



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro Péči o Matku a Dítě v Praze Podolí

Eliška Černovská

Choroby vulvy
Vulvar diseases

Diplomová práce

Praha, červen 2009

Autor práce: Eliška Černovská

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: MUDr. **Radovan Turyna**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav pro Péči o Matku
a Dítě v Praze Podolí**

Datum a rok obhajoby: 18. 6. 2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 6.června 2009

Eliška Černovská

OBSAH

ÚVOD.....	6
1. KLASIFIKACE NEMOCÍ VULVY	
1.1. <i>Lichen sclerosus</i>	10
1.1.1. Etiologie.....	10
1.1.2. Klinické příznaky.....	12
1.1.3. Léčba	13
1.1.4. Prognóza	14
1.2. <i>Dlaždicobuněčná hyperplázie</i>	14
1.2.1. Léčba	15
1.3. <i>Vulvární Intraepiteliální neoplázie</i>	15
1.3.1. Histologický nález	17
1.3.2. Klinické příznaky	18
1.3.3. Etiologie	19
1.3.4. Léčba	
1.3.5. Prevence	23
2. DIAGNOSTIKA	23
2.1. <i>Fyzikální vyšetření</i>	24
2.2. <i>Kolposkopie – vulvoskopie</i>	25
2.3. <i>Biopsie</i>	26
2.3.1. Punch biopsie	27
2.3.2. Biopsie chirurgickou excizí	27
2.4. <i>HPV testace</i>	27
2.5. <i>Diferenciální diagnostika</i>	28
2.5.1. Cysta a absces Bartholinské žlázy	29
2.5.2. Inkluzní cysty a aterom	30
2.5.3. Condylomata accuminata	31
2.5.4. Herpes simplex	33
2.5.5. Syfilis	34
2.5.6. Vulvodynie	36
ZÁVĚR	40
SHRNUTÍ	41
SUMMARY	42
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	43
OBRAZOVÁ PŘÍLOHA	

Úvod

Téma své diplomové práce Choroby vulvy jsem si vybrala na základě svého několikaletého zájmu o gynekologii a tematiku s tímto oborem spojenou. Přesto, že je vulva místo, které gynekolog prohlíží při vyšetření díky lehké přístupnosti jako jedno z prvních, není diagnostika onemocnění v této oblasti nijak jednoduchá a vyžaduje interdisciplinární spolupráci. Vulva tedy není jen branou do vnitřních rodidel, ale také místem, kde se setkávají lékařské obory, hlavně gynekologie, dermatologie a patologie. Pohled dermatologie a gynekologie na některé onemocnění vulvy býval často rozdílný, stejně tak hodnocení závažnosti onemocnění, klasifikace a jeho terapie. Zjednodušeně řečeno, gynekolog se většinou věnoval lézím, které byly považovány za prekancerózní či maligního charakteru, dermatolog svou pozornost věnoval benigním dermatózám. Z těchto nejasností vznikaly problémy, jak hodnotit některé léze v širším měřítku. Naštěstí došlo ke sjednocení terminologie, když Mezinárodní společnost pro studium vulvárních onemocnění (ISSVD – International Society for the Study of Vulvar Disease) publikovala jednotnou klasifikaci upravující některé termíny¹).

Mezioborová spolupráce, jednotící klasifikace a dostupnost „evidence-based“ informací je dle mého názoru krok správným směrem. Důležité je nejen zaměřit se na rozpoznání procesů předcházejících vzniku rakoviny a včasnou léčbu, ale hlavně na prevenci vzniku stavů a procesů vedoucích k přednádorovým změnám. Proto je třeba tyto procesy podrobně prozkoumat a seznámit se s jejich vlastnostmi, abychom byli schopni předvídat jejich vývoj.

1. Klasifikace nemocí vulvy

Klasifikace je nástrojem lékaře, který by měl pomáhat při rozpoznávání onemocnění a také by měl pomáhat ke sjednocení mnoha různých výsledků, měl by být společným jazykem mezi odborníky. Dobrá klasifikace je základem k dobré diagnóze a k optimální léčbě.

