

# Choroby przenoszone drogą płciową powodujące objawy proktologiczne.

## Część 2. Choroby o etiologii wirusowej

Sexually transmitted diseases causing anorectal symptoms. Part 2. Viral infections

<sup>1</sup>Department of General, Vascular and Oncological. Surgery, Medical University of Warsaw

<sup>2</sup>Endoscopic Laboratory, Czerniakowski Hospital Sp. z o. o.

### Streszczenie

Poza etiologią bakteryjną coraz częściej diagnozowanych STI obecna jest wirusowa, której cechą charakterystyczną są zakażenia latentne.

Bardzo rozpowszechniony, szczególnie w grupie osób z deficytem odporności, wirus HSV poza typowymi pęcherzykami i drobnymi owrzodzeniami wokół odbytu może doprowadzić do zajęcia kanału odbytu i odbytnicy. Każdego chorego należy poddać leczeniu, a równolegle potwierdzić obecność materiału genetycznego HSV oraz oznaczyć typ wirusa.

Cytomegalowirusowe zapalenie odbytnicy najczęściej dotyczy pacjentów z upośledzoną odpowiedzią immunologiczną. Wirus powoduje nadżerki i głębokie owrzodzenia, a u chorych seropozytywnych zmiany krwotoczne. W większości przypadków objawy ustępują samoistnie, ale przy znacznych deficytach odporności może dojść do krwawienia do przewodu pokarmowego i perforacji jelita.

Zakażenie wirusem HPV (*Human papilloma virus*) jest najszerszej rozpowszechnioną STI, objawiającą się kłykcinkami kończystymi. Badanie fizykalne z reguły jest wystarczające do rozpoznania. Metoda terapeutyczna wymaga dostosowania do zakresu zmian chorobowych i preferencji pacjenta. Niektóre typy HPV posiadają wysoki potencjał onkogenny m.in. do raka odbytu, który najwyraźniej jest realizowany wraz z innymi czynnikami ryzyka u osób seropozytywnych z grupy MSM.

Poza optymalnym postępowaniem terapeutycznym duże znaczenie ma poradnictwo profilaktyczne wśród chorych.

### Summary

In addition to bacterial aetiology, viral sexually transmitted infections, which are often latent, are becoming increasingly common. The herpes simplex virus (HSV), which is very widespread, especially among immunodeficient individuals, apart from the typical perianal blisters and small ulcerations, can lead to involvement of the anal canal and rectum. Each patient should receive treatment and, at the same time, the presence of viral genetic material and the type of virus should be confirmed. Cytomegalovirus proctitis most often affects immunocompromised individuals. The virus causes erosions and deep ulcerations, and may lead to haemorrhagic changes in HIV-positive persons. In most cases, the symptoms resolve spontaneously, but gastrointestinal bleeding and bowel perforation may occur in patients

### Słowa kluczowe

choroby STI, HSV, CMV, brodawki wirusowe odbytu

### Keywords

sexually transmitted infections, HSV, CMV, viral warts

with significant immunodeficiency. Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted infection, manifested by genital warts. Physical examination is usually sufficient for diagnosis. The therapeutic approach should be adjusted to the extent of the lesions and the patient's preferences. Some types of human papillomavirus have a high carcinogenic potential (e.g. for anal cancer), which is apparently expressed along with other risk factors in HIV-positive men who have sex with men. In addition to optimal therapeutic management, preventive counselling among patients is of particular importance.

## WSTĘP

Tematyka chorób przenoszonych drogą kontaktów seksualnych i powodujących objawy proktologiczne staje się codzienną praktyką chirurgiczną. Podstawowa wiedza w tym zakresie jest konieczna w związku ze stale zwiększającymi się wskaźnikami zapadalności i chorobowości na tę grupę infekcji. Wielokrotnie gabinet chirurgiczny jest pierwszym miejscem, w którym pacjent poszukuje pomocy.

W pierwszej części tekstu omówione zostały najczęściej diagnozowane bakteryjne STI (ang. *sexually transmitted infections*). W drugiej części przedstawiono kilka najczęstszych chorób wirusowych, których cechą charakterystyczną są zakażenia latentne. Tematem wymagającym oddzielnego, szerszego omówienia, wykraczającego poza to opracowanie, jest infekcja wirusem HIV, która współistniejąc, wpływa na przebieg STI, a jednocześnie jako samodzielna choroba może powodować objawy proktologiczne.

## OPRYSZCZKA

Infekcje wirusami opryszczki zwyczajnej typu 1 i 2 (ang. *Herpes simplex virus* – HSV) są rozpowszechnione w populacji ludzkiej, a szczególnie częste wśród osób immunoniekompetyentnych. W przeszłości typ 2 HSV-1 powodował bolesne zmiany pęcherzykowe w okolicy ust, nosa, a typ 2 odpowiadał objawom w okolicy anogenitalnej. Obecnie taki podział nie znajduje potwierdzenia w praktyce i oba typy wirusa są identyfikowane w dwóch lokalizacjach. Fakt ten ma pewne znaczenie kliniczne wynikające z mniejszego wydzielania HSV-1, a przez to z ograniczonej zakaźności oraz mniej wyrażonych objawów podczas reaktywacji wirusa (1).

Po wnikięciu do organizmu wirus namnaża się, a następnie przemieszcza drogą neuronów czuciowych (najczęściej w zwoju trójdzielnym i w zwojach nerwów rdzeniowych S2-S5), gdzie pozostaje w postaci utajonej. Objawy rozwijają się w okresie 1-3 tygodni od zakażenia. Przy pierwotnym zakażeniu wirus jest wydalany przez 10-12 dni, objawy są mocno wyrażone i niekiedy rozwijają się komplikacje.

