]. Przyczynę rozbieżności tych wyników można tłumaczyć małą czułością testu octowego. W badaniu Kiviat i wsp. [13] przeprowadzonym z udziałem 545 studentów wykazano obecność kłykcin kończystych w okolicy

anogenitalnej u 1% z nich. Zastosowanie innych metod, takich jak kolposkopia, cytologia i określanie DNA wirusa metodą hybrydyzacji, zwiększyło odsetek wykrywanych infekcji do 16. Również inne doniesienia potwierdzają możliwość infekcji w formie subklinicznej nawet u 70% populacji [5].

Przedstawione w piśmiennictwie wyniki dotyczące częstości wykrywania bezobjawowego zakażenia potencjalnie onkogennymi typami HPV w obrębie błony śluzowej narządów płciowych metodą PCR odnoszą się przede wszystkim do kobiet, a czułość i swoistość tego testu służącego wykazaniu materiału genetycznego wirusa jest powszechnie akceptowana [4, 11, 14, 15].

Obecność DNA potencjalnie onkogennych wirusów HPV w obrębie błony śluzowej narządów płciowych wykazano w obserwacjach własnych u około 20% badanych, w tym u wszystkich z objawami kłykcin kończystych. W niniejszej pracy nie badano

**Tabela III.** Częstości negatywizacji lub utrzymywania się pozytywnego wyniku testu PCR w badaniu II z uwzględnieniem wybranych czynników predysponujących**Table III.** Negativisation or persistence of PCR test in 2<sup>nd</sup> examination and its relation to selected predisposing factors

Cecha	liczba badanych (n = 23)	Badanie II			
		negatywizacja wyniku testu PCR (n = 18)		utrzymywanie się pozytywnego wyniku testu PCR (n = 5)	
		liczba	%	liczba	%
współistnienie brodawek	(+) 17	12	70,6	5	29,4
współistnienie kłykcin	(-) 6	6	100,0	0	0,0
przygodne kontakty seksualne	(+) 4	1	25,0**	3	75,0**
stosowanie prezerwatyw	(-) 19	17	89,5	2	10,5
współistnienie AZS <sup>1</sup>	(+) 16	11	68,7	5	31,3
współistnienie opryszczki nawrotowej <sup>2</sup>	(-) 7	7	100,0	0	0,0
korzystanie z solarium	(+) 17	16	94,1**	1	5,9**
korzystanie z pływalni	(-) 6	2	33,3	4	66,7
występowanie suchości skóry <sup>3</sup>	(+) 3	0	0,0***	3	100,0***
występowanie świądu skóry <sup>4</sup>	(-) 20	18	90,0	2	10,0
współistnienie opryszczki nawrotowej <sup>2</sup>	(+) 8	4	50,0**	4	50,0**
korzystanie z solarium	(-) 15	14	93,3	1	6,7
korzystanie z pływalni	(+) 2	0	0,0**	2	100,0**
występowanie suchości skóry <sup>3</sup>	(-) 21	18	85,7	3	14,3
występowanie świądu skóry <sup>4</sup>	(+) 7	3/7	42,9**	4	57,1**
współistnienie opryszczki nawrotowej <sup>2</sup>	(-) 16	15/16	93,7	1	6,3
występowanie suchości skóry <sup>3</sup>	(+) 10	5	50,0*	5	50,0*
występowanie świądu skóry <sup>4</sup>	(-) 13	13	100,0	0	0,0
występowanie świądu skóry <sup>4</sup>	(+) 10	5	50,0*	5	50,0*
występowanie świądu skóry <sup>4</sup>	(-) 13	13	100,0	0	0,0

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ <sup>1</sup>w wywiadzie, <sup>2</sup>zmiany zlokalizowane w obrębie twarzy,  $\geq 3$  nawrotów w ciągu roku, <sup>3</sup>bez ustalonej przyczyny, <sup>4</sup>uporczywy, nawrotowy świąd bez ustalonej przyczyny

obecności DNA HPV małego ryzyka, które są odpowiedzialne za kłykciny kończyste, dlatego też stwierdzenie DNA HPV typów wysoko onkogennych wskazuje na możliwość infekcji mieszanych, co potwierdzają obserwacje innych autorów [16–18].