Klasifikace vulvárních onemocnění v průběhu let procházela změnami. Staré nomenklatury používající termínu „dystrofie“ byly nahrazeny v roce 1986 nomenklaturou novou, která se s drobnými obměnami používá dodnes. Tato nová nomenklatura vznikla za spolupráce ISSVD (International Society for the Study of Vulvar Disease) a ISGP (International Society of Gynecological Pathologists).^{1, 2, 4)}

Nenádorové epiteliální léze vulvy

Lichen sclerosus (lichen sclerosus et atrophicus)

Dlaždicová hyperplázie (bývalá hyperplastická dystrofie)

Ostatní dermatózy

Vulvární intraepiteliální neoplázie dlaždicové(VIN)

Diferencovaná VIN

Příčinami změn v epitelu jsou pravděpodobně chronické vulvární dermatózy, hlavně lichen sclerosus. Jedná se o starší pacientky, které se dlouhodobě léčí s Lichen sclerosus. Často u nich nacházíme hyperkeratózu nebo dlaždicovou hyperplazii.

Opakovanými záněty dochází k iritaci epitelu, ke keratinizacím a je také pravděpodobné, že dochází k mutacím ve

sliznici a na kůži vulvy, které mohou vést ke vzniku VIN a následně až ke karcinomu.

Dle staré klasifikace (ISSVD 1986) by tato léze odpovídala 2 - 10% VIN 3.³⁾

Klasická VIN

VIN asociovaná s infekcí HPV kmeny 16, 18 a v případě vulvy také 33, který se v této oblasti vyskytuje nejčastěji. Zahrnuje v sobě VIN 2, VIN 3 a vulvární carcinoma in situ z bývalé klasifikace. Viz níže. Strukturálně je klasická VIN velmi podobná CIN a nacházíme jí ve 30 – 40% případů. Často jde o ženy mladší řádově o dvě desítky let než u diferencované VIN

Z anamnézy často zjišťujeme, že pacientka je kuřačka a v mnoha případech je do určité míry imunokompromitovaná. (chronická onemocnění, transplantace, HIV, ...). Další nápadností může být stav po ošetření děložního hrdla pro prekancerózu.³⁾

Klasickou VIN dělíme dle struktury lézí na:

VIN, verukózní typ

VIN, bazaloidní typ

VIN, smíšený typ (verukózní/bazaloidní)

Nedlaždicové VIN (non-squamózní)

Intraepiteliální neoplázie nevznikající z buněk dlaždicového epitelu. Řadí se sem:

Pagetova choroba

Melanoma in situ

Ještě uvedu starší klasifikaci VIN, pro srovnání a kontext se starší literaturou.

1. Dlaždicové (squamózní) intraepiteliální neoplázie vznikající z buněk dlaždicového epitelu.

VIN I (mírná dysplázie)

VIN II (střední dysplázie)

VIN III (těžká dysplázie, carcinoma in situ)

Termíny jako Bowenova choroba (CIS), Queyertova erytroplázie (CIS) byly zařazovány do VIN III.

2. Nedlaždicové (non-squamózní) intraepiteliální neoplázie nevznikající z buněk dlaždicového epitelu.

Pagetova choroba

Melanoma in situ

Maligní nádory vulvy

Dlaždicový karcinom, verukózní karcinom, bazaliom, adenokarcinom, kloakogenní bazaloidní karcinom, invazivní melanom, karcinom z Merkelových buněk, mezenchymální nádory (leiomyosarkom, rhabdomyosarkom, angiosarkom).

1.1 Lichen sclerosus

Lichen sclerosus je druhým nejčastějším nenádorovým onemocněním vulvy. Vzniká nejpravděpodobněji na podkladě autoimunním, proto je často sdružen s dalšími onemocněními na podkladě autoimunity, jako je vitiligo, alopecia areata, autoimunní tyroiditis a jiné. Nicméně přesnému mechanismu vzniku choroby je ještě třeba porozumět.

Prevalence onemocnění není přesně známá, ale udává se rozmezí 10 – 100 nemocných na 100 tisíc žen. Onemocnění se může vzácně vyskytovat i u mužů v oblasti předkožky. Výskyt

mezi pohlavími se udává v rozmezí 3:1 až 10:1.⁵⁾ Výskyt onemocnění není přímo vázán věkem, nicméně lze pozorovat jakýsi bimodální výskyt. První vrchol je zaznamenán u prepubertálních dívek ve věku čtyř až pěti let nejčastěji, druhý u perimenopauzálních a postmenopauzálních žen, často po padesátém roce života.⁵⁾

1.1.1.Etiologie

Předpokládá se, že genetické faktory také hrají do určité míry roli ve vzniku onemocnění. Tato domněnka se nezakládá pouze na hlášených výskytech lichen sclerosus v rodinách, ale také na zjištění spojitosti výskytu onemocnění s přítomností molekuly HLA II. třídy, konkrétně DQ antigenu. Nejčastější je výskyt DQ7, DQ8 a DQ9. Ze studie J. Powella ^{6, 7)} je patrné, že výskyt HLA DQ7 u prepubertálních dívek s lichen sclerosus byl 66%, u dospělých žen s lichen sclerosus 51% a 31% u zdravých kontrol.