Pacjenci najczęściej zgłaszają świąd, pieczenie i ból okolicy odbytu, niekiedy krwawienia podczas wypróżnień. W ostrej fazie ciężkiego zakażenia mogą pojawić się zaburzenia mikcji, do zatrzymania moczu włącznie, pogorszenie trzymania gazów i stolca oraz przemijające zaburzenia erekcji (2, 3). Częste są również objawy ogólne infekcji, jak: ból głowy, gorączka czy osłabienie.

Badanie fizykalne jest zasadnicze dla rozpoznania. W okolicy odbytu widoczne są pęcherzyki z surowiczym płynem lub niewielkie owrzodzenia. Co istotne, zmiany zapalne mogą

## INTRODUCTION

Sexually transmitted infections (STIs) causing anorectal symptoms have become an everyday occurrence in surgical practice. Basic knowledge in this area is necessary due to the constantly growing incidence and morbidity rates for this group of infections. A surgery office is often the first place where patients seek help.

The first part of the article discusses the most frequently diagnosed bacterial STIs, while the second part focuses on some of the most common viral infections, which are often characterised by latency. HIV infection, which, when coexisting, affects the course of STIs, but at the same time can cause proctological symptoms on its own, is a topic that requires a separate, broader discussion, going beyond this study.

## HERPES

Herpes simplex virus (HSV) infections are widespread throughout the human population and are particularly common among immunocompromised individuals. In the past, HSV-1 caused painful blisters in the mouth and nose area, while type 2 was responsible for anogenital symptoms. This division is no longer confirmed in practice and both types of the virus are identified at two locations. This fact is of clinical significance due to lower secretion of HSV-1, and thus limited infectivity and less pronounced symptoms during viral reactivation (1).

After entering the body, the virus multiplies and then travels through sensory neurons (usually in the trigeminal ganglion and in the ganglia of spinal nerves S2-S5), where it remains in a latent form. Symptoms develop 1-3 weeks after infection. In the case of primary infection, the virus is shed for 10-12 days, the symptoms are strongly expressed and sometimes complications develop.

Patients most often report perianal pruritus, burning and pain, as well as occasional bleeding during bowel movements. In the acute phase of a severe infection, micturition disorders, including urinary retention, gas and stool incontinence, and transient erectile dysfunctions may occur (2, 3). General symptoms of infection, such as headache, fever or weakness, are also common.

Physical examination is sufficient for diagnosis. Vesicles with serous fluid or small ulcerations can be seen in the anal area. Importantly, inflammatory lesions may progress

postępować z okolicy okołodbytowej do kanału odbytu i dalej do odbytnicy. Większość infekcji o ciężkim przebiegu stanowią zakażenia pierwotne (4). Aktywacja wirusów latentnych ma zwykle łagodniejszy i samoograniczający się przebieg.

Badanie *per rectum* i endoskopowe przy zapaleniu kanału odbytu i odbytnicy są bolesne, a przy palpacji okolic pachwinowych wyczuwalne są powiększone węzły chłonne.

U pacjentów immunoniekompetentnych infekcja HSV może przyjąć nietypowy obraz np. pojedynczego, rozległego owrzodzenia odbytnicy. Dość często dotyczy to chorych leczonych azatiopryną z powodu nieswoistego zapalenia jelit (5). Tak powstaje ryzyko mylnej interpretacji obrazu endoskopowego, jako świadczącego o aktywnej chorobie podstawowej, z zupełnym pominięciem HSV jako czynnika etiologicznego i w efekcie dochodzi do zwłoki w rozpoczęciu leczenia.

W grupie osób żyjących z HIV objawy pierwotnego zakażenia i aktywacji latentnego rozwijają się bez względu na liczbę limfocytów CD4. Zmniejszenie liczby komórek CD4 do mniej niż 100 kom./ $\mu$ l oznacza znaczne upośledzenie odporności i skutkuje częstymi reaktywacjami wirusa, powodującymi nietypowe objawy. Powstające owrzodzenia są głębsze, bardziej rozległe i trudniej poddające się leczeniu. Kolejną manifestacją kliniczną HSV u osób z zaburzeniami immunologicznymi w przebiegu infekcji HIV są zmiany kłykcinopodobne lub przerostowe – guzowate (6, 7). U ich podłoża leży najpewniej proces promocji rozrostu keratynocytów, uwarunkowany zmniejszoną produkcją interferonu gamma (INF-gamma) i zwiększonym wytwarzaniem czynnika martwicy nowotworów alfa (ang. *tumor necrosis factor-alfa* – TNF-alfa) (7). Tę postać kliniczną z powodu istotnego podobieństwa należy różnicować z rakiem odbytu.

Podejrzanie kliniczne jest wystarczającym powodem rozpoczęcia leczenia. Należy jednak dążyć do laboratoryjnego potwierdzenia etiologii HSV, szczególnie u osób seropozytywnych i wobec prezentacji nietypowych objawów (8). Rekomendowanym postępowaniem diagnostycznym jest wykrycie materiału genetycznego oraz oznaczenie typów wirusa. Największe szanse na uzyskanie reprezentatywnego materiału uzyskuje się, pobierając wymaz z podstawy widocznego pęcherzyka, przekuwając go uprzednio na jak najwcześniejszym etapie choroby (8-10). Diagnostyka oparta na oznaczeniach przeciwciał aktualnie nie jest rekomendowana (8-10).

Zastosowanie farmakoterapii pozwala skrócić czas trwania i zmniejszyć nasilenie objawów. Leczenie nie powoduje eradykacji latentnego patogenu ani nie zabezpiecza przed kolejnymi nawrotami, również nie ogranicza ryzyka dalszej transmisji wirusa. Acyklowir, walcyklowir i famcyklowir w postaci doustnej, a przy złej tolerancji dożylniej, są stosowane przez 5-10 dni, a podczas kolejnych aktywacji wirusa 1-5 dni (10). Dawkowanie pokrywa się z wytycznymi dla leczenia opryszczki narządów płciowych. Przedłużona terapia i zwiększone dawki mogą być stosowane w zapaleniu odbytnicy. Leki przeciwbólowe i ciepłe nasiadówki mają znaczenie pomocnicze, poprawiające komfort chorych.

