

© Borgis

Chirurgiczne leczenie kłykcin kończystych odbytu – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

*Konrad Wroński^{1,2}

¹Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dra M. Pirogowa w Łodzi
Ordynator Oddziału Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej: dr n. med. Jerzy Okraszewski

²Poradnia Proktologiczna, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dra M. Pirogowa w Łodzi
Kierownik Poradni: dr Roman Bocian

SURGICAL TREATMENT OF ANAL CONDYLOMATA ACUMINATA – CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Summary

Anal condylomata acuminata are a disease well known since ancient times occurs in persons who had been having anal intercourse. Condylomata acuminata are result of infection with human papillomavirus (HPV). Although currently there are known over 100 different types of human papillomavirus (HPV), Types 6, 10 and 11 of this virus are the formation of condylomata acuminata in the genital area in 90%. Despite the development of various methods of treatment, surgery remains an effective, inexpensive, effective and safe method of treatment for the patient. The main threat to untreated patients is the development of anal cancer.

In the following article the author present a case of a male patient treated for anal condylomata by surgery as well as review the latest literature referring to this disease and treatment methods.

Key words: anal condylomata, treatment, surgery

WPROWADZENIE

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) jest odpowiedzialny za patogenezę raka szyjki macicy u kobiet, kłykcin kończystych odbytu i raka odbytu u mężczyzny o orientacji homoseksualnej (1). Kłykciny kończyste odbytu są chorobą znaną od czasów starożytnych występującą u osób mających stosunki analne (zdjęcia 1 i 2) (1-3). Kłykciny kończyste powstają w wyniku zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) (1-5). Pomimo rozwoju różnych metod leczenia, chirurgia pozostaje skutecznym, tanim, efektywnym i bezpiecznym sposobem leczenia dla pacjenta (3-6). Głównym zagrożeniem dla pacjenta nieleczonego jest rozwój raka odbytu (zdjęcie 3).

OPIS PRZYPADKU

45-letni pacjent zgłosił się do Poradni Proktologicznej Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala im. dra Mikołaja Pirogowa w Łodzi z powodu silnych dolegliwości bólowych i okresowych krwawień z odbytu. W wywiadzie chory zgłaszał guzy w okolicy odbytu. Dolegliwości bólowe i krwawienie występowały u chorego od kilku miesięcy. W badaniu przedmiotowym u chorego nie stwierdzono odchyłań od normy. W badaniu *per rectum* rozpoznano duże kłykciny kończyste (zdjęcia 4 i 5).

Pacjentowi zaproponowano chirurgiczne leczenie kłykcin kończystych odbytu. Chory wyraził zgodę na proponowane leczenie chirurgiczne. W znieczuleniu pod-



Zdjęcie 1. Kłykciny kończyste odbytu u 25-letniego pacjenta.



Zdjęcie 2. Kłykciny kończyste odbytu u 30-letniego pacjenta, widoczne również żylaki odbytu.



Zdjęcie 4. Kłykciny kończyste odbytu u 45-letniego chorego.



Zdjęcie 3. Rak odbytu (rozpoznanie histopatologiczne: rak płaskonabłonkowy) u 40-letniego pacjenta.



Zdjęcie 5. Kłykciny kończyste odbytu u 45-letniego chorego przygotowywanego do zabiegu operacyjnego, widok z boku.

pajęczynówkowym w ułożeniu ginekologicznym wycięto nożem elektrycznym kłykciny kończyste (zdjęcia 6-11). Wycięte kłykciny kończyste przesłano do rutynowego badania histopatologicznego (zdjęcie 10). W badaniu histopatologicznym potwierdzono wcześniejsze rozpoznanie kliniczne kłykciny kończyste odbytu. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. W następnej dobie po zabiegu operacyjnym chory został w stanie ogólnym dobrym wypisany do domu.

Po wykonanym zabiegu operacyjnym, ze względu na obecność żylaków odbytu i celem zmniejszenia ryzyka krwawienia z rany pooperacyjnej, u chorego włączono leczenie farmakologiczne: lek zawierający suchy wyciąg z ruszczyka kolczastego, hesperydyny i kwasu askorbinowego (Cyclo 3 Fort) w dawce 4 tabletki w ciągu doby i zalecono nasiadówki z rumianku trzy razy dziennie, w wodzie o temperaturze około 40°C przez 20 minut.

Choremu przeciwbólowo zaproponowano przyjmowanie leków przeciwbólowych niezawierających kwasu acetylosalicylowego (np. paracetamol).