W piśmiennictwie dotyczącym częstości występowania zakażeń onkogennymi typami HPV była ona zbliżona do 20% [19, 21–24], podobnie jak w badaniach własnych. W badaniach przeprowadzonych w porównywalnej pod względem liczby grupie młodych mężczyzn odsetek wykrytych, z użyciem testu PCR, bezobjawowych zakażeń onkogennymi typami HPV wynosił odpowiednio: 16,5 u żołnierzy fińskich [10], 17,1 u żołnierzy szwedzkich [11], 33,8 u żołnierzy duńskich [25] i aż 44,6 u żołnierzy meksykańskich [12]. Tak duży odsetek żołnierzy meksykańskich zarażonych potencjalnie onkogennymi wirusami brodawczaka można tłumaczyć szerokim rozpowszechnieniem tego typu infekcji w Meksyku. W zależności od płci oraz wieku badanych dotyczą one 23–50% populacji. Auto-

rzy tych badań wykazali również, że oceniane przez nich grupy charakteryzowały się bardzo dużą liczbą partnerów seksualnych [26]. Wysoki odsetek zakażonych typami HPV dużego ryzyka onkogennego świadczy o istnieniu problemu epidemiologicznego tych infekcji. Podobnie w Stanach Zjednoczonych ten rodzaj zakażenia uważa się za drugi, po zakażeniach HIV, typ infekcji obciążający budżet państwa (6 mln dolarów rocznie) [27].

W powtórnych badaniach na obecność DNA HPV po 6 miesiącach wykazano zjawisko zarówno negatywizacji, jak i pozytywizacji wyników testów. Potwierdzają to badania innych autorów, którzy w wielokrotnie powtarzanych testach w tej samej grupie badanych odnotowali ustąpienie infekcji u 70% po roku i u 92% po 2 latach [2]. W innych badaniach, przeprowadzonych w okresie od 3,5 miesięcy do 3 lat, odsetki te zawierały się między 42 a 96 [28–32]. W przypadku żołnierzy duńskich ujemne wyniki testu PCR wykazano u 42,5% badanych [25],

co było wartością znacznie mniejszą od stwierdzonej w prezentowanym badaniu II (78,3%). Podobnie jak w spostrzeżeniach własnych, w których zaobserwowano obecność nowych zakażeń, inni autorzy dynamikę tego procesu określili na 7–50% nowych infekcji [12, 25, 30, 33]. Należy jednak zaznaczyć, że dane te obejmowały zarówno mężczyzn, jak i kobiety. Własne obserwacje dotyczące nowych zakażeń po 6 miesiącach (16,8%) są zbliżone do wyników uzyskanych w armii duńskiej (14%) i meksykańskiej (21%), gdzie badania prowadzono w podobnych warunkach [12, 25]. Przetrwale infekcje tego typu wirusami są najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy, o czym świadczy fakt, że u 99,7% chorych kobiet wykrywa się w obrębie zmian typ 16 i 18 HPV [34]. Duża dynamika zakażeń potencjalnie onkogennymi typami HPV wskazuje na konieczność okresowej kontroli grupy osób najbardziej aktywnych seksualnie.

W przypadku zakażeń genitalnymi typami HPV istotna jest rola zachowań seksualnych, a ryzyko rozwoju choroby zwiększa się wraz z liczbą partnerów seksualnych [18, 35, 36]. Obserwacje te potwierdziły badania własne, w których wykazano również istotną różnicę między obecnością kłykcin kończystych oraz bezobjawowego zakażenia potencjalnie onkogennymi typami HPV a odbywaniem przygodnych kontaktów seksualnych i niestosowaniem prezerwatyw. W piśmiennictwie różnie jest oceniana ochronna rola prezerwatyw przed zakażeniem genitalnymi typami HPV. Autorzy są zgodni, że chronią one w większym stopniu przed zakażeniem brodawkami płciowymi niż potencjalnie onkogennymi, genitalnymi typami HPV, zwłaszcza przy dużej liczbie partnerów seksualnych [25, 37, 38].

Podobnie jak w przypadku zakażeń brodawkami zwykłymi [39], zakażenia genitalnymi typami HPV częściej obserwuje się u osób, które korzystały z pływalni i solarium. Można to tłumaczyć łatwością wnikania wirusa do uwodnionego nabłonka, immunosupresyjnym wpływem promieniowania ultrafioletowego [40] i wzmożonym wydzielaniem potu, który sprzyja uszkodzeniom naskórka.

Zarówno kłykciny kończyste, jak i zakażenie potencjalnie onkogennymi typami HPV stwierdzano statystycznie istotnie częściej w badaniach własnych u mężczyzn, którzy chorowali na brodawki zwykłe. Zależność między współistnieniem kłykcin kończystych i brodawek zwykłych wykazały także badania Sonnexa i wsp. [17] oraz Rowsona i Mahy'ego [41], chociaż mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Wykazanie współistnienia zakażeń wirusami wywołującymi brodawki zwykłe rąk i stóp z brodawkami płciowymi i/lub wirusami potencjalnie onkogennymi ma ważny aspekt profilaktyczny. Potwierdza bowiem – w przypadku obecności brodawek zwykłych

– konieczność wnikliwego badania przedmiotowego w celu wykluczenia obecności kłykcin kończystych i ewentualnie zmian związanych z zakażeniem HPV dużego ryzyka.