U pacjentów z koinfekcją HIV i z dobrymi wskaźnikami odporności najczęściej stosowane są typowe dawki leków, ale w wydłużonym czasie, do 10 dni. Wobec obniżonej liczby

from the perianal region to the anal canal and further to the rectum. The majority of severe infections are primary in nature (4). Activation of latent viruses is usually milder and self-limiting.

Digital rectal and endoscopic examinations are painful in the case of inflammation of the anal canal and rectum, with palpable enlarged inguinal lymph nodes.

HSV infection may have an atypical appearance in immunocompromised patients, e.g. a single, extensive rectal ulceration. This is relatively common in patients treated with azathioprine for inflammatory bowel disease (5). This creates the risk of misinterpretation of the endoscopic image as evidence of an active underlying disease, excluding HSV as the etiological factor and, as a result, delayed treatment onset.

In HIV-positive individuals, symptoms of primary infection and latent activation develop regardless of CD4 counts. A decrease in CD4 count to less than 100 cells/ $\mu$ l indicates a significant immune deficiency and results in frequent virus reactivation, causing atypical symptoms. The resulting ulcers are deeper, more extensive and therapeutically challenging. Condyloma-like or hypertrophic nodular lesions are another clinical manifestation of HSV in HIV-positive immunocompromised patients (6, 7). They probably develop as a result of keratinocyte growth promotion secondary to reduced INF-gamma secretion and increased production of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) (7). This clinical form should be differentiated from anal cancer due to the significant symptom overlap.

Clinical suspicion is a sufficient reason to initiate treatment. However, laboratory confirmation of HSV aetiology should be sought, especially in HIV-positive individuals and those with atypical symptoms (8). Detection of viral genetic material and determination of viral types are recommended. A swab from the base of a lesion punctured at the earliest stage of the disease offers the best chance of obtaining a representative sample (8-10). Antibody screening is currently not recommended (8-10).

Pharmacotherapy reduces both symptom duration and severity. Treatment neither eradicates the latent pathogen nor protects against recurrences. It also fails to reduce the risk of further transmission of the virus. Oral acyclovir, valacyclovir and famciclovir are used for 5-10 days in the case of poor intravenous tolerance, and 1-5 days during recurrent viral activations (10). The dosage regimen is in line with the guidelines for the treatment of genital HSV. Prolonged therapy and increased doses may be used for proctitis. Analgesics and warm sitz baths play a supportive role, improving the comfort of patients.

HIV co-infected patients with good immune status most often receive typical doses, but for an extended period of time (up to 10 days). In the case of reduced CD4 counts and other immunosuppressive states, the doses used are increased up

komórek CD4 i w innych stanach immunosupresji stosowane dawki są zwiększane nawet kilkukrotnie. U chorych z rozwiniętym AIDS konieczna jest parenteralna droga podaży leków (10).

W leczeniu zmian przerostowych mogących wykazywać oporność na klasyczne postępowanie zastosowanie znajduje imikwimod (11, 12).

Opieka nad chorym obejmuje też przeprowadzenie testu przesiewowego w kierunku zakażenia wirusem HIV, utrzymanie pacjenta w kontroli oraz zalecenie zaprzestania kontaktów seksualnych do czasu ustąpienia objawów.

## **CYTOMEGALOWIRUSOWE ZAPALENIE ODBYTNICY I ODBYTU**

Cytomegalowirusowe zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego najczęściej dotyczy pacjentów z upośledzoną odpowiedzią immunologiczną, choć opisywane są także przypadki objawowych infekcji u osób immunokompetentnych (13, 14). Konsekwencją pierwotnej infekcji jest zakażenie latentne, w którym makrofagi i monocyty są rezerwuarem wirusa.

W zakresie przewodu pokarmowego proces zapalny wielokrotnie obejmuje jelito grube. Krwawienie z odbytu po stosunku analnym, wraz z charakterystycznymi objawami mononukleozopodobnymi (gorączka do 40°C, zapalenie gardła z zajęciem migdałków oraz limfadenopatia) pojawiają się od kilku dni do kilku tygodni od ekspozycji na wydzielinę zawierającą CMV (15).

Widoczne w endoskopii cechy zapalenia mają zmienne nasilenie, od niewielkich nadżerek po głębokie owrzodzenia. W niewielkich przypadkach obecne są również rozrosty polipowate, a u chorych zakażonych HIV występują zmiany krwotoczne.

Do potwierdzenia CMV jako czynnika etiologicznego zapalenia odbytnicy i odbytu służy biopsja tkanki, a nie wymaz szczoteczkowy. Obraz histopatologiczny uwidacznia charakterystyczne komórki olbrzymie, zawierające wtręty wewnątrzcytoplazmatyczne i wewnątrzjądrowe (komórki typu „sowiego oka”), nacieki zapalne, głównie granulocytarne, cechy zapalenia naczyń i martwicę. Uzyskanie diagnozy jest możliwe też dzięki testom serologicznym, oznaczeniu materiału genetycznego w PCR oraz badaniom immunohistochemicznym pobranych tkanek (16).

Należy pamiętać, że zapalenie jelita grubego o etiologii CMV jest chorobą wskaźnikową HIV, dlatego u każdego chorego warto przeprowadzić testy w kierunku koinfekcji. CMV jest obecny w organizmie większości osób z seropozytywnych, ale ryzyko choroby cytomegalowirusowej rośnie dopiero wobec znacznych zaburzeń odporności, zarówno przy głębokim spadku liczby limfocytów CD4 (< 50 kom./ $\mu$ l), jak i wzroście wirēmii HIV.

