

Léčba bradavic u dětí

MUDr. Helena Michalíková

Dermatovenerologie, Canadian Medical, s. r. o., Praha

Virové bradavice jsou celosvětově časté onemocnění způsobené lidským papilomavirem, který má řadu genotypů. Mnoho z těchto virů je komenzálních a u imunokompetentních hostitelů nevyvolávají žádné projevy. Za vhodných podmínek některé způsobují klinické změny na kůži nebo na sliznicích v anogenitální či orofaryngeální oblasti. U dětí se nejčastěji setkáváme s verruca vulgaris, verruca plantaris a verruca plana. Řada těchto projevů samovolně vymizí, problémem jsou perzistentní či úporně recidivující bradavice. Léčbou se snažíme nejen zlikvidovat viditelné změny za minimalizace bolesti a bez jizvení, ale také o prevenci recidivy ať již v místě původní bradavice nebo kdekoli jinde na těle.

Klíčová slova: human papilloma virus, keratinocyt, verruca vulgaris, verruca plantaris, verruca plana, kyselina salicylová, kryoterapie.

Treatment of warts in children

Viral warts are a common disease worldwide caused by the human papillomavirus, which has a number of genotypes. Many of these viruses are commensal and do not cause any symptoms in immunocompetent hosts. Under appropriate conditions, however, some cause clinical changes on the skin or mucous membranes in the anogenital or oropharyngeal part. Verruca vulgaris, verruca plantaris and verruca plana are most often encountered in children. Many of these manifestations disappear on their own, the problem is persistent or stubbornly recurring warts. With the treatment, we try not only to eliminate visible changes while minimizing pain and without scarring, but also to prevent recurrence, whether at the site of the original wart or anywhere else on the body.

Key words: human papilloma virus, keratinocyte, verruca vulgaris, verruca plantaris, verruca plana, salicylic acid, cryotherapy.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Virové bradavice jsou velmi časté onemocnění, způsobené lidským papilomavirem (**human papilloma virus, HPV**), který se řadí mezi papilomaviry.

PAPILLOMAVIRIDAE (PV)

- heterogenní skupina dsDNA virů (double-stranded deoxyribonucleic acid), bez obalu
- genom tvoří cirkulárně uspořádaná dvouvláknová DNA
- obsahuje 6 časných (early, E1, E2, E4-7) nestrukturálních genů + 2 pozdní (late, L1, L2) strukturální geny + regulační a nekódující oblasti
- podle nukleotidových sekvencí kapsidového proteinu L1, se PV dělí aktuálně do 53 rodů
- PV se vyskytují téměř u všech obratlovců, jsou ale genotypem striktně omezené na konkrétního hostitele, u lidí se vyskytuje pouze human papilloma virus (HPV)
- viry HPV infikují diferencující se vícevrstevnatý dlaždicový epitel kůže nebo sliznic anogenitální a orofaryngeální oblasti
- určité genotypy HPV se vyskytují převážně v určitých oblastech těla a anatomické lokalitě pak odpovídá i specifický klinický obraz (např. HPV způsobující běžné kožní bradavice zpravidla neinfikují vlhký epitel a naopak)
- onkogenní potenciál – vázaný hlavně na E6 a E7 geny a na schopnost integrace virové DNA do genomu hostitelské buňky

Převzato z: **Pediatr. praxi.** 2025;26(1):42-50

Článek přijat redakcí: 7. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 3. 1. 2025

MUDr. Helena Michalíková

helena.michalikova@canadian.cz

V rámci HPV bylo identifikováno více než 200 různých genotypů, které náleží do pěti rodů (alfa, beta, gama, mu a nu):

alfa HPV infikují převážně slizniční epitel

- na základě schopnosti onkogenní transformace buněk:

Skupina vysoce rizikových (high-risk, HR HPV) HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 a další

- high (nebo low)-grade intraepiteliální léze (squamous intraepithelial lesion SIL resp. – cervical intraepithelial neoplasia CIN) a invazivní karcinom nejčastěji cervixu, méně časté karcinomy v anogenitální oblasti (anus, vagina, vulva, penis) a dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku, především orofaryngu

Skupina nízkorizikových (low-risk, LR HPV) HPV 6, 11, 7, 2, 3, 10, 32, 57 a další

- condylomata accuminata, rekurentní respirační papilomatóza, low-grade změny na genitálu

beta, gama, mu a nu HPV jsou kožní komenzálové a mohou způsobit benigní léze – bradavice (verruky) (pozn. beta HPV mohou přispívat k rozvoji kožního spinocelulárního karcinomu, zvláště ve spojení s ultrafialovým zářením)