Doniesienia w piśmiennictwie wskazują na rolę opryszczki narządów płciowych wywołanej przez wirus opryszczki zwykłej – typ 2 (HHV 2), jako czynnika predysponującego do rozwoju kłykcin oraz zakażeń onkogennymi typami HPV. Powstające w przebiegu opryszczki nadżerki, a nawet owrzodzenia w obrębie narządów płciowych ułatwiają penetrację czynnika zakaźnego. Vaccarella i wsp. [38] wykazali 2-krotnie częstsze występowanie wirusa HHV 2 w grupie badanych, u których wykryto obecność DNA potencjalnie onkogennych HPV. W materiale własnym występowanie opryszczki narządów płciowych było negowane przez wszystkich badanych. Wśród osób zgłaszających pojawianie się opryszczki nawrotowej w obrębie skóry i/lub błony śluzowej warg stwierdzono natomiast statystycznie istotnie częstsze występowanie kłykcin kończystych oraz zakażeń wirusami potencjalnie onkogennymi w obrębie narządów płciowych. Wydaje się, że obserwowany w badaniu własnym związek może wynikać z predyspozycji do zakażeń wirusowych skóry i błon śluzowych, niezależnie od typu wirusa. Możliwe jest także, że badani mężczyźni nie zgłaszali epizodów opryszczki genitalnej, gdyż jej objawy kliniczne często nie są typowe. Ze względu na to, że nie oceniano wydolności układu immunologicznego badanych, nie można się wypowiedzieć o wpływie deficytu immunologicznego na skłonność do zakażeń wirusami w badanej grupie.

W przebiegu AZS występują okresy remisji, podczas których nie stwierdza się żadnych objawów klinicznych choroby. Mimo to, wykazano pewne zaburzenia anatomiczne oraz funkcji immunologicznych naskórka u tych chorych [42, 43], co jest powodem ułatwionego wnikania wirusów. Chociaż zarówno sucha skóra, jak i jej świąd są cechami charakterystycznymi dla AZS, to mogą one nie mieć związku z wypryskiem atopowym. Wzmożona maceracja naskórka oraz mikrourazy związane ze świądem są powszechnie akceptowane jako czynniki sprzyjające zakażeniom HPV. Podobnie jak w przypadku brodawek zwykłych [39], w badaniach własnych stwierdzono statystycznie istotną zależność między częstością zakażeń brodawkami płciowymi i onkogennymi typami HPV a współistnieniem AZS oraz suchością i świądem skóry. Na „atopię” jako czynnik predysponujący do zakażeń kłykcinami kończystymi wskazali również Ruzicka i Geltinger [44].

Istotnym potwierdzeniem wpływu badanych czynników ryzyka na występowanie utajonego zakażenia potencjalnie onkogennymi genitalnymi typami HPV jest wykazanie częstszego utrzymywania

się pozytywnego wyniku testu PCR u mężczyzn, którzy chorowali na brodawki i/lub kłykciny kończyste, mieli przygodne kontakty seksualne, nie stosowali prezerwatywy, współistniały u nich AZS, suchość, świąd skóry, opryszczka nawrotowa oraz korzystali z pływalni i solarium. Pozytywny wynik testu PCR częściej negatywizował się natomiast u tych mężczyzn, u których nie występowały wymienione powyżej cechy.

Do innych czynników ryzyka wystąpienia zakażenia HPV, które nie były badane, niektórzy autorzy zaliczają przynależność do grup mniejszości etnicznych, alkoholizm i nikotynizm [2].

Analiza dokonanych obserwacji nie potwierdziła istotnego wpływu tzw. środowiska zamkniętego na rozwój kłykciny kończyste oraz częstszego zakażenia onkogennymi typami genitalnych HPV. Świadczyć to może z jednej strony o istotnej roli badań profilaktycznych pozwalających na eliminację źródeł zakażenia przez podjęcie wczesnego leczenia, natomiast z drugiej o istotnej roli czynników predysponujących.