W większości przypadków zapaleń odbytnicy u osób bez znaczących zaburzeń odporności objawy ustępują samistnie (15). U chorych seropozytywnych samo rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej lub jej modyfikacja optymalizująca działanie układu odpornościowego są wystarczające do wycofania się objawów zapalenia odbytnicy. U chorych w głębokiej immunosupresji zastosowanie znajdują gancyklowir lub walgancyklowir, ale pomimo terapii infekcja pierwotna lub reaktywacja mogą doprowadzić do śmierci chorego (10, 17).

to several times. Patients with advanced AIDS require parenteral treatment (10).

Imiquimod is used for hypertrophic lesions that may be resistant to conventional treatment (11, 12).

Patient care also involves HIV screening, follow-up, and advising patients to refrain from sexual intercourses until symptoms resolve.

## **CYTOMEGALOVIRUS PROCTITIS**

Cytomegalovirus GI infection most often affects immunocompromised patients, although cases of symptomatic infections in immunocompetent individuals have also been reported (13, 14). Primary infection may lead to latent infection, with macrophages and monocytes being the reservoir for the virus.

In the gastrointestinal tract, the inflammatory process often involves the large bowel. Rectal bleeding after anal intercourse accompanied by characteristic mononucleosis-like symptoms (fever up to 40°C, pharyngitis with tonsillar involvement and lymphadenopathy) occurs several days to several weeks after exposure to CMV-containing secretions (15).

Endoscopic features of inflammation vary in severity, from small erosions to deep ulcerations. A small proportion of patients may also develop polypoid hyperplasia, while HIV-positive individuals may present with haemorrhagic changes.

Tissue biopsy rather than brush swab is used to confirm CMV as the causative agent of proctitis. Histopathology reveals characteristic giant cells containing intracytoplasmic and intranuclear “owl’s eye” inclusions, inflammatory infiltrates (mainly granulocytic), as well as features of vasculitis and necrosis. Serology, PCR and immunohistochemical analysis of tissue specimens allow for the diagnosis (16).

It should be remembered that CMV colitis is an HIV indicator condition; therefore it is worth screening each patient for co-infection. CMV is present in most HIV-positive individuals, but the risk of cytomegalovirus disease increases only in severe immunodeficiency, both with a significant decrease in CD4 count (< 50 cells/ $\mu$ L) and an increased HIV viral load.

The symptoms of proctitis resolve spontaneously in most patients without significant immunodeficiency (15). In HIV-positive patients with proctitis, the initiation of antiretroviral therapy or its modification to optimise immune function are sufficient for symptom resolution. Ganciclovir or valganciclovir are used in severely immunosuppressed patients; however, primary infection or reactivation may lead to the patient’s death despite therapy (10, 17).

Peritonitis caused by intestinal perforation in patients on immunosuppressants or with AIDS is a severe form of CMV disease. In this case, as in acute megacolon toxicum or massive GI haemorrhage, surgical intervention involving bowel



Spotykamy w praktyce chirurgicznej obrazem ciężkiej postaci choroby cytomegalowirusowej jest zapalenie otrzewnej w wyniku perforacji jelita u pacjenta przyjmującego immunosupresję lub chorującego na AIDS. W takim wypadku, podobnie jak w ostrym rozdęciu okrężnicy – *megacolon toxicum*, czy masywnym krwotoku do przewodu pokarmowego, konieczne są interwencja chirurgiczna obejmująca resekcję jelita i wyłonienie kolostomii. Najczęściej jednak zgłaszane dolegliwości to wyniszczająca biegunka, również z krwią, i gorączka. Taki obraz infekcji, a nawet bardziej wyrażone objawy zapalenia jelita, z miernie nasilonym objawem otrzewnowym, ale bez cech perforacji jelita w badaniu TK, uzasadniają podjęcie próby leczenia zachowawczego.

## BRODAWKI WIRUSOWE

Spośród znanych około 200 typów wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) ponad 40 powoduje zakażenie okolic anogenitalnych (18). W populacji osób aktywnych seksualnie wirus jest notowany u 86% badanych (18). Do zakażenia dochodzi prawie zawsze podczas kontaktów seksualnych, kiedy przez mikrouszkodzenia nabłonka patogen przedostaje się do warstwy podstawnej skóry. Największe ryzyko transmisji istnieje w obecności kłykcin kończystych, ponieważ w ich obrębie miano wirusa jest szczególnie wysokie. Brak widocznych brodawek ogranicza, ale nie niweluje ryzyka zakażenia (19).

Okres inkubacji do wystąpienia objawów wynosi średnio około 3 miesiące (20). W większości przypadków, w czasie 12-24 miesięcy dochodzi do samoistnego zwalczenia wirusa przez układ immunologiczny (21). U pozostałych osób HPV przechodzi w formę latentną, z okresem bez widocznych objawów. Aktywacja wirusa następuje najczęściej w okresie osłabienia odpowiedzi immunologicznej, np. podczas innych infekcji, przewlekłego stresu, ale także wtórnie do mechanicznego drażnienia.

Zmiany brodawkowe, zwane kłykcinami kończystymi, rozwijają się w okolicach narządów płciowych i odbytu. Pojawienie się brodawek w samym kanale odbytu jest warunkowane stosunkami analnymi i najczęściej stwierdzane u pacjentów z grupy MSM (22).

Zarówno wielkość, liczba, jak i wygląd kłykcin są zmienne: od milimetra do kilku centymetrów, pojedyncze lub mnogie, zlewające się, o wyglądzie grudek, brodawek, szypułkowe,

resekcja i kolostomia jest konieczna. Jednakże, osłabiające (możliwie krwiste) biegunki i gorączka są najczęstszymi objawami. Taki obraz choroby, a nawet bardziej wyrażone objawy zapalenia otrzewnej, z umiarkowanie ciężkimi objawami otrzewnymi, ale bez znaków CT na perforację jelita, uzasadniają próbę leczenia zachowawczego.