Obecnie pacjent okresowo zgłasza się na kontrolę do Poradni Proktologicznej. Po roku obserwacji u chorego nie stwierdzono nawrotu kłykciny kończyste odbytu.

OMÓWIENIE

Kłykciny kończyste odbytu są chorobą dobrze znaną już od czasów starożytnych, jednak w ostatnich latach gwałtownie wzrasta liczba osób zakażonych HPV (1-3). Przyczyną takiego stanu jest młody wiek osób, u których dochodzi do pierwszego kontaktu płciowego, a także coraz większa liczba partnerów seksualnych (2, 3). Szacuje się, że zakażenie narządów płciowych dorosłych mieszkańców USA wynosi od 10 do 20% (3). Do zaka-



Zdjęcie 6. Wycinanie kłykcin kończystych odbytu u 45-letniego chorego.



Zdjęcie 9. Zdjęcie wykonane podczas chirurgicznego wycinania kłykcin kończystych odbytu u 45-letniego pacjenta.



Zdjęcie 7. Zdjęcie wykonane podczas wycinania kłykcin kończystych odbytu u 45-letniego pacjenta.



Zdjęcie 10. Zdjęcie przedstawiające wycięte kłykciny kończyste odbytu u 45-letniego pacjenta, które zostały przesłane do badania histopatologicznego.



Zdjęcie 8. Chirurgiczne wycinanie kłykcin kończystych odbytu u 45-letniego pacjenta.



Zdjęcie 11. Obraz przedstawiający stan po wycięciu kłykcin kończystych odbytu u 45-letniego pacjenta.

żenia wirusem brodawczaka ludzkiego dochodzi prawie zawsze na drodze kontaktów seksualnych (5, 6). Znanych jest obecnie ponad 100 typów wirusa HPV (3-7). Za powstawanie kłykcin kończystych odbytu odpowiadają w 90% przypadków typy 6, 10 i 11 tego wirusa (4-8). Typy wirusa brodawczaka ludzkiego zostały podzielone na 3 kategorie pod względem ryzyka wywołania u zakażonego dysplazji lub raka (3-8). Do typów o niskim ryzyku zaliczamy wirusy o genotypach 6, 11, 42, 43, 44 i 53 (6-8). Genotypy HPV związane ze średnim ryzykiem to 31, 33, 35, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59 i 68 (6-8). Największe ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka występuje w przypadku zakażenia wirusem HPV o genotypach 16 i 18 (3-8). U 10 do 15% osób obserwowane było zakażenie kilkoma różnymi genotypami wirusa HPV (4-8). Wirus ten ma podwójną nić DNA, która wykazuje powinowactwo do keratynocytów (5-8).

Obecnie uważa się, że ryzyko zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego w przypadku kontaktu seksualnego z osobą zakażoną wynosi około 70% (5). Okres inkubacji wirusa szacuje się od 3 tygodni do nawet 8 miesięcy i zależy w głównej mierze od odpowiedzi zarówno komórkowej, jak i humoralnej układu odpornościowego na HPV (3, 5).

Rozpoznanie kłykcin kończystych odbytu następuje na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego lub badań dodatkowych (4-8). W wywiadzie chorzy zgłaszają dolegliwości bólowe, pieczenie i świąd w okolicy odbytu, a także okresowo może występować krwawienie z brodawek przy używaniu papieru toaletowego. Najważniejszym badaniem przedmiotowym jest badanie *per rectum* wykonane w pozycji bocznej lub kolankowo-łokciowej. Podczas badania w okolicy odbytu widoczne są brodawki manifestujące się jako grudki pojedyncze lub skupione w kolorze skóry, różowym, brązowym czy fioletowym (3-6). U pacjentów z kłykcinami kończystymi odbytu może zostać wykonana anoskopia celem określenia obecności zmian w kanale odbytu (2-6).

Kłykciny kończyste odbytu powinny być różnicowane z: nowotworami odbytu i odbytnicy, kłykcinami kiłowymi płaskimi (*condylomata lata*), zmianami skórnymi o etiologii wirusowej (zmiany typu Bowena) i hemoroidami (3-6).

LECZENIE KŁYKCIN KOŃCZYSTYCH ODBYTU

Obecnie wyróżnia się trzy sposoby leczenia kłykcin kończystych odbytu:

- leczenie miejscowe (podofilina, podofilotoksyna, imikwimod, kwas trójchlorooctowy);
- leczenie immunomodulujące (interferon);
- leczenie chirurgiczne (wycięcie chirurgiczne, wycięcie nożem elektrycznym, krioterapia, laseroterapia).