## WNIOSKI

- 1) Zakażenia onkogennymi typami genitalnymi HPV stanowią istotnie większe zagrożenie epidemiologiczne niż kłykciny kończyste.
- 2) W diagnostyce infekcji genitalnymi typami HPV należy uwzględnić dynamikę przebiegu zakażeń.
- 3) W szerzeniu się zakażeń tą grupą wirusów istotną rolę odgrywają nie tylko czynniki środowiskowe oraz zachowania seksualne, ale także predyspozycje osobnicze, zwłaszcza takie jak współistnienie AZS oraz suchość i świąd skóry.
- 4) Występowanie brodawek zwykłych powinno skłaniać do okresowych badań w celu wykluczenia zakażenia potencjalnie onkogennymi genitalnymi typami HPV.

## Piśmiennictwo

1. De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U., zur Hausen H.: Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004, 324, 17-27.
2. Kirnbauer R., Lenz P., Okun M.M.: Human papillomavirus. [w:] *Dermatology* J.L. Bologna, Y.L. Jarizzo, R.P. Rapini (red.). Elsevier Ltd, London, 2003, 1217-1233.
3. Zur Hausen H.: Papillomavirus infections - a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996, 1288, F55-F78.
4. Burchell A.N., Sanjose S., Viner R.L., Franco E.L.: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006, 24 (suppl 3), 52-61.
5. Sterling J.C.: Virus infection. [w:] T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, C. Griffiths (red.). *Rook's textbook of dermatology*. Blackwell Science, London, 2004, 25.1-25.83.

6. Obalek S., Majewski S.: Zakażenia narządów płciowych wywołanych wirusami brodawek. [w:] F.T. Mroczkowski (red.). *Choroby przenoszone drogą płciową*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006, 209-235.
7. Payal R., Gupta S., Aggarwal R., Handa S., Radotra B.D., Arora S.K.: Detection of high-risk human papillomavirus type 16/18 in cutaneous warts in immunocompetent patients, using polymerase chain reaction. *Dermatol Online J* 2006, 12, 1-6.
8. Partridge J.M., Koutsky L.A.: Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006, 6, 21-31.
9. Simms I., Fairley C.K.: Epidemiology of genital warts in England and Wales: 1971 to 1994. *Genitourin Med* 1997, 73, 365-367.
10. Hippelainen M.I., Koskela H., Syrjanen S., Pulkkinen J., Saarikoski S., Syrjanen K.: Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study on Finnish conscripts. *Sex Transm Dis* 1993, 20, 321-328.
11. Kataoka A., Claesson U., Hansson B.G., Eriksson M., Lindh E.: Human papillomavirus infection of the male diagnosed by Southern-blot hybridization and polymerase chain reaction: comparison between urethra samples and penile biopsy samples. *J Med Virol* 1991, 33, 159-164.
12. Lajous M., Cruz-Valdez A., Mueller N., Aguiar L.V., Franceschi S., Hernandez-Avila M. i inni: Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14, 1710-1716.
13. Kiviat N.B., Koutsky L.A., Paavonen J.A., Galloway D.A., Critchlow C.W., Beckmann A.M.: Prevalence of genital papillomavirus infection among women attending a college student health clinic or sexually transmitted disease clinic. *J Infect Dis* 1989, 159, 293-302.
14. Laikangbam P., Bhattacharya P., Sengupta S., Duttgupta C., Singh D., Verma Y. i inni: A comparative profile of the prevalence and age distribution of human papillomavirus type 16/18 infections among three states of India with focus on northeast India. *Int J Gynecol Cancer* 2007, 17, 107-117.
15. Torpy J.M., Burke A.E., Glass R.M.: Human papillomavirus infection. *JAMA* 2007, 297, 912-916.
16. Baldwin S.B., Papenfuss M.R., Wallace D.R., Abrahamsen M., Vaught L.C., Kornegay J.R. i inni: Human papillomavirus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *J Infect Dis* 2003, 187, 1064-1070.
17. Sonnex C., Strauss S., Gray J.J.: Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sex Transm Inf* 1999, 75, 317-319.
18. Svare E.I., Kjaer S.K., Worm A.M., Osterling A., Meijer C.J., van den Brule A.J.: Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sex Transm Infect* 2002, 78, 215-218.
19. Aguiar L.V., Lazcano-Ponce E., Vaccarella S., Cruz A., Hernandez P., Smith J. i inni: Human papillomavirus in men: comparison of different genital sites. *Sex Transm Infect* 2006, 82, 31-33.
20. Dunne E.F., Nielson C.M., Stone K.M., Markowitz L.E., Giuliano A.R.: Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006, 194, 1044-1057.
21. Hernandez B.Y., Goodman M.T., McDuffie K., Wilkens L.R., Thompson P., Zhu X. i inni: Comparison of physician-and self-collected genital specimens for