## GENITAL WARTS

Of the approximately 200 HPV types known, more than 40 cause anogenital infections (18). It is estimated that 86% of sexually active persons have the virus (18). HPV spreads mainly through sexual contact, when the pathogen accesses the basal layer of the skin through epithelial micro-wounds. The greatest risk of transmission is associated with the presence of condyloma acuminata (genital warts) due to their particularly high viral load. The absence of visible warts reduces but does not eliminate the risk of infection (19).

The mean incubation period until symptom onset is about 3 months (20). In most patients, HPV infections are spontaneously cleared by the immune system within 12-24 months (21). In some cases, however, HPV goes into latency, with an asymptomatic period. Viral reactivation most often occurs with weakened immune system, e.g. during other infections, chronic stress, but also secondary to mechanical irritation.

Genital warts, referred to as condyloma acuminata, develop in the genital and/or anal areas. Anal canal involvement may occur due to anal intercourse and is most often found in MSM patients (22). Condylomas vary in their size, number and appearance, from a millimeter to several centimeters, single or multiple, confluent, with the appearance of papules, warts, pedunculated, lamellar, sometimes flaky, whitish, flesh to dark (fig. 1a-c).

Single warts do not cause any discomfort, whereas patients with multiple warts most often report itching, a feeling of moisture around the anus or blood spotting. It is estimated that symptoms resolve spontaneously within 4 months in about 30% of cases (23).



Ryc. 1a-c. Brodawki wirusowe odbytu

Fig. 1a-c. Genital warts

blaszkowate, czasami łuszczące się, o zabarwieniu białawym przez cielisty do ciemnego (ryc. 1a-c).

Pojedyncze kłykciny nie powodują żadnego dyskomfortu, przy mnogich pacjenci najczęściej zgłaszają świąd, uczucie wilgotnego odbytu czy plamienie krwią. Szacuje się, że w około 30% przypadku dochodzi do samoistnego wycofania się objawów w ciągu 4 miesięcy (23).

Same brodawki mają charakter łagodny, jednak niektóre typy wirusa posiadają potencjał onkogenny dla raka odbytu, szyjki macicy oraz obszaru głowy i szyi. W kontekście raka odbytu najwyższe ryzyko niesie ze sobą HPV-16 (24).

Płeć męska i zakażenie HIV stanowią kolejne czynniki ryzyka dla raka odbytu. Najwyższą zapadalność na ten nowotwór odnotowuje się w grupie mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (ang. *men who have sex with men* – MSM) i będącymi nosicielami wirusa HIV (46/100 tys.), mniejsze wśród pacjentów seropozytywnych niebędących MSM i najniższe u mężczyzn seronegatywnych (5/100 tys.) (25).

Podczas badania fizykalnego należy zachować czujność onkologiczną, ponieważ zarówno stany przedrakowe, jak i neoplazja śród nabłonkowa odbytu (ang. *anal intraepithelial neoplasia* – AIN) i ogniska nowotworowe mogą być zlokalizowane pośród kłykcin (26) (ryc. 2, 3a, b).

Same brodawki wirusowe dość rzadko ulegają transformacji nowotworowej. Taki scenariusz, jak również zwiększone ryzyko nawrotu kłykcin i ich oporność na leczenie, częściej dotyczą pacjentów immunoniekompetentnych oraz chorujących na cukrzycę (27, 28).

Szczególne postaci infekcji HPV stanowią kłykciny olbrzymie nazywane guzem Buschkego-Löwensteina (HPV-6, HPV-11) (ryc. 4), histologicznie mającego obraz raka brodawkowego, oraz grudkowatość bowenoidalna (HPV-16,

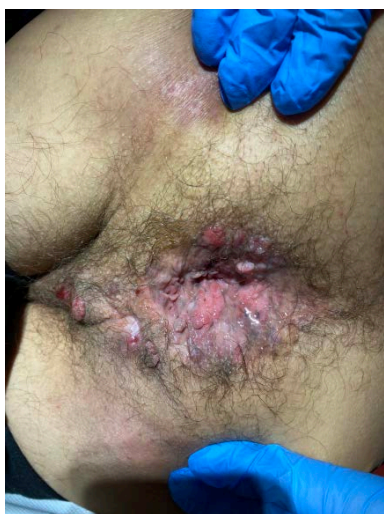
The warts themselves are benign, but some viral types have oncogenic potential for anal, cervical and head and neck cancer. HPV-16 carries the highest risk of anal cancer (24).

Other risk factors for anal cancer include male gender and HIV infection. The highest incidence of anal cancer is recorded in the MSM group and among HIV-positive men (46/100,000), whereas lower rates are observed among non-MSM HIV-positive patients, and the lowest among HIV-negative men (5/100,000) (25). Oncological vigilance is needed during physical examination, as precancerous conditions and anal intraepithelial neoplasia (AIN) and neoplastic foci may be located within the condylomas (26) (fig. 2, 3a, b).

Genital warts themselves relatively rarely undergo neoplastic transformation. This scenario, as well as the increased risk of recurrence of condylomas and their resistance to treatment are more common in immunocompromised and diabetic patients (27, 28).

Giant condyloma acuminatum (also known as a Buschke-Löwenstein tumor) (HPV-6, HPV-11) (fig. 4), histologically showing a papillary appearance, and bowenoid papulosis (BP) (HPV-16, HPV-33, HPV-34), which is a precancerous condition of squamous cell carcinoma, are special forms of HPV infection (29).

Physical examination is sufficient for the diagnosis. Biopsy is recommended only for atypical lesions or lesions raising oncological vigilance (ulceration, bleeding, infiltration), and in the event of treatment failure. In addition to visual inspection of the anal and vulvar area, and anoscopy, it is recommended to assess the urethral opening (30).