Autoimunní podklad nemoci byl předpokládánou etiologií již delší dobu. Svědčí proto nejen fakt, že až 60% žen trpících lichen sclerosus mělo navíc diagnostikované další jedno nebo více autoimunní onemocnění. Z nejčastější asociovaných jmenujme například vitiligo, alopecia areata a z méně častých perniciozní anemie či diabetes.⁶⁾ Také příbuzní prvního stupně často vykazovali vyšší výskyt autoimunitních poruch.

Histologicky jsou patrné difúzně rozesté známky v dermo-epidermální junkci, které svědčí pro expresi antigenu na bazální membráně epidermis a papilách dermis. Zvýšená exprese strukturních molekul (kolagen IV a VII) a hemidesmosomálních proteinů a kotvících vláken naznačuje, že buňky epidermis jsou vystaveny určitému typu poškození.⁶⁾ Samotná bazální membrána často také vykazuje změny ve smyslu ztráty hladké

struktury a vzniku děrování. Keratinocyty v blízkosti bazální membrány jeví známky degenerace, jako je scvrknutí, vakuolizace a zvýšení elektronové denzity. S největší pravděpodobností je ve hře antigen s afinitou ke strukturám bazální membrány v oblasti vulvy a perianální. Imunohistologický nález se mění s délkou a stupněm onemocnění. V časných fázích je přítomen pruhovitý infiltrát složený z aktivovaných CD4 a CD8 lymfocytů, makrofágů a CD1a+ dermálních dendrocytů. Tento infiltrát se stává slabším s postupem nemoci. Množství epidermálních Langerhansových buněk je také zvětšené oproti nepostiženým úsekům a přetrvává po celou dobu nemoci. T-lymfocyty odebrané z lichen sclerosus vykazují aktivovaný fenotyp HLA DR+ a CD25+, což naznačuje rozpoznání antigenu a jeho přetrvávající působení.

Pozdní stadium lichen sclerosus již vykazuje dermální sklerózu. Aktivované makrofágy a CD8 a CD57+ lymfocyty produkují cytokiny, např. IL-1, IL-4, IL-6 a TGF- β , které indukují fibroblasty k produkci kolagenu, kolagenáz a elastáz. Výše uvedené změny v bazální membráně mají pravděpodobně původ v chronickém působení proteáz, které narušují její strukturu. Takzvané volné radikály produkované perzistujícími aktivovanými makrofágy se dávají také do spojitosti s poškozením DNA, které může vést až ke vzniku dlaždicobuněčného karcinomu vulvy. Tyto procesy dávají lichen sclerosus do spojitosti s rizikem kancerogeneze, nicméně léze sama o sobě ještě prekanceróze neodpovídá. Viz příloha obr. 1.

Přestože se lichen sclerosus může vyskytovat v každém věku, větší výskyt byl zaznamenán u žen a to ještě v obdobích hormonálních změn, v prepubertě a perimenopauzálně a postmenopauzálně. Tento vzorec přímo podbízí k domněnce, že

v patogenezi onemocnění budou hrát roli hormony. Bylo zjištěno, že pacienti s neléčeným lichen sclerosus vykazují nižší sérové hladiny dihydrotestosteronu. To vedlo k předpokladům, že zde může být přítomen defekt v enzymové aktivitě. Pozornost se zaměřila na 5 α -reduktázu, což je enzym odpovědný za metabolismus androgenů v periférii a jeho aktivita bývá největší v kůži genitálií. Nicméně byl zkoumán i vliv estrogenů, který se ničím nepotvrdil.^{5,6)}

Určitou roli hraje též stála iritace, ať už počítám tření, traumata či iritace iatrogenní, jako např. operace, radioterapie a jiné.

1.1.2. Klinické příznaky

Průběh onemocnění může být asymptomatický, nicméně symptomy se projevují přibližně u 90% pacientek.

Nejčastější stížností je svědění. Z dalších subjektivních známek to jsou vulvární bolest bez zjevného důvodu nebo bolest vyprovokovaná během močení, defekace či pohlavním styku. Někdy bývají tyto příznaky tak slabé, že je ženy nepovažují za problém a odkládají návštěvu lékaře.