Wybór sposobu leczenia należy uzależnić od umiejscowienia zmian i zgody pacjenta.

Leczenie miejscowe

Popularnym środkiem leczniczym w medycynie ludzkiej, stosowanym miejscowo przeciwko kłykcinom kończystym odbytu w krajach Ameryki Północnej są preparaty zawierające podofilinę (9, 10). Substancję tę

otrzymuje się z kłączy rośliny stopkowca tarczowatego (*Podophyllum peltatum*) i stopkowca himalajskiego (*Podophyllum hexandrum*) rosnących dziko we wschodniej części Ameryki Północnej i w Azji (9). Obecnie wiadomo, że żywice podofiliny zawierają lignany typu aryltetraliny: alfa-peltatyna, beta-peltatyna i podofilotoksyna (ok. 50%), a także flawonoidy (kwercetyna i jej pochodne) (10). Do leczenia kłykcin kończystych odbytu stosuje się 20% roztwór podofiliny w 95% spirytusie w formie nalewki. Aktualnie nie zaleca się stosowania preparatów zawierających podofilinę w celu leczenia kłykcin kończystych ze względu na ich niską skuteczność (9, 10). W badaniach stwierdzono także wysoką toksyczność i wysoki profil mutagenności ekstraktów roślinnych, które są niezgodne z wytycznymi WHO w sprawie leczenia preparatami roślinnymi (10).

Miejscowo stosowane są maści, kremy i żele zawierające podofilotoksynę, która hamuje podział komórek (11-13). Substancja ta otrzymywana jest z roślin z klasy iglastych (*Juniperus*) i z rodziny berberysowatych (*Podophyllum*) (12-14). Nie poznano mechanizmu w jakim następuje hamowanie podziału komórek przez tę substancję (13, 14). Wykazano, że preparaty zawierające podofilotoksynę są skuteczniejsze w leczeniu kłykcin kończystych niż podofilina (11-14). Zarówno podofilina, jak i podofilotoksyna nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży (9, 10, 12, 14).

Coraz częściej stosowane jest leczenie miejscowe immunomodulujące za pomocą kremów zawierających imikwimod (5%) (ang. *imiquimod*) (15-21). Jest to organiczny związek chemiczny z grupy aminochinolin wprowadzony po raz pierwszy na rynek farmaceutyczny w 1997 roku. W badaniach wykazano, że substancja ta powoduje modulację odpowiedzi immunologicznej poprzez pobudzenie monocytów i makrofagów do wydzielania cytokin IL-2, IL-12, INF-alfa 1 i 2, i IFN-beta, czemu towarzyszy spadek ilości DNA HPV, a także RNA dla białka L1 HPV i białka E7 (15-18). Uważa się, że imikwimod wpływa na pobudzenie komórek Langerhansa do prezentacji antygenów wirusa HPV limfocytom T i komórkom NK (ang. *Natural Killer*) (16-20). W badaniach randomizowanych wykazano, że skuteczność terapeutyczna tej substancji wynosiła do 50% (15-19). W bazie MEDLINE są dostępne wyniki badań na małych grupach pacjentów, a także pojedyncze opisy chorych z rozległymi kłykcinami kończystymi odbytu skutecznie leczonych tą substancją (20-21).

Innym lekiem stosowanym miejscowo w leczeniu kłykcin kończystych odbytu jest kwas trójchlorooctowy (TCA). Kwas trójchlorooctowy jest substancją żrącą stosowaną w leczeniu brodawek płciowych zarówno na skórze, jak i błonach śluzowych w roztworze o stężeniu 60-90% (22-24). Preparat nakładany jest na brodawkę za pomocą specjalnego aplikatora. Najlepsze wyniki leczenia otrzymuje się stosując kwas trójchlorooctowy na małe, nierogowaciejące brodawki (22). Należy pamiętać, że aplikowanie kwasu powinno być ograniczone do brodawki, by nie doszło do powstania owrzodzeń w obrębie zdrowej skóry (23). Skuteczność leczenia tą substancją wynosi od 70 do 81%, a nawrót choroby obserwowany był u około 36% przypadków (22, 23). Kwas trójchlorooctowy może być bezpiecznie stosowany u kobiet w ciąży.

Leczenie immunomodulujące

Lekiem stosowanym w leczeniu immunomodulującym kłykcin kończystych odbytu jest interferon (25-26). Lek ten podawany jest domięśniowo lub bezpośrednio do kanału odbytu w chore miejsce (26, 27). Działanie interferonu nie polega na bezpośrednim działaniu na wirusa HPV, ale na mobilizacji mechanizmów obronnych komórek gospodarza przeciwko infekcji wirusowej, a także blokuje replikację wirusa (25-28). Interferon jest skutecznym lekiem, jednak ze względu na bardzo wysokie koszty leczenia może być stosowany tylko w przypadku kłykcin kończystych opornych na inne metody leczenia (25, 26).