**Ryc. 2.** Brodawki wirusowe z potwierdzonym ogniskiem raka (strzałka) u pacjenta seropozytywnego

**Fig. 2.** Genital warts with a confirmed cancer (arrow) in a HIV-positive patient



**Ryc. 3a, b.** Rak odbytu, który rozwinął się u pacjenta seropozytywnego z nieleczonej kłykciny kończystej. Płaski, okrągły kształt guza wynika ze stałego ucisku spowodowanego poruszaniem się pacjenta na wózku inwalidzkim

**Fig. 3a, b.** Anal cancer in an HIV-positive patient with genital warts left untreated. The flat, round shape of the tumour results from the constant compression caused by the patient's movement in a wheelchair





**Ryc. 4.** Guz Buschkego-Loewenteina u chorego zakażonego wirusem HIV

**Fig. 4.** Buschke-Loewenstein tumor in an HIV-infected patient

HPV-33, HPV-34), będąca stanem przedrakowym raka kolczystokomórkowego (29).

Badanie przedmiotowe wystarcza do postawienia diagnozy. Biopsja jest zalecana tylko w przypadku zmian nietypowych lub budzących niepokój onkologiczny (owrzodzenie, krwawienie, naciekanie powłok) i wobec nieskuteczności terapii. Poza oględzinami okolicy odbytu, sromu i anoskopią w badaniu zaleca się ocenę ujścia cewki moczowej (30).

Używanie 5% kwasu octowego jako barwnika ułatwiającego zidentyfikowanie najmniejszych brodawek nie jest rekomendowane z uwagi na brak dowodów skuteczności metody.

U pacjentek wskazana jest także konsultacja ginekologiczna, z uwagi na współistnienie brodawek sromu i cech zakażenia szyjki macicy odpowiednio u 15 i 6% badanych oraz znany potencjał onkogenny niektórych typów HPV (31).

Leczenie kłykcin obejmuje ich chemiczną, mechaniczną lub termiczną destrukcję oraz immunoterapię. Wybór terapii zależy m.in. od wielkości i zasięgu zmian, współistnienia innych stanów klinicznych i oczekiwań pacjenta. Bez względu na zastosowaną metodę, do nawrotów objawów dochodzi nawet w 1/3 przypadków (30). Wśród dostępnych metod wyróżnić możemy pozwalające na samodzielne zastosowanie przez chorego, aplikowane przez lekarza w warunkach ambulatoryjnych oraz wymagające hospitalizacji (tab. 1, 2).

Leczenie chirurgiczne jako jedyne pozwala na natychmiastową eradykację wszystkich widocznych kłykcin. Możliwe do zastosowania właściwie w każdym przypadku, z reguły jest dedykowane najbardziej rozległym brodawkom, również zlokalizowanym w kanale odbytu. Najczęściej chirurdzy przeprowadzają zabieg, używając skalpela, nożyczek, elektrokoagulacji, lasera CO<sub>2</sub>.

Brak efektów terapii dopuszcza połączenie kilku metod lub włączenie innych, o mniej udowodnionej skuteczności, jak: 5% fluorouracyl, IFN-alfa czy terapia fotodynamiczna (30).

The use of 5% acetic acid as a dye to help identify the smallest warts is not recommended due to the lack of evidence for its efficacy. Gynaecological consultation is also recommended due to the coexistence of vulvar warts and cervical infection in 15 and 6% of patients, respectively, and the known oncogenic potential of some HPV types (31).

Chemical, mechanical or thermal destruction and immunotherapy are used in the treatment of condylomas. The choice of therapy depends on the size and extent of lesions, the coexistence of other clinical conditions and the patient's expectations. Regardless of the method used, symptoms recur in up to 1/3 of cases (30). The available treatments can be classified as patient-administered, those administered by a physician in an outpatient setting, and those that require hospital stay (tab. 1, 2).

Rapid eradication of all visible condylomas can be achieved only with surgical treatment. Despite possible use in virtually every case, as a rule, it is dedicated to the most extensive lesions, including those located in the anal canal. The procedure is most often performed using a scalpel, scissors, electrocoagulation, and CO<sub>2</sub> laser.

In the absence of treatment effects, several methods can be combined or other approaches with less proven efficacy, such as: 5% fluorouracil, IFN-alpha or photodynamic therapy, can be included (30).

Regular follow-up visits, which should be continued at longer intervals also after symptom resolution, are recommended during the treatment period. Other post-therapeutic recommendations include patient self-monitoring, which is of particular importance in immunocompromised patients (30).

Vaccination against HPV is a proven method to limit the spread of the virus. This has been confirmed in many studies showing reduced infection rates not only among those

**Tab. 1.** Leki aplikowane przez pacjenta w terapii brodawek wirusowych

Substancja	Zastosowanie	Długość terapii	Skutki uboczne	Uwagi
Podofilotoksyna – 0,5% płyn – 0,15% krem	3 kolejne dni w tygodniu 2 x dziennie	5-6 tygodni	rumień, świąd, pieczenie nadżerki	przeciwwskazana w ciąży
Imikwimod – 5% krem	co 2 dni 1 x dziennie, konieczność zmycia po 6-10 godz.	do ustąpienia objawów, maksymalnie 16 tygodni	rumień, pieczenie	– ograniczone dowody na bezpieczeństwo w ciąży – pojawiający się miejscowy stan zapalny przyspiesza ustępowanie brodawek – możliwy do zastosowania w kanale odbytu
Sinekatechina – 10% maść	codziennie 3 x dziennie	do ustąpienia objawów, maksymalnie 16 tygodni	rumień, świąd	przeciwwskazana w ciąży