Lékař při vyšetření prostým pohledem může spatřit ostře ohraničené zbledání kůže, které je způsobeno jednak sníženým počtem melanocytů či jejich dysfunkcí a druhým důvodem je ztluštění a hyperkeratóza, která je přirozeným projevem nemoci a také následkem škrábání svědicí léze. Klasicky se tyto léze vyskytují v symetrické distribuci jdoucí přes labia majora, labia minora, perineum až do perianální oblasti. Toto rozložení připomíná svým tvarem „osmičku“ (figure of eight)⁵⁾ Viz příloha obr. 2. Kromě hyperkeratózy dochází i k určitému stupni atrofie. Léze s hyperkeratózou bývají mírně vkleslé oproti okolí a pokožka se charakteristicky vrásní, čímž je podobna

„cigaretovému papírku“. Viz obr. 3. Často jsou přítomny také teleangiektázie. Takto postižená tkáň je samozřejmě náchylnější a křehčí, proto výjimkou není ani vznik ragád a puchýrků.

V pozdějších stádiích onemocnění, která nebyla léčena adekvátně nebo nebyla léčena vůbec, nacházíme strukturální změny. Nejčastější je částečná či úplná ztráta malých stydkých pysků. Ztluštělé preputium může částečně či úplně zakrýt klitoris a oba pysky mohou částečně splynout čímž výrazně zmenší vaginální vchod. Viz obr. 4. Tyto změny vedou posléze k sexuálnímu dyskomfortu a poruchám, jako jsou: dyspareunia, apareunia nebo potíže s dosažením orgasmu.⁸⁾

U prepubertálních dívek jsou příznaky velmi podobné. Nejčastěji je k lékaři přivádí pruritus či dysurie. Dalšími projevy jsou i různé formy gastrointestinálních obtíží, např. zácpa. Vzhled léze je velmi podobný lezím u dospělých, nicméně pokud je atrofizace je lehčí, je velmi těžké odlišení od vitiliga.⁷⁾

1.1.3. Léčba

Léčbou první volby je lokální aplikace mastí obsahujících silné kortikoidy, např. 0,05% clobetasol propionát. Během léčby je možné dosáhnout kompletní remise, avšak část pacientů je nucena setrvat u aplikace masti i po vymizení příznaků. Léčba vysoce potentními kortikoidy se ukázala velmi účinná v zabránění strukturním změnám na vulvě a dá se říct, že má i dobrý prognostický vliv z hlediska vzniku dlaždicobuněčného karcinomu vulvy.

Dřívější způsoby léčby byly účinkem kortikoidů zatlačeny do pozadí, jmenujme však pár z nich.

Aplikace testosteronových mastí byla odůvodněna teorií o hormonálním původu onemocnění. Nicméně hormonální teorie nebyla potvrzena.

Dříve prováděné vulvektomie jsou z dnešního hlediska nepřijatelné. Důvodem bývala domněnka, že lichen sclerosus je již kancerogenní afekcí. V dnešní době se k chirurgickému řešení přistupuje pouze jako k rekonstrukční metodě při strukturních poškozeních na vulvě.⁵⁾

1.1.4. Prognóza

Pokud je onemocnění zachyceno v časném stadiu a adekvátně léčeno, prognóza je dobrá. Nicméně jde o onemocnění chronického charakteru, u kterého můžeme dosáhnout remise, nikoliv úplného vyléčení. Pokud je onemocnění zanedbáno, je zde velká pravděpodobnost jizvení a strukturních změn na vulvě, které narušují život ženy nejen z hlediska kosmetického, ale mají vliv i na psychiku a sexuální život. Jedním z takových případů je vznik fimózy, která vzniká tvorbou vazivové jizevnaté tkáně kolem glans clitoris. Tento stav vede nejen ke zhoršení citlivosti v oblasti klitorisu a vzniku sekundární anorgasmie. Fimóza v oblasti klitorisu může způsobit vznik smegmatické pseudocysty, která se často zanítí a infikuje.⁸⁾

Nejhorším prognostickým ukazatelem je však vznik diferencované vulvární intraepiteliální neoplázie a dlaždicobuněčného karcinomu vulvy. Riziko vzniku dlaždicobuněčného karcinomu vulvy je menší než 4%.⁵⁾ Toto riziko lze ještě snížit správným rozpoznáním a včasnou adekvátní léčbou.