PŘENOS

- přímým kontaktem i nepřímo kontaminovanými předměty (např. podlaha, ponožky, boty, ručníky a sportovní vybavení) autoinokulace, sexuální kontakt nebo vertikálně z HPV pozitivní matky na novorozence (nejen během vaginál. porodu, také plodová voda)
- infekčnost viru mimo hostitele se odhaduje na měsíce i roky

MECHANISMUS INFEKCE

- mikroabrazí nebo jinými poraněními epitelu, která obnažují bazální membránu, virus proniká a infikuje buňku stratum basale
- jakmile je HPV DNA uvnitř hostitelské buňky, replikuje se, v bazálních vrstvách za využití replikačního mechanismu hostitelské DNA s nízkým počtem kopií, suprabazálně, s postupem diferenciací keratinocyty, se zvyšuje množství kopií virového genomu
- vlastní virové partikule se formují až v horní vrstvě epitelu a uvolňují se během rozpadu terminálně diferencovaných keratinocytů na povrchu epitelu (cytolytický efekt u HPV nebyl prokázán)

Virová DNA se nachází v celé tloušťce epitelu, hotový virus ale pouze v horních vrstvách.

Virová replikace je spojena s proliferací všech epidermálních vrstev kromě bazální vrstvy. To vede k **akantóze, parakeratóze, hyperkeratóze a prohloubení rete ridges** (zvlněné spojení epidermis a dermis), čímž vzniká typická papilomatózní struktura.

PRŮBĚH INFEKCE HPV OBECNĚ

Po proniknutí viru do hostitelské buňky stratum basale (na základě genomové rozmanitosti HPV, vlivem hlavně buněčné imunity hostitele a dalších faktorů) může být infekce rychle a spontánně vyléčena (**přechodná, transientní HPV infekce**). S výslednou imunitou proti tomuto konkrétnímu typu HPV.

Pokud nedojde k odstranění viru (clearance), infekce může přecházet do **latentní HPV infekce**, kdy virus přetrvává v buňce, ale jen drobně se množí (postižených několik bazálních keratinocytů). Tento stav může regredovat nebo progredovat (řádově během týdnů dochází k infikování celého epitelu) za vzniku klinických projevů.

DIAGNOSTIKA

- klinický obraz
- dermatoskopické vyšetření (ruční nebo digitální)
- histologické vyšetření (ev. typizace konkrétního HPV)
- lateral squeeze test (test bočního tlaku k odlišení bradavice a kuřího oka) při zmáčknutí z boku (stisk kůže kolem léze z obou stran), je veruka bolestivá
- sliznice genitálu – cytologie, kolposkopie, vulvoskopie, pro časné projevy test s 3–5% roztokem kyseliny octové (zbělení projevů)

RIZIKOVÉ FAKTORY/PREVENCE PRO VZNIK KOŽNÍCH, NEGENITÁLNÍCH BRADAVIC

Zvýšené riziko představují:

- zvýšená expozice HPV
 - člen rodiny, kamarád nebo spolužák s bradavicemi (**nejrizikovější**)
 - navštěvování bazénu, společné sprchy, šatny (chůze bez obuvi)
 - sdílení bot, ponožek, ručníků, sportovního vybavení (nedostatečně očištěné, vydezinfikované, vyprané)
 - pedikúra s nesprávně dezinfikovanými nástroji
 - dotýkání se vlastní či cizí bradavice (zbrušování povrchu či jiná manipulace s bradavicí vč. škrábání, okusování apod.), infikované nástroje k ošetřování bradavice (pilníky a pemza)

2. zvýšené riziko pronikání epidermální bariérou kůže
 - poškození či macerace kůže
 - suchá kůže zvláště s prasklinami
 - kontakt s drsnými povrchy (např. podlaha u bazénů s drsným povrchem může narušit kůži na ploškách)
 - jiné kožní onemocnění s narušenou bariérovou funkcí kůže (např. ekzém)
 - nesprávná osobní hygiena
 - nevhodné oblečení a obutí (např. uzavřená obuv v teplém počasí, nevyprané ponožky apod.)
3. poruchy imunitních reakcí
 - vrozené a získané (hlavně pacienti HIV pozitivní a pacienti po transplantaci), imunosupresivní terapie

Existuje mnoho různých typů „bradavic“ s různým vzhledem. U dětí se často setkáváme s verruca vulgaris, verruca plantaris, verruca plana, méně často s condyloma acuminatum, juvenilní recidivující respirační papilomatózou a vzácně s epidermodysplasia verruciformis.