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne kłykcin odbytu polega na ich wycięciu za pomocą skalpela, noża elektrycznego, krioterapii bądź laserem (29-34). Stosując każdą z tych technik, konieczne jest takie postępowanie, aby zaoszczędzić zdrową anodermę, natomiast podczas operacji w kanale odbytu konieczne jest zostawienie mostków ze zdrowej śluzówki pomiędzy usuniętymi zmianami po to, aby nie doprowadzić w przyszłości do zwężenia odbytu lub do objawów czuciowego nietrzymania stolca (22, 23, 30-34). Gojenie ran w tej okolicy trwa zazwyczaj kilka tygodni. W tym czasie zalecane są nasiadówki w letniej wodzie z korą dębu lub rumiankiem celem odkażenia miejsc operowanych. Po wycięciu chirurgicznym lub nożem elektrycznym brodawek należy je zawsze przesłać do rutynowego badania histopatologicznego. Obecnie uważa się, że najlepszą metodą leczenia brodawek w ciąży jest krioterapia (22, 23, 29).

W pracy Alama i wsp. (35) opublikowanej w 2001 roku porównano koszty leczenia kłykcin kończystych dostępnymi metodami. W analizie efektywności kosztów leczenia kłykcin kończystych autorzy wzięli pod uwagę czas leczenia, wizyty i konsultacje lekarskie z opublikowanych w piśmiennictwie medycznym danych, a także wzięto pod uwagę średnie ceny hurtowe leków. Najniższe bezpośrednie koszty całkowitego wyleczenia kłykcin dotyczyły wycięcia chirurgicznego skalpelem (285 \$) i wycięcia nożem elektrycznym (316-347 \$). Średnie koszty pełnego wyleczenia kłykcin laserem wynosiły 416 \$, podofilotoksyną – 424 \$, a krioterapią 951 \$. Najwyższe średnie koszty pełnego wyleczenia kłykcin odnosiły się do leczenia kwasem trójchlorooctowym (986 \$), imikwimodem (1255 \$), podofiliną (1632 \$) i interferonem (6665 \$). Z przeprowadzonej analizy ekonomicznej wynika, że najskuteczniejszym, a jednocześnie najtańszym sposobem leczenia kłykcin kończystych są metody chirurgiczne (wycięcie skalpelem i nożem elektrycznym). Według Alama i wsp. (35) w przypadku, gdy chory nie wyraża zgody na leczenie chirurgiczne, powinno mu się zaproponować leczenie miejscowe preparatami zawierającymi w swoim składzie podofilotoksynę.

PODSUMOWANIE

Chirurgiczne leczenie kłykcin kończystych odbytu jest skuteczną, tanią, efektywną i bezpieczną metodą dla pacjenta, która powinna być nadal rutynowo stosowana. Pomimo różnych metod leczenia tej choroby (interferon,

imikwimod) chirurgia jest nadal najskuteczniejszym sposobem postępowania z tymi zmianami. W przypadku niewielkich zmian (zdjęcie 2) istnieje możliwość wykonania zabiegu operacyjnego u chorego w znieczuleniu miejscowym lub dożylnym w trybie jednodniowym. Należy pamiętać, że konieczne jest także leczenie partnera(-ów) chorego/chorej. □