1.2. Dlaždicobuněčná hyperplázie

Termín dlaždicobuněčná hyperplázie byl vytvořen a přijat ISSVD na místo výrazu hyperplastická dystrofie bez buněčných atypií či leukoplakie. Tento termín má popisovat chronický stav vulvy neznámé etiologie s přítomnou akantózou, fibrózou dermis,

s i bez přítomnosti sklerózy a s maligním potenciálem. Nevýrazný až zanedbatelný zánětlivý infiltrát v okolí léze a hyperkeratóza bez buněčných atypií jsou důvodem, proč je tento stav zařazen do nenádorových lézí.

Mnoho autorů považuje tento termín za nedostatečně vymezený a proto obtížně použitelný k diagnostice nenádorových vulvárních lézí. Někteří autoři považují tento výraz za synonymum lichen simplex chronicus, který je dle ISSVD klasifikace řazen do ostatních nenádorových dermatóz.⁹⁾

Lichen simplex chronicus je definovaný kompaktní ortokeratózou, prominující hypergranulózou, kolagenními vlákny a cévami, které jsou orientovány kolmo k povrchu a řídkým perivaskulárním lymfocytárním infiltrátem. Může být přítomna nepravidelná akantóza. *Viz obr. 5 a 6.* Etiologicky je však lichen simplex chronicus definován jako následek škrábání svědicí léze, nikoliv jako primární onemocnění. Toto dle klasifikace ISSVD neodpovídá definici dlaždicobuněčné hyperplazie, u které se udává neznámá etiologie.

Co je pro obě onemocnění společné je pruritus, častější postižení žen a věkové rozmezí 40 – 60 let.

Dlaždicobuněčná hyperplázie je považována za předstupeň vzniku rakoviny vulvy, přestože v obraze onemocnění chybí buněčné atypie. Bohužel neexistují přesná histologická kritéria vymezující toto onemocnění.

V literatuře se ještě objevuje další termín: vulvární akantóza se změněnou diferenciací¹⁰⁾, tímto termínem autoři popisují neinvazivní dlaždicobuněčnou proliferaci, která vykazuje ohraničenou akantózu s proměnlivou verukózní architekturou, ztenčení granulární vrstvy s povrchovým výbledem vrchních buněk a mnohvrstevnou parakeratózou. Popisovány nejsou žádné buněčné atypie či změny v jádře. HPV testace u

sledovaných subjektů byla negativní. Tento druh léze byl sledován jako možný rizikový faktor nebo prekurzor vulvárního verukózního karcinomu. Dle kritérií daných ISSVD klasifikací by vulvární akantóza se změněnou diferenciací odpovídala dlaždicobuněčné hyperplázii.⁹⁾

1.2.1.Léčba

K léčbě se používají masti obsahující silné kortikoidy. Aplikované na léze jednou či dvakrát denně. Stejně jako v případě lichen sclerosus i zde se využívá 0,05% Clobetasol propionátu. Cílem léčby je zastavit pruritus a následné škrábání kožní afekce. Pokud se nepodaří tyto symptomy do 3 týdnů vyřešit, je dobré indikovat biopsii k vyloučení jiné patologické příčiny tohoto stavu.

1.3. Vulvární intraepiteliální neoplázie

Ne příliš časté onemocnění řazené mezi prekancerózy vulvy.

Již v roce 1912 bylo Bowenem popsáno onemocnění kůže, které pojmenoval prekancerózní dermatitis. V roce 1943 Knight popsal několik případů, kdy se u pacientek s vulvární intraepiteliální neoplázií vyvinul invazivní vulvární karcinom. Navrhl tedy zařadit VIN do prekurzorových lézí.

VIN se častěji objevuje u žen imunokompromitovaných a žen po menopauze. V poslední době ale stoupá incidence také u mladších zdravých žen v souvislosti s infekcí lidskými papilomaviry. Rasa, parita či přítomnost jiných onemocnění, kromě imunologických nemá na vznik onemocnění vliv. Nicméně za rizikový faktor se považuje kouření cigaret.

Dle etiologie dělíme VIN na klasickou (HPV pozitivní) a diferenciovanou (HPV negativní).