KLINICKÝ OBRAZ

1. Verruca vulgaris

- **HPV genotypy 1, 2, 4, 27 nebo 57**
- tuhé papuly až noduly se suchým, hyperkeratotickým, rozbrázděným, rozpraskaným povrchem
- v barvě kůže s černými tečkami (trombotizované kapiláry)
- velikost od 1 mm do několika centimetrů
- nejčastěji horní a dolní končetiny, ruce, kolena

Zvláštní formy verruca vulgaris:

- **periunguální, subunguální**
- kolem nehtů (na nehtových valech i pod nehty)
- úporné, bolestivé
- rozvoj podporuje macerace a trauma, zejména kousání nehtů
- malé děti: kousání, cucání prstů – velmi rychlé šíření
- riziko rozšiřování škrábáním
- růst může vést k trvalé dystrofii nehtů
(Pozn. i léčebné metody mohou poškodit nehtovou matrix, při kryalizaci opatrnost, spíše kontaktní metody – štětička, i při správné terapii se mohou tyto bradavice zvětšovat a recidivují často)
- **filiformní**
- **HPV 3**
- tenké nitky nebo prstíčky, barva bělavě růžová, šedavá
- obličej, blízko úst a očí, ve vousích

2. Verruca plantaris (obr. 1, 2)

- **HPV genotypy 1, 2, (4, 27 nebo 57)**
- 30% ze všech bradavic, bolestivé, na terapii nejnáročnější
- nejčastěji děti a dospívající (do 5. roku věku jen vzácně), s maximem 12–16 let (zvýšené riziko ale také např. u pacientů s oslabenou imunitou)
- nejprve malá, tuhá, hyperkeratotická papula (barvy kůže či žlutavá až šedo-hnědá), která se zvětšuje v tuhé, ohraničené ložisko, často s rozbrázděným povrchem. Jako důsledek tlaku se léze zanořuje hlouběji do kůže a je obklopená hyperkeratotickým lemem
- přerušení dermatoglyfů, po zhojení veruky se papilární linie obnoví
- černé tečky, trombotizované kapiláry bradavice, při jejich poškození bude veruka krvácet

Obr. 1. Verruca plantaris



Obr. 2. Detail k obr. 1



- výskyt hlavně v oblastech se zvýšeným tlakem (hlavičky metatarzů, pata) – oblasti se zvýšeným mikrotraumatem epidermální bariéry, což zvyšuje pravděpodobnost invaze HPV
- palpačně tuhé, drsné, bolestivé (při kompresi a tření např. při chůzi, kdy veruka může krvácet), pokud je veruka velká, může zhoršit chůzi či nošení obuvi
- lateral squeeze test

Zvláštní formy verruca plantaris

- **mozaikové bradavice**
- **HPV2**
- spojení řady plantárních bradavic do ploch
- povrchnější, ale plošně rozsáhlejší, přirovnává se ke splývajícím dlažebním kostkám
- obvykle nebolestivé
- na terapii rezistentní

3. Verruca plana

- **HPV genotypy 3 a 10 (27–29, 41)**
- obličej, hřbety rukou, holeně
- ploché, jen lehce vyvýšené hladké papuly, barva od růžové, žlutavé až po hnědavou
- obvykle velké 1–5 mm
- jednotlivě či ve skupinkách, od solitárních po stovky

4. Condyloma accuminatum

- **z 90 % HPV genotypy 6 a 11** (u HIV pozitivních jedinců mnoho dalších typů LR HPV)
- obvykle vícečetné, papulky s drsným povrchem až bradavičnaté léze v anogenitální oblasti
- u dětí relativně vzácné, většinou asymptomatické
- řadí se mezi sexuálně přenosné choroby (STD), při nálezu u dětí je třeba myslet na sexuální zneužívání, ale u řady projevů se nemusí jednat o přenos sexuálním kontaktem (přenos vertikální cestou – autoinokulací nebo heteroinokulací). U dětí se také často prokazují non-genitální typy HPV (např. 1, 4).
- pokud jsou anogenitální bradavice červenohnědě pigmentované, měly by být podrobeny biopsii, může jít o **bowenoidní papulózu**:
- způsobena HPV-16 nebo HPV-18
- rychle rostoucí, většinou vícečetné hnědé, červenohnědé nebo fialové papuly velikosti 3–8 mm, solitární nebo seskupené (vzácně vývoj v carcinoma in situ)

5. Epidermodysplasia verruciformis

- vzácné onemocnění, dědičnost nejčastěji autozomálně recesivní (obdobné projevy u dlouhodobě imunosuprimovaných jedinců, zejména u příjemců transplantovaných orgánů)
- snížená imunologická schopnost bránit se a eradikovat určité typy lidského papilomaviru
- perzistující infekce HPV – **řada HPV typů** např. 5, 8, 20, 47 (HPV 5 a 8 detekovány v 90 % spinocelulárních karcinomů), zvýšeně beta-papilomaviry a také HPV typy běžné pro verruca plana HPV 3 a 10 (27–29, 41)