Piśmiennictwo

1. Metcalf AM, Dean T: Risk of dysplasia in anal condylomata. *Surg* 1995; 118: 724-726.
2. Silva PD, Micha JP, Silva DG: Management of condyloma accuminatum. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 457-463.
3. Fleischer AB, Parrish CA, Glenn R, Feldman SR: Condylomata acuminata (genital warts): patient demographics and treating physicians. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 643-7.
4. Kodner CM, Nasraty S: Management of genital warts. *Am Fam Physician* 2004; 70: 2335-42.
5. Baken LA, Koutsky LA, Kuypers J et al.: Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and type-specific concordance. *J Infect Dis* 1995; 171: 429-432.
6. Ho GY, Bierman R, Beardsley L et al.: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8.
7. Lombard I, Vincent-Salomon A, Validire P et al.: Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2613-9.
8. Coleman N, Birley HD, Renton AM et al.: Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 768-74.
9. Longstaff E, von Krogh G: Condylomata eradication: self-therapy with 0.15-0.5% podophyllotoxin versus 20-25% podophyllin preparations – an integrated safety assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001; 33 (2): 117-137.
10. von Krogh G, Longstaff E: Podophyllin office therapy against condylomata should be abandoned. *Sex Transm Infect* 2001; 77 (6): 409-412.
11. Lacey CJN, Goodall R, Tennvall GT 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: 270-5.
12. Claesson U, Lassus A, Happonen H et al.: Topical treatment of venereal warts: a comparative open study of podophyllotoxin cream versus solution. *Int J STD AIDS* 1996; 7: 429-34.
13. Tyring S, Edwards L, Cherry LK et al.: Safety and efficacy of 0.5% podofilox gel in the treatment of anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134: 33-8.
14. Claesson U, Lassus A, Happonen H et al.: Topical treatment of venereal warts: a comparative open study of podophyllotoxin cream versus solution. *Int J STD AIDS* 1996; 7: 429-34.
15. Arany I, Tyring SK, Brysk MM et al.: Correlation between pretreatment levels of interferon response genes and clinical responses to an immune response modifier (Imiquimod) in genital warts. *Antimicrob Biura Chemother* 2000; 44: 1869-73.
16. Fife KH, Ferenczy A, Douglas JM Jr et al.: Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily, or three times a day. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 226-31.
17. Moore RA, Edwards JE, Hopwood J, Hicks D: Imiquimod for the treatment of genital warts: a quantitative systematic review. *BMC Infect Dis* 2001; 1 (1): 3.
18. Tyring SK, Arany I, Stanley MA et al.: A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Infect Dis* 1998; 178: 551-5.
19. Edwards L, Ferenczy A, Eron L et al.: Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134: 25-30.
20. Cox JT: Extensive condylomata acuminata treated with imiquimod 5% cream: a case report. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28 Suppl 1: 51-54.
21. 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 (8): 627-631.
22. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RN: Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987; 63: 390-2.
23. Abdullah AN, Walzman M, Wade A: Treatment of external

genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis* 1999; 20: 344-5. **24.** Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998; 47(RR-1): 1-111. **25.** Armstrong DK, Maw RD, Dinsmore WW et al.: A randomised, double-blind, parallel group study to compare subcutaneous interferon alpha-2a plus podophyllin with placebo plus podophyllin in the treatment of primary condylomata acuminata. *Genitourin Med* 1994; 70: 389-93. **26.** Bornstein J, Pascal B, Zarfati D, Abramovici H: Recombinant human interferon-beta for condylomata acuminata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of intralesional therapy. *Int J STD AIDS* 1997; 8: 614-21. **27.** Petersen CS, Bjerring P, Larsen J et al.: Systemic interferon alpha-2b increases the cure rate in laser treated patients with multiple persistent genital warts: a placebo-controlled study. *Genitourin Med* 1991; 67: 99-102. **28.** Syed TA, Ahmadpour OA: Human leukocyte derived interferon-alpha in a hydrophilic gel for the treatment of intravaginal warts in women: a placebo-controlled, double-blind study.

Int J STD AIDS 1998; 9: 769-72. **29.** Damstra RJ, van Vloten WA: Cryotherapy in the treatment of condylomata acuminata: a controlled study of 64 patients. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 273-6. **30.** Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM et al.: Genital warts and their treatment. *Clin Infect Dis* 1999; 28 Suppl 1: S37-56. **31.** Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM: Human papillomavirus DNA in CO2 laser-generated plume of smoke and its consequences to the surgeon. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 114-8. **32.** Wiley DJ, Douglas J, Beutner K et al.: External Genital Warts: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (Suppl 2): S210-24. **33.** Garden JM, O'Banion MK, Shelnitz LS et al.: Papillomavirus in the vapor of carbon dioxide laser-treated verrucae. *JAMA* 1988; 259: 1199-202. **34.** Ferenczy A, Behelak Y, Haber G et al.: Treating vaginal and external anogenital condylomas with electrosurgery vs CO2 laser ablation. *J Gynecol Surg* 1995; 11: 41-50. **35.** Alam M, Stiller M: Direct medical costs for surgical and medical treatment of condylomata acuminata. *Arch Dermatol* 2001; 137 (3): 337-341.

otrzymano/received: 04.01.2012
zaakceptowano/accepted: 07.02.2012

Adres do korespondencji:
*Konrad Wroński
Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dra M. Pirogowa w Łodzi
ul. Wólczańska 195, 90-531 Łódź
tel.: +48 (42) 636-76-11
e-mail: konradwronski@poczta.wp.pl