Klasická VIN vzniká ve spojitosti s infekcí HPV kmeny 16, 18 a 33. Strukturálně se velmi podobná CIN a nacházíme jí ve 30 – 40% případů vulvárních intraepiteliálních neoplázií. Často jde o ženy mladé s anamnézou kondylomat a herpes genitalis či bez předchozí anamnézy dermatologických obtíží, avšak nápadné může být předchozí ošetření děložního čípku v anamnéze. Dalším rizikovým faktorem ve vzniku klasické VIN je kuřáctví, téměř až 2/3 pacientek s touto lézí jsou kuřačky. ^{11, 12)}

Příčinami změn v epitelu u diferencované VIN jsou pravděpodobně chronické vulvární dermatózy, hlavně Lichen sclerosus. Vyskytuje se častěji u starších pacientek, které se dlouhodobě léčí s Lichen sclerosus či jinou chronickou dermatózou vulvy. Často u nich nacházíme hyperkeratózu nebo dlaždicovou hyperplazii.

Opakovanými záněty dochází k iritaci epitelu, ke keratinizacím a je také pravděpodobné, že dochází k mutacím ve sliznici a na kůži vulvy, které mohou vést ke vzniku VIN a následně až ke karcinomu.

1.3.1.Histologický nález

Ve tkáních s VIN jsou přítomny buněčné atypie, mitózy, buněčné pleiomorfie a koilocyty (buňky s velkým jádrem a projasněním okolo, které je průhlednou cytoplazmou). *Viz obr. 7.* V jádře některých buněk lze prokázat aneuploidii a u klasické VIN prokazujeme virovou DNA. Dalšími známkami je hyperkeratóza, buněčná desorganizace a ztráta buněčné soudržnosti.

1.3.2.Klinické příznaky

Častými subjektivními příznaky je pruritus a pálení v oblasti vulvy, dyspareunie a pocit dyskomfortu, který může mít charakter bolestí a dysurie.

Objektivně můžeme nalézt otok v oblasti labií, erytématózní plaky, keratózu, ztrátu pigmentace kůže či změnu odstínu, mapovité ohraničení nebo naopak zvýšnou pigmentaci, ulceraci a jiné příznaky podobné dermatózám, jako jsou bradavičnaté výrůstky, hyperkeratóza či akantóza. Krvácení či výtok může být též přítomen. Lokalizace je obvyklejší na neochlupené části vulvy a může zasahovat až do perianální oblasti. Makroskopicky diferencovaná VIN tvoří mnohem méně nápadnou lézi než klasický typ. Většinou vypadá jako diskrétní 0,5 – 3,5 cm velká bělošedá ložiska na vulvě. Typická jsou ostře ohraničená místa diskolorace kůže vulvy někdy vzdáleně napodobující vitiligo. Kůže vulvy je v postižených místech zhrubělá s mírně hrbolatým povrchem na pohmat. Je doporučeno provádět ze všech míst takto zhrubělé kůže vulvy multifokální biopsie. Histologicky postihuje neoplastický epitel často jen část dlaždicových buněk vulvy. Z tohoto důvodu vykazují povrchové dlaždicové buňky mnohdy jen velmi mírné morfologické změny, které mohou být v cytologickém vyšetření nerozpoznatelné od normálního nenádorového epitelu. Cytologické vyšetření tedy není nejvhodnější metodou na detekci této formy VIN.

Některé pacientky mohou však zůstat asymptomatické dlouhou dobu a často jsou jejich léze objeveny gynekologem až na preventivní prohlídce.

Klasická VIN (HPV pozitivní) má až ve 40% multifokální a multicentrický charakter. Histologicky se velmi podobá CIN (Cervikální intraepiteliální neoplázií). Diferencovaná VIN, tedy

HPV negativní, je častěji unifokální a průběh je víceméně stacionární.

1.3.3. Etiologie

Etiologie diferencované VIN vychází nejpravděpodobněji z chronických dermatóz a jistou roli ve vzniku hraje i věk a stav imunitního systému. U klasické VIN byl v posledních letech objasněn etiologický původ, kterým je infekce HPV.

HPV neboli lidský papilomavirus bývá častěji spojován s prekancerózními a rakovinými lézemi na cervixu, avšak v etiologii vulvárních lézí má také své místo.

Jedná se o malý virus z čeledi Papillomaviridae, který je tvořen ikosahedrální kapsidou o průměru 52 – 55 nm, ta samotná je tvořena 72 pentamerickými kapsomerami. Uvnitř kapsidy se nachází dvouvlákná cirkulární DNA o velikosti 8000 párů bazí.