- detection of human papillomavirus in men. *J Clin Microbiol* 2006, 44, 513-517.
22. **Lai Y.M., Lee J.F., Huang H.Y., Soong Y.K., Yang F.P., Pao C.C.:** The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility. *Fertil Steril* 1997, 67, 1152-1155.
  23. **Olaturunbosun O., Deneer H.G., Pierson R.:** Human papillomavirus DNA detection in sperm using polymerase chain reaction. *Obstet Gynecol* 2001, 97, 357-360.
  24. **Takahashi S., Miyamoto S., Takeyama K., Ichihara K., Maeda T., Kunishima Y. i inni:** Incidence of sexually transmitted infections in asymptomatic healthy young Japanese men. *J Infect Chemother* 2005, 21, 76-82.
  25. **Kjaer S.K., Munk C., Winther J.F., Jorgensen H.O., Meijer C.J., van den Brule A.J.:** Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14, 1528-1533.
  26. **Peyton C.L., Gravitt P.E., Hunt W.C., Hundley R.S., Zhao M., Apple R.J. i inni:** Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *J Infect Dis* 2001, 183, 1554-1564.
  27. Centers for Disease Control, Division of STD Prevention. Prevention of Genital HPV Infection and Sequelae: report of an external consultants' meeting. Department of Health and Human Services. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention, 1999.
  28. **Franco E.L., Sobrinho J.P., Villa L.L., Prado J.M., Rousseau M.C., Desy M. i inni:** Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999, 180, 1415-1423.
  29. **Giuliano A.R., Harris R., Sedjo R.I., Baldwin S., Roe D., Papenfuss M.R. i inni:** Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the young women's health study. *J Infect Dis* 2002, 186, 462-469.
  30. **van Doornum G.J., Juffermans L.H., Prins M., Hooykaas C., van den Hoek J.A., Coutinho R.A. i inni:** Regional distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners: a prospective study. *Genitourin Med* 1994, 70, 240-246.
  31. **Wikstrom A., Popescu C., Forslund O.:** Asymptomatic penile HPV infection: a prospective study. *Int J STD AIDS* 2000, 11, 80-84.
  32. **Winer R.L., Lee S.K., Hughes J.P., Adam D.E., Kiviat N.B., Koutsky L.A.:** Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003, 157, 218-226.
  33. **Rousseau M.C., Pereira J.S., Prado J.C., Villa L.L., Rohan T.E., Franco E.L.:** Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis* 2001, 184, 1508-1517.
  34. **Muñoz N., Bosch F.X., Sanjosé S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K. i inni:** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003, 348, 518-527.
  35. **Shin H.R., Franceschi S., Vaccarella S., Roh J.W., Ju Y.W., Oh J.K. i inni:** Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Infect Dis* 2004, 190, 468-476.
  36. **Weaver B.A., Feng Q., Holmes K.K., Kiviat N., Lee S.K., Meyer C. i inni:** Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *J Infect Dis* 2004, 189, 677-685.
  37. **Castellsagué X., Bosch F.X., Muñoz N., Meijer C.J., Shah K.V., Sanjosé S. i inni:** Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002, 346, 1105-1012.
  38. **Vaccarella S., Franceschi S., Herrero R., Muñoz N., Snijders P.J., Clifford G.M. i inni:** Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus. Pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15, 326-333.
  39. **Samochocki Z., Rujna P., Malejczyk M., Majewski S.:** Wybrane czynniki osobnicze i środowiskowe predysponujące do zakażeń wirusami brodawczaka ludzkiego. Część I. Brodawki zwykłe. *Przegl Dermatol* 2009, 96, 327-331.
  40. **Norval M.:** The mechanisms and consequences of ultraviolet-induced immunosuppression. *Prog Biophys Mol Biol* 2006, 92, 108-118.
  41. **Rowson K.E., Mahy B.W.:** Human papova (wart) virus. *Bacteriol Rev* 1967, 31, 110-131.
  42. **Jensen J., Pfeiffer S., Witt M., Drautigan M., Neuman C., Weichenthal M.:** Different effect by Pimrecrolimus and betametason in the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin Immunol* 2009, 123, 1124-1133.
  43. **Mamessier E., Magnan A.:** Cytokines in atopic diseases: revisiting the Th2 dogma. *Eur J Dermatol* 2006, 16, 103-113.
  44. **Ruzicka T., Geltinger S.:** High prevalence of atopy suggesting a role as co-factor in the clinical manifestation of condylomata acuminata. *JEADV* 1995, 4, 224-229.

**Otrzymano:** 7 IX 2009 r.

**Zaakceptowano:** 28 IX 2009 r.