Klinický obraz:

- první projevy nejčastěji od 5–11 let (někdy ale již v kojeneckém věku)
- mnohočetné, ploché bradavice (barvy kůže až po hnědavou) s nepravidelnými okraji, dále makuly připomínající pityriasis versicolor (růžové, hypopigmentované) a papilomatózní, keratotické projevy podobné seboroické keratóze
- na dorzálních stranách rukou, končetinách, obličejí a krku
- celoživotně zvýšené riziko rozvoje kožní dysplazie a malignity, ve čtvrté a páté dekádě života se asi u 30–60 % pacientů vytvoří zhoubné kožní nádory (karcinomy), zejména spinocelulární karcinom (in situ nebo invazivní), nejčastěji v oblastech vystavených slunci

Terapie:

- fotoprotekce
- léze podezřelé z malignity – excize
- kromě terapie (viz dále) také acitretin, imiquimod, interferon s retinoidy, lokálně kalcipotriol

6. Juvenilní recidivující respirační papilomatóza (JRRP)

- **HPV podtypy 6 a 11**
- chronické onemocnění
- nejčastější benigní novotvar hrtanu u dětí
- druhá nejčastější příčina chrapotu u dětí
- přenos HPV infekce z matky na dítě (efekt sectio caesarea omezený, virus prokázán také v plodové vodě)

ALE: 3leté zdravé děti – 10% pozit. nález HPV v dýchacích cestách, v předškolním věku – skoro 20 %
 Pouze u menšiny pacientů s HPV tedy dojde ke vzniku RRP
 Předpokládá se, že do patogeneze RRP musí být zapojeny také další faktory, které latentní HPV infekci určitým způsobem aktivují (např. infekce virem herpes simplex typ 2)

Klinika:

- změna hlasu, stridor, přetrvávající kašel až dechová tíseň, neprospívání
- exofytické papilomatózní léze v hrtanu a dýchacím traktu, histologie benigní, ale recidivující epiteliální proliferace mohou vést až k obstrukci dýchacích cest
- průběh onemocnění je variabilní a ve srovnání s dospělou formou je agresivnější a výrazněji ovlivňuje kvalitu života, má obecně větší tendenci recidivovat

Terapie:

- chirurgické resekce exofytických papilomů (zajištění odpovídající průchodnosti dýchacích cest, zlepšení hlasu, navození remise onemocnění)
- klasická chirurgie nebo laser (CO₂, Nd:YAG laser) – různé názory
- mnohočetné recidivy (i přes chirurgické odstranění)
- radioterapie se nedoporučuje (pro riziko maligní transformace papilomů)
- další terapie k potlačení viru a růstu papilomů: cidofovir, interferon, fotodynamická terapie
- profylakticky vakcína proti HPV minimálně kvadrivalentní (6, 11, 16 a 18)

TERAPIE KOŽNÍCH (NEGENITÁLNÍCH) BRADAVIC

- bez ohledu na terapii, existují úporné, rezistentní bradavice a recidivy jsou časté
- léčba u dětí může být náročná kvůli jejich imunitní odpovědi a nižšímu prahu bolesti
- léčba je často nepříjemná a stresující a selhání léčby jsou běžná

Cíl: Zlikvidovat projevy, za minimalizace bolesti, vyvarovat se jizvení a prevence recidivy

Cesta: Zničení a odstranění viditelných (a latentních) projevů (chemicky či fyzikálně) a/nebo navození imunitní reakce proti infikovaným buňkám

Volba léčby: Závisí na lokalizaci projevu, velikosti, množství, typu bradavice, stejně jako na charakteristikách pacienta (věk, ochota a schopnost spolupráce). Vliv má také zkušenost ošetřujícího lékaře

Pokud se pro terapii rozhodneme, první volbou je lokální aplikace kyseliny salicylové, druhou kryalizace.