Papilomaviry jsou známé svou druhovou i tkáňovou specifitou. Není zatím prokázán mezidruhový přenos. Tkáňová specifita spočívá ve schopnosti infikovat výhradně mitoticky aktivní buňky epitelální bazální membrány. Předpokládá se, že tato tkáňová specifita souvisí s vazbou na heterodimerní glykoproteinový receptor 64 – integrin, který se prokazatelně nachází pouze na povrchu těchto mitoticky aktivních buněk bazální membrány. Po infekci tkáně in vitro HPV byla pozorována zvýšená proliferační aktivita.

Dle afinity k druhu epitelu můžeme papilomaviry dělit na typy kožní, slizniční a ty, které se nacházejí jak ve sliznicích tak na kůži.

Dle potenciálu k onkogenezi dělíme HPV na vysoce rizikové (high risk – HR) a nízké rizikové (low risk – LR). K HR typům řadíme např. typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58. Mezi

LR typy řadíme např. typ 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 74. U některých typů se diskutuje o jejich onkogenního potenciálu a probíhají epidemiologické studie, na základě jejichž výsledků se rozhodne kam budou zařazeny. Jde například o typ 53.

Od roku 1980, kdy byl izolován první papilomavirus, se počet těchto virů značně rozrostl. Dnes je známo 107 typů HPV a vzhledem k tomu, že je není možné snadno pěstovat v tkáňových kulturách je systém jejich klasifikace založený na porovnání podobnosti nukleotidové sekvence genomů jednotlivých izolátů

Vysoce rizikové HPV typy infikující slizniční epitel anogenitálního traktu, virová DNA nese informaci pro osm časných a dva pozdní geny. K replikaci viru dochází v jádře infikované buňky a cyklus replikace je spojen s procesem diferenciací epitelálních buněk. K expresi časných genů (E1-E8) dochází ve stratum basale a spinosum, zatímco geny pro kapsidové proteiny (L1 a L2) se exprimují v horních keratinizujících vrstvách epitelu mají schopnost navodit onkogenní transformaci buňky prostřednictvím interakce svých onkogenních proteinů E6 a E7 s regulačními proteiny buňky. Bylo zjištěno, že protein E6 interaguje s tumorsupresorovým proteinem p53, který je odpovědný za regulaci buněčného cyklu ve fázích G1 a G2 a má pod kontrolou přechod buňky do apoptózy. Spuštění apoptózy se děje jako reakce na signály genotoxických a cytotoxických působků na buňku. Vazba proteinu E6 na p53 označí p53 pro degradaci ubikvitin dependentní proteolýzou. Tím dojde k narušení kontrolního mechanismu buněčné proliferace a destabilizaci genomu. Gen E7 kóduje druhý onkoprotein, který je schopen se vázat na další důležité regulátory buněčné proliferace. Tím je opět oslaben kontrolní mechanismus buňky.¹³⁾

V infikovaném epitelu, ve kterém dochází ke konečné diferenciaci buněk do stadia keratinocytů, zůstává virový genom v epizomální formě a postupně dochází k transkripci všech časných i pozdních genů a tvorbě a maturaci nových infekčních virových partikulí v diferencovaných keratinocytech. Na rozdíl od toho ve slizničním epitelu dochází během vývoje léze v pokročilém stadiu onemocnění k integraci papilomavirové DNA do buněčného genomu.

1.3.4. Léčba

Terapeutické možnosti jsou závislé na velikosti léze, její lokalizaci, počtem ložisek a stupni VIN. Cílem léčby je úleva od nepříjemných projevů onemocnění a prevence maligní transformace. Nicméně s nárůstem případů u mladších žen se objevila potřeba techniky, která vhodně zabrání maligní přeměně, ale zároveň bude šetrná, tedy zachová co nejvíce tkáně zevního genitálu. Tedy léčba by měla stát na těchto třech pilířích:

1. odstranění nepříjemných projevů onemocnění
2. zastavení či největší možné zpomalení maligní přeměny
3. ušetření co možná největší části vulvy tak, aby byla zachována funkčnost i vzhled

Z konzervativních metod u malých lézí a lézí nižšího stupně lze využít místní aplikaci interferonu, tretinionu a imigimodu. Tato léčba bývá úspěšná i z hlediska prodloužení času do vzniku recidiv i z hlediska zachování funkce a vzhledu vulvy.

Dříve užívaná léčba kry- či elektrokauterizací byla opuštěna, neboť pacientky po výkonu udávaly velký diskomfort (bolestivost, horší hojení) a celkový kosmetický výsledek byl též neuspokojivý. Tato metoda zanechávala výrazné jizvy.