**Tab. 1.** Patient-administered treatments for genital warts

Substance	Regimen	Treatment duration	Adverse effects	Comments
Podophyllotoxin – 0.5% solution – 0.15% cream	twice a day, for 3 consecutive days per week	5-6 weeks	erythema, itching, burning erosions	contraindicated in pregnancy
Imiquimod – 5% cream	1 x a day every 2 days, need to wash the treated area after 6-10 hours.	until symptom resolution, for a maximum of 16 weeks	erythema, burning	– limited evidence of safety in pregnancy – local inflammation accelerates clearance of warts – can be used in the anal canal
Sinecatechins – 10% ointment	3 times a day everyday	until symptom resolution, for a maximum of 16 weeks	erythema, burning	contraindicated in pregnancy

**Tab. 2.** Terapie brodawek wirusowych wymagające ambulatoryjnego zabiegu lekarskiego

Typ terapii	Zastosowanie	Skutki uboczne	Uwagi
Krioterapia	co tydzień, do 3 cykli (zamrożenie-odmrożenie) na jedną brodawkę	blizny, odbarwienia	– dozwolona w ciąży – terapia brodawek kanału odbytu
Kwas trichlorooctowy	co tydzień	blizny	– wymaga bardzo precyzyjnej aplikacji – wskazana ochrona otaczających tkanek wazeliną – dozwolony w ciąży – możliwy do zastosowania w kanale odbytu

**Tab. 2.** Treatments for genital warts requiring an outpatient medical intervention

Treatment	Regimen	Adverse effects	Comments
Cryotherapy	weekly, up to 3 freeze-thaw cycles per wart	scarring, discoloration	– no contraindications in pregnancy – treatment of anal canal warts
Trichloroacetic acid	weekly	scarring	– requires very precise application – adjacent areas should be protected with petroleum jelly – no contraindications in pregnancy – can be used in the anal canal

W okresie leczenia zasadne są regularne wizyty kontrolne, które warto praktykować w dłuższych odstępach również po ustąpieniu objawów. Wśród innych zaleceń postterapeutycznych znajduje się samokontrola pacjenta, szczególnie istotna u osób immunoniekompetyentnych (30).

Udowodnionym, dla ograniczenia rozprzestrzeniania się wirusa postępowaniem, jest przede wszystkim szczepienie przeciw HPV. Wiele badań potwierdziło tę korzyść, ukazując zmniejszenie odsetka zakażonych nie tylko wśród zaszczepionych (efekt bezpośredni), ale także niezaszczepionych osób, należących do tej samej populacji (efekt pośredni, tzw.

vaccinated (direct effect), but also among unvaccinated individuals belonging to the same population (indirect effect, the so-called herd immunity) (32, 33). The use of condoms and male circumcision also reduce the risk of transmission.

## CONCLUSIONS

Patients with symptomatic STIs are likely to present with several coexisting conditions, which may be asymptomatic. Therefore, it is advisable to perform serological screening for HIV, hepatitis B, C and syphilis in each patient.



odporność stadna) (32, 33). Przykładami działań zmniejszających ryzyko transmisji wirusa są również stosowanie prezerwatyw oraz zabieg obrzezania u mężczyzn.

## PODSUMOWANIE

U pacjenta z objawowym STI istnieje możliwość współistnienia kilku chorób, nie zawsze dających jednocześnie objawy. Dlatego u każdego chorego wskazane jest wykonanie testów serologicznych w kierunku zakażenia HIV, WZW B, C i kiły.

Najbardziej, choć nie wyłącznie, narażeni na zapalenie odbytu i odbytnicy są pacjenci z grupy MSM, a najczęściej diagnozowane przyczyny zakaźne to: rzeżączka (30%), chlamydia (19%), HSV-2 (16%) i kiła (2%). Pomimo dostępnej diagnostyki w prawie połowie przypadków nadal nie udaje się ustalić czynnika etiologicznego (34, 35).

Wszelkie nietypowe postaci brodawek, niegojące się mimo leczenia owrzodzenia, nakazują zachowanie czujności onkologicznej, szczególnie wyostrzonej u pacjentów immunokompetentnych i MSM.

W postępowaniu medycznym niedoceniane pozostaje poradnictwo z zakresu profilaktyki STI. Poza informacjami o możliwych szczepieniach warto przekazywać wiedzę o sposobach redukcji ryzyka podczas praktyk seksualnych. Wskazane jest zaprzestanie stosunków i unikanie basenów oraz SPA w czasie infekcji, aż do momentu potwierdzenia wyleczenia. Wobec możliwości transmisji STI od bezobjawowego partnera bezpieczeństwo można zwiększyć także poprzez używanie prezerwatyw, rękawiczek czy koferdamów. Osoby z grupy MSM warto poinformować o dostępnym doradztwie z zakresu profilaktyki przedekspozycyjnej (PrEP) (10).

Dla nas, lekarzy, podobnie jak i dla naszych pacjentów, wielokrotnie są to tematy krępujące i z tego powodu pomijane. Kultura komunikacji jest w tym zakresie niezwykle ważna. Wiedzę przekazywać pacjentom można w formie ustnej, ulotek i broszur lub wskazując strony internetowe prezentujące rzetelne informacje.

MSM patients have the highest risk of proctitis, with gonorrhoea (30%), chlamydia (19%), HSV-2 (16%) and syphilis (2%) being the most common diagnoses. Despite available diagnostic tools, it is still impossible to identify the aetiological factor in almost half of the cases (34, 35).

Any atypical forms of warts that do not heal despite ulcer treatment require oncological vigilance, especially in immunocompromised and MSM patients.

Counselling on STI prevention remains an underestimated aspect of medical management. In addition to information about possible vaccinations, it is worth educating patients on ways to reduce the risk associated with sexual practices. It is advisable to discontinue sexual intercourses and avoid swimming pools/spas until full recovery is confirmed. Due to the possibility of asymptomatic STI transmission, safety can also be increased by using condoms, gloves or rubber dams. Individuals in the MSM group should be informed about the available pre-exposure prophylaxis (PrEP) counselling (10).