1. Kyselina salicylová

- patří mezi keratolytické látky, změkčuje a rozvolňuje rohovou vrstvu, způsobuje iritaci a zánět
- koncentrace 5–50 % ve formě masti, gelu, kolodia nebo jako impregnovaná náplast
- bradavici nejprve 5–10 min. ponořit do teplé vody, osušit, poté mechanicky odstranit uvolněné keratinové hmoty a teprve poté aplikovat přípravek se salicylovou kyselinou, případně do okluze (přes noc nebo na 24 hod.)
- k zabránění iritace a macerace zdravé kůže v okolí veruky je nutné tuto kůži krýt např. zinkovou pastou nebo mastným krémem
- celý postup se opakuje 1x denně, po dobu 3–4 měsíců
- kombinace s dalšími keratolytiky (např. **kyselinou mléčnou**)
- také jako „předléčení“ ke ztenčení hyperkeratotických bradavic, a tím zlepšení průniku další účinné látky do hloubky veruky
- opatrnost při manipulaci s bradavicí – infekčnost (mechanické oškrabávání pempzou, pilníkem či dalšími nástroji)

Některé z předepisovaných přípravků:

Rp.:
Acidi salicylici
Acidi lactici aa (3,0) 5,0
Collodii elastici 15,0
MDS: na bradavici

Některé z volně prodejných přípravků:

Od 2 let věku:
FIXAplast CORN náplast na kuří oka – 35–40% kyselina salicylová
Duofilm – kyselina salicylová s kyselinou mléčnou – horká voda na 5 min., obrousit, 1x denně aplikovat
Od 3 let věku:
Phyteneo Kolodium forte – kyselina salicylová, kyselina mléčná, vlaštovičník, látka z thúje, aplikace 2x denně, celkem max. 10 dnů, poté pauza 5–7 dnů

2. Kryoterapie

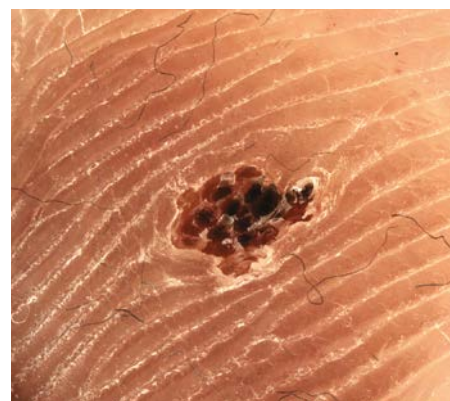
- aplikace nejčastěji tekutého dusíku (-196 st. C)
- kryoterapie kontaktní (vatovou štětičkou případně kryosondou) a bezkontaktní (kryosprejem)
- zmrazení způsobí poškození a disrupci buněk epitelu verruky i jejího cévního zásobení a vede k lokální zánětlivé reakci
- konkrétních doporučení je celá řada
- obecně se doporučuje promrazit bradavici s přesahem 1 až 2 mm za viditelnou patologickou hranici
- promrazení je poté třeba udržovat po dobu 5–20 s (někteří autoři uvádějí až 30 s) v závislosti na místě a velikosti bradavice (zvláště pro plantární veruky se často doporučuje kryalizace po dobu 5–10 s s následným rozmražením (cca 60 s) a opakováním celého cyklu 3x po sobě)

- celé ošetření se pak opakuje každé 2–4 týdny (celkem 3 měsíce nebo 6 aplikací)
- vznik puchýře, puchýř někdy s hemoragickým obsahem (obr. 3)
rizika: bolestivost, omezení v běžném životě, hypo/hyperpigmentace, jizvení
- zbroušení bradavice (především plantárních bradavic) nebo kombinovaná léčba s kyselinou salicylovou může tyto nežádoucí účinky snížit
- zvláště u dětí se doporučuje šetrná kryoterapie, prováděná jednou za čtrnáct dní po dobu 3–4 měsíců

Některé z volně prodejných přípravků:

Od 4 let věku, doporučovaná aplikace obvykle po 2 týdnech
Foot care sprej na odstranění bradavic – směs dimethyléteru a propanu (-50 st. C)
Urgo Bradavice kryoterapie – dimethyléter (-50 st. C)
Wartner kryoterapie – směs dimethyléteru a propanu (-50 st. C)
EndWarts FREEZE – tekutý oxid dusný (N₂O) (-80 st. C)
Trioderm Care kryosprej – směs dimethyléteru a propanu (-50 st. C)

Obr. 3. *Verruca plantaris po kryalizaci – vznik hemoragického puchýře (v okolí černá vlákna „z ponožek klienta“)*



3. Další lokální terapie

Kyselina trichloroctová, kyselina monochloroctová

- leptavý účinek, masivní koagulace proteinů vede k destrukci bradavice
- 50–80% roztok, aplikace 1x týdně, celkem do 8 týdnů
- aplikace s opatrností, aby se zabránilo popálení okolní kůže kyselinou

Další keratolytické sloučeniny: kyselina mravenčí, kyselina glykolová, kyselina pyrohroznová a glutaraldehyd

Některé z volně prodejných přípravků:

Od 4 let věku
Urgo Pero na odolné bradavice – kyselina trichloroctová, 2x denně po 4 dny, pak 4 dny pauza, pokud veruka přetrvává, možno opakovat, celkem 4x
Wartner Pero na odstranění bradavic – 40% kyselina trichloroctová
Dr. Max Wart Pen – kyselina mravenčí 85%, 3x týdně – až 6 týdnů
EndWarts ORIGINAL roztok – 85% roztok kyseliny mravenčí, 1x týdně
(Acetocaustin – kyselina trichloroctová – není aktuálně na trhu)

5-fluorouracil

- antimetabolikum, cytostatikum, inhibitor thymidylátsyntetázy, klíčového enzymu při syntéze DNA, to vede k zástavě buněčné proliferace a k buněčné smrti
- klinicky se projevuje jako zánět a nekróza lézí
- používaná koncentrace 0,5–5%
- u dospělých 5% krém aplikovaný denně do okluze na 4–12 týdnů měl dobrý efekt (1), nežádoucí byla bolestivost, ulcerace

Kombinovaný preparát:

Verrumal roztok (5-fluorouracil 0,5% + kyselina salicylová 10%)

- nepoužívat u kojenců
- kyselina salicylová změkčuje a odstraňuje rohovinu a současně usnadňuje průnik léčivé látky do hloubky bradavice
- aplikace 2–3krát denně, celkem až 7 týdnů, nutno se vyvarovat potřísnění zdravé kůže v okolí bradavice (pokrytím pastou nebo mastí) a 1x denně po změkčení koupelí nutno odstranit preparát a změkklou část bradavice, poté znova aplikovat přípravek

Dusičnan stříbrný

- chemické poleptání
- 10% roztok dusičnanu stříbrného, obden, celkem 3 týdny (ev. 6 týdnů)
- dočasné nahnědlé zbarvení kůže, které ustoupilo 1 týden po léčbě

Přípravek volně prodejný:

- lapis, tyčinka dusičnanu stříbrného (AgNO₃), stilus argenti nitrici
- aplikace pouze na bradavici, projev zčerná, nechat odhojit

Lokální retinoidy

- v léčbě kožních bradavic se uplatňuje hlavně tretinoin, obvykle jako krém v koncentraci 0,05 %
- léčba pro verrucae planae, zvláště s mnohočetnými projevy

Přípravky na předpis: u bradavic – použití off-label

Adapalen: Belakne gel a krém – od 12 let, Differine krém – dospívající

Adapalen + benzoylperoxid: Belakne combi gel – od 9 let, Epiduo gel (1 mg adapalenu) – od 9 let, Epiduo forte gel (3 mg adapalenu) od 12 let

Trifaroten: Akliel krém od 12 let

Tretinoin + klindamycin: Acnatac gel od 12 let

Tretinoin + erytromycin: Acnemycin sol. od 12 let

Imiquimod

- lokální imunomodulátor, má významné antivirotické a antitumorózní účinky, tyto účinky nejsou přímé, ale jsou dány stimulací imunitního systému kůže
- dle SUKLu se použití v populaci pediatrických pacientů nedoporučuje (a to ani na léčbu molluscum contagiosum u dětí vzhledem k nedostatečné účinnosti v této indikaci). A tedy nejsou k dispozici údaje o použití u dětí a dospívajících ve schválených indikacích.

Přípravek na předpis: Aldara 5% krém – u nevenerických bradavic – použití off-label

Podofylin/podofylotoxin

- antimitotické činidlo, které může způsobit nekrózu tkáně
- inhibuje skládání mikrotubulů v mitotickém aparátu, což vede k zastavení buněčného cyklu v metafázi

Podofylin v koncentracích 10–25 % musí být aplikován lékařem

Podofylotoxin může aplikovat sám pacient, vyvolává menší iritaci

Preparát Wartec – aktuálně není na trhu

Kantaridin

- v ČR není dostupný
- přírodní toxin produkovaný brouky rodu Meloidae (Blister beetles), který způsobuje puchýře
- také keratolytické vlastnosti (oddělením desmozomů od tonofilament indukuje akantolýzu)
- v červenci 2023 byl 0,7% roztok Kantaridinu schválen v USA (Canthacur) pro topickou léčbu verrucae vulgares, periunguálních bradavic (a molusek) u dětí starších 2 let
- kombinace 1% Kantaridin, 2% podophylotoxin, 30% kyselina salicylová (Canthacur PS) – je určena pro plantární veruky – byl zaznamenán vynikající efekt (2), s vymizením bradavic u většiny již po jedné aplikaci
- povrch bradavice je vhodné nejprve obrousit a pak aplikovat slabou vrstvu přípravku do okluze na 6–24 hod., aby se mohl vytvořit puchýř

Aplikace je nebolestivá, ale vzniklý puchýř může být bolestivý a omezující pohyb. Jako nežádoucí efekt je někdy hypo/hyperpigmentace.