Standardně se používá metod ablačních, které destruuji tkáň léze. Z těch je nejvýhodnější CO₂ laser exstirpace v kombinaci s vaporizací. Patří sem i takzvaná skinning vulvektomie, při které se odstraňuje epidermis a vrchní část dermis. Raná plocha se potom nešije a hojí se novým kožním krytem přibližně za 6 – 8 týdnů. Tento způsob operace maximálně šetří zdravou tkáň v okolí a nevede k mutilujícím jizvám, proto se tato metoda s oblibou provádí u mladších žen. Nicméně přestože je tato metoda šetrná z hlediska kosmetického, nevýhodou je, že dochází ke zničení tkáně léze. Histologické zhodnocení takto ošetřené vulvární léze není tedy již možné. Proto pokud se přikračuje k této metodě, měla by být biopticky ověřena nepřítomnost karcinomu. Další nevýhodou této léčby je delší čas hojení, který vychází z principu, kterým je tkáň odstraňována, hojení je také bolestivější. Velmi důležitá je i následná dispenzarizace, neboť vysoké procento VIN znovu recidivuje.

Další využitelnou metodou k léčbě high-grade lézí je CUSA (Cavitationultrasound surgical aspiration), která lze však použít pouze na neochlupenou část vulvy. Ultrazvuk zvýší teplotu ve tkáni a tím rozruší strukturu tkáně vznikem dutinek. Po ochlazení tyto dutinky splasknou a rozrušená tkáň je odsáta. Oproti laserové ablaci je zde výhodou zachování vzorků z odstraněné léze, nicméně vzorek je výrazně fragmentován. Tím se snižuje jeho výpovědní hodnota.¹⁵⁾

Ze všech metod je nejúspěšnější a nejvýhodnější chirurgická excize. U malých lézí jde o excizi s okolním lemlem zdravé tkáně. U větších lézí a carcinoma in situ jde o rozsáhlé excize s lemlem zdravé tkáně alespoň 5 cm. U těchto operací je výhodou histologické peroperační ověření hranice léze. Pokud jde

o rozsáhlé excize, je třeba určitého stupně rekonstrukce vulvy k zachování funkcí a určité kvality života pacientky.

Z radikálnějších metod je možné využít vulvektomii, ta je však spíše metodou poslední volby a je používána spíše až v případech malignit.

U všech typů operací, při kterých dochází ke změnám konfigurace vulvy, je třeba myslet na budoucí život pacientky i z hlediska sexuálního.

1.3.5. Prevence

Nově lze využít rekombinantní vakcíny proti lidskému papilomaviru. Na českém trhu jsou nyní dva druhy vakcín. Očkování přípravkem *Silgard* je určeno k ochraně před onemocněními způsobenými lidskými papilomaviry typů 6, 11, 16 a 18. Léčivými látkami jsou vysoce čištěné neinfekční proteiny pro každý z typů lidského papilomaviru (6, 11, 16 a 18). A přípravek *Cervarix*, což je vakcína určená k ochraně žen před onemocněními způsobenými infekcí lidskými papilomaviry typu 16 a 18.

Vakcína je čistě preventivní a neléčí již vzniklé onemocnění. Očkování se doporučuje provádět před začátkem sexuálního života tedy ve věku 9 – 15 let. Nicméně i v době, kdy žena je již sexuálně aktivní, má očkování smysl. Vakcína se aplikuje i ve věku 16 – 26 let, ale zde je žádoucí ověřit, zda není žena již nakažena papilomavirovou infekcí.

2. Diagnostika

Gynekologické vyšetřovací metody se řídí stejnými zásadami jako u ostatních oborů lékařství. Komplexní gynekologické vyšetření zahrnuje odběr anamnézy formou

pohovoru s nemocnou, celkové vyšetření spolu s měřením krevního tlaku, tepové frekvence, změření teploty a vyšetření moči, vyšetření pohlavních orgánů pohledem a pohmatem, odběr materiálu na cytologické vyšetření, kolposkopii, vyšetření prsů a podle obtíží nemocné další doplňující speciální vyšetření. Měli bychom provádět jen nutná vyšetření s ohledem na pacientku i pokud možno nejméně bolestivá.

2.1. Fyzikální vyšetření

Při vyšetřování zevních rodidel nejprve sledujeme celkovou konfiguraci a typ ochlupení (Tannerova klasifikace), lze provádět na počátku nebo na konci