These topics are often embarrassing for both us, doctors, as well as for our patients, and therefore can be overlooked. The culture of communication is extremely important in this regard. Knowledge can be shared with patients verbally, in the form of leaflets and brochures, or by recommending reliable websites.

## Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

## Adres do korespondencji Correspondence

\*Aneta Obcowska-Hamerska  
Klinika Chirurgii Ogólnej,  
Naczyniowej i Onkologicznej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
aneta.obcowska-hamerska@wum.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Engelberg R, Carrell D, Krantz E et al.: Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 174-177.
2. Joseph D, Jin H, Ryan C, Chey WY: Resolution of anorectal incontinence in herpes proctitis confirmed by anorectal manometry. *Gastrointest Endosc* 1997; 45(5): 429-432.
3. Goodell SE, Quinn TC, Mkrichian EE et al.: Herpes simplex virus proctitis in 91. *Drugs for parasitic infections. The Medical Letter* 1995; 37: 99-108.
4. Goodell SE, Quinn TC, Mkrichian E et al.: Herpes simplex virus proctitis in homosexual men. Clinical, sigmoidoscopic, and histopathological features. *N Engl J Med* 1983; 308: 868-871.
5. Santos-Antunes J, Abreu C, Magro F et al.: Disseminated cutaneous herpes simplex infection in a patient with Crohn's disease under azathioprine and steroids: first case report and literature review. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 326-330.
6. Felt-Bersma RJ, Bartelsman JF: Haemorrhoids, rectal prolapse, anal fissure, perianal fistulae and sexually transmitted diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 575-592.
7. Ranu H, Lee J, Chio M, Sen P: Tumour-like presentations of anogenital herpes simplex in HIV-positive patients. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 181-186.

8. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E et al.: 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2017; 0(0): 1-14.
9. Ramaswamy M, McDonald C, Smith M et al.: Diagnosis of genital herpes by real time PCR in routine clinical practice. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 406-410.
10. de Vries HJC, Nori AV, Kiellberg Larsen H et al.: 2021 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 1434-1443.
11. Perkins N, Nisbet M, Thomas M: Topical imiquimod treatment of aciclovir-resistant herpes simplex disease: case series and literature review. *Sex Transm Infect* 2011, 87: 292-295.
12. Barroso Dos Reis HL, Tosato Boldrini NA, da Silva Campos LC et al.: Hypertrophic genital herpes in an HIV-infected female patient: Imiquimod as an alternative treatment. *Int J Infect Dis* 2020; 95: 153-156.
13. Bernard S, Germi R, Lupo J et al.: Symptomatic cytomegalovirus gastrointestinal infection with positive quantitative real-time PCR findings in apparently immunocompetent patients: a case series. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1121-1127.
14. Galiatsatos P, Shrier I, Lamoureux E, Szilagyi A: Meta-analysis of outcome of cytomegalovirus colitis in immunocompetent hosts. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 609-616.
15. Studemeister A: Cytomegalovirus proctitis: a rare and disregarded sexually transmitted disease. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 876-878.
16. Shieh AC, Guler E, Tirumani SH et al.: Clinical, imaging, endoscopic findings, and management of patients with CMV colitis: a single-institute experience. *Emerg Radiol* 2020; 27: 277-284.
17. Kram HB, Shoemaker WC: Intestinal perforation due to cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *Dis Colon Rectum* 1990; 33(12): 1037-1040.
18. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al.: Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17.
19. Burchell AN, Coutlee F, Tellier PP et al.: Genital transmission of human papillomavirus in recently formed heterosexual couples. *J Infect Dis* 2011; 204: 1723-1729.
20. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP et al.: Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005; 191: 731.
21. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R et al.: Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 513.
22. Jin F, Prestage GP, Kippax SC et al.: Risk factors for genital and anal warts in a prospective cohort of HIV-negative homosexual men: the HIM study. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 488-493.
23. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G: Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 25.
24. Garland SM, Steben M, Sings HL et al.: Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009; 199: 805.
25. Tian T, Mijiti P, Bingxue H et al.: Prevalence and risk factors of anal human papillomavirus infection among HIV-negative men who have sex with men in Urumqi city of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China. *PLoS One* 2017; 12(11): e0187928.
26. Schlecht HP, Fugelso DK, Murphy RK et al.: Frequency of occult high-grade squamous intraepithelial neoplasia and invasive cancer within anal condylomata in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 107-110.
27. Gormley RH, Kovarik CL: Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 867-871.
28. Yong M, Parkinson K, Goenka N, O'Mahony C: Diabetes and genital warts: an unhappy coalition. *Int J STD AIDS* 2010; 21: 457.
29. Spinu D, Radulescu A, Bratu O et al.: Giant condyloma acuminatum – Buschke-Lowenstein disease – a literature review. *Chirurgia (Bucuresti)* 2014; 109: 445-450.
30. Gilson R, Nugent D, Werner RN et al.: 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *JEADV* 2020; 34: 1644-1653.
31. Oriol JD: Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 1-13.
32. Pillsbury AJ, Quinn HE, Evans TD et al.: Population-Level Herd Protection of Males From a Female Human Papillomavirus Vaccination Program: Evidence from Australian Serosurveillance. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 827.

**nadesłano/submitted:**

23.01.2023

**zaakceptowano do druku/accepted:**

13.02.2023

33. Naleway AL, Crane B, Smith N et al.: Temporal Trends in the Incidence of Anogenital Warts: Impact of Human Papillomavirus Vaccination. *Sex Transm Dis* 2020; 47: 179.
34. Hoentjen F, Rubin TD: Infectious Proctitis: When to Suspect It Is Not Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 269-273.
35. Klausner JD, Kohn R, Kent C: Etiology of clinical proctitis among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 300-302.