Bleomycin

- antimitotikum (brání buňkám a virům v syntéze DNA), výsledkem je akutní nekróza tkáně, která může vyvolat imunologickou reakci
- nejlepší efekt při injekční aplikaci do lézí a při lokální aplikaci mikroinjekčními metodami (menší bolestivost) (3)

Další: zvláště pro léčbu plantárních bradavic jsou testovány nejrůznější další lokální prostředky (např. formaldehyd sol. nebo gel, 10% glutaraldehyd sol., kalcipotriol)

4. Další fyzikální terapie

Laser

Laserové ablativní techniky:

CO₂ laser

- emituje infračervené světlo při 10600 nm
- v ablativním modu, vysoce zahřívá až vaporizuje ošetřované oblasti
- výhody: přesné, kauterizace cév – nekrvácí
- hojí se granulací a pooperační období je pro pacienta relativně bezbolestné
- nežádoucí účinky zahrnují jizvení, hypopigmentace, pooperační bolest a prodloužené hojení (v závislosti na hloubce ošetření)
- odpařování – riziko pro přenos infekčních částic HPV (4), ve vyšetřovně jsou vyžadovány speciální masky odolné proti virům a vakuový ventilační systém

Er: YAG laser

- vyzařuje vlnovou délku 2940 nm a působí přímou ablaci epidermis
- vynikající bezpečnostní profil
- nežádoucí účinky – erytém a dyskomfort během léčby

Další typy laserů:

Nd: YAG laser

- vyzařuje vlnovou délku 1064 nm, která proniká do hloubky, kde v dermis ničí cévní zásobené bradavice
- nežádoucí účinky – silná bolestivost, hematom, riziko jizvení, ale relativně malé riziko pigmentových změn (u vyšších fototypů)

Pulzní barvivový laser (pulsed dye laser, PDL)

- původně vyvinut pro léčbu vaskulárních lézí, ale použití u řady jiných kožních projevů
- principem je zachování epidermis a přesné zacílení na hemoglobin
- ničí rozšířené povrchové kapiláry, spíše než tkáň samotnou, a tím jsou sníženy komplikace
- předlěčení kyselinou salicylovou či mechanické obroušení efekt zlepšuje
- obvykle jsou zapotřebí dvě až čtyři ošetření při 7–10 J cm²
- z používaných laserů nejméně nežádoucích účinků (5) a ty jen mírné – dyskomfort a erytém, rekurence po 4 měsících se uvádí 0–15 % (6)

Fotodynamická terapie

- lokální aplikace kyseliny aminolevulové s následným ozářením světlem různých vlnových délek
- zbroušení povrchu veruky, nebo předlěčení s kyselinou salicylovou zlepšuje efekt
- opakování až 3×

Chirurgie

Chirurgická excize

- nedoporučuje se pro jizvení a časté recidivy

Elektrochirurgie

- odstranění bradavice kyretou nebo ostrou lžičkou s následnou kauterizací má úspěšnost 65–85 % (7)
- ale velké riziko jizvení a recidivy jsou časté (30 %)
- při odpařování – riziko pro přenos infekčních částic HPV (viz lasery)

5. Imunoterapie

Intralezionální imunoterapie (8)

- v ČR se zatím nepoužívá
- pro vícečetné a úporné bradavice u dětí
- vliv i na vzdálené veruky – ovlivňuje nejen místo aplikace, ale také (prostřednictvím především buněčné imunity a specifických protilátek) neléčené, vzdálené bradavice
- minimální vedlejší nežádoucí účinky
- řada preparátů (antigeny některých patogenů, interferony, **derivát čištěného tuberkulinového proteinu (PPD) a vakcína spalničky/příušnice/zarděnky (MMR)**)
- PPD a MMR vykazují střední až vysokou účinnost na ošetřované i na vzdálené bradavice (navíc jsou dostupné celosvětově a jsou levné ve srovnání například s interferony či kandidovým antigenem)
- aplikuje se bolus 0,3 ml každé 2 týdny do bradavice (nebo největší z bradavic)
- intralezionální aplikace 9valentní **HPV vakcíny**
- lepší efekt u starších dětí, horší efekt, pokud předcházela laserová terapie, nežádoucí účinky jen místní a mírné, celkové žádné

HPV vakcíny na našem trhu: aplikace u všech doporučena až od 9 let věku

Cervarix inj. i. m. 2valentní 16,18

Gardasil inj. i. m. 4valentní 6, 11, 16, 18

Gardasil 9 inj. i. m. 9valentní 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

Kontaktní imunoterapie

- **difencypron (DPC)**
- počáteční senzibilizace
- poté se aplikuje 2× týdně až každé 3 týdny DPC odpovídající koncentrace
- celkově 3–6 měsíců

Systémová specifická imunoterapie

HPV vakcíny a kožní bradavice

- pozitivní vliv HPV vakcinace na vymizení kožních bradavic byla výrazně lepší u dětí před pubertou
- možné vysvětlení: s počátkem puberty mizí molekula hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) třídy I z povrchu buněk infikovaných HPV. To má za následek snížení imunitní odpovědi specifických cytotoxických T-buněk vytvořených HPV vakcinací
- ke standardizaci a obecnému doporučení postupu vakcinace u kožních HPV infekcí zatím není dostatek informací (9)
- obecné závěry: očkování proti HPV představuje bezpečnou a účinnou terapeutickou intervenci pro různá onemocnění vyvolaná HPV (od úporných kožních bradavic po epidermodysplasia verruciformis)

Systémová nespecifická imunoterapie

Inosin pranobex (Isoprinosine) 500 mg tbl.

- zejména u poruch buněčné imunity s protražovanými nebo opakovanými virovými infekty
- doporučen od 1 roku věku
- dávka 50 mg/kg tělesné hmotnosti ve 3–4 rovnoměrně rozdělených dávkách v průběhu dne

Imunor (transfer faktor)

- extrakt připravený z leukocytů periferní vepřové krve
- u prokázaného defektu buněčné imunity
- od 3 let věku

Z volně prodejných se v souvislosti s nálezem HPV viry zmiňuje podávání zejména β -glukanů a indol-3-karbinolu.

Žádná terapie

- metoda „watch and wait“ (ALE riziko růstu a infekčnosti)
- samovolné vymizení bradavic (nejprve se zmenšením velikosti) se může dostavit kdykoli (po několika měsících, ale až i po letech)
- průměrně asi 50 % vymizí do 1 roku a 65–78 % ustoupí do 2 let (vzhledem k tomu je i hodnocení účinnosti léčby komplikované)
- u starších 12 let se četnost spontánní regrese snižuje a doba nutná k vymizení se prodlužuje
- spontánní regrese nezpůsobuje jizvy

ZÁVĚR

Virové kožní bradavice se vyskytují celosvětově, mohou se objevit v každém věku, nejčastěji ale u dětí (odhaduje se 5–30 % dětí a mladých dospělých). Léčebných možností je celá řada, ale ani jedna z nich není ta jediná spolehlivá. Vždy je potřeba zvážit řadu faktorů a léčbou, především velmi mladého pacienta, netraumatizovat víc, než to dělá bradavice sama.

LITERATURA

1. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, et al. Topical treatments for cutaneous warts. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD001781.
2. Vakharia PP, Chopra R, Silverberg NB, et al. Efficacy and Safety of topical cantharidin treatment for molluscum contagiosum and warts: a systematic review. Am J Clin Dermatol. 2018;19:791-803.
3. Kaul S, Kaur I, Jakhar D, et al. The diverse methods of bleomycin delivery in cutaneous warts: A literature review. Dermatol Ther. 2021;34(1):e14401. doi: 10.1111/dth.14401. Epub 2020 Oct 21.
4. Palma S, Gnams T, Crevenna R, et al. Airborne human papillomavirus (HPV) transmission risk during ablation procedures: a systematic review and meta-analysis. Environ Res. 2021;192:110437.
5. Nguyen J, Korta DZ, Chapman LW, et al. Laser Treatment of Nongenital Verrucae: A Systematic Review. JAMA Dermatol. 2016;152(9):1025-1034. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0826.
6. Veitch D, Kravvas G, Al-Niaimi F. Pulsed Dye Laser Therapy in the Treatment of Warts: A Review of the Literature. Dermatol Surg. 2017;43(4):485-493.
7. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. Clin Med Res. 2006;4(4):273-293. doi: 10.3121/cm.4.4.273.
8. Fields JR, Saikaly SK, Schoch JJ. Intralesional immunotherapy for pediatric warts: A review. Pediatr Dermatol. 2020;37(2):265-271. doi: 10.1111/pde.14094. Epub 2020 Jan 12.
9. Şandru F, Radu AM, Petca A, et al. Unveiling the Therapeutic Horizon: HPV Vaccines and Their Impact on Cutaneous Diseases-A Comprehensive Review. Vaccines (Basel). 2024;12(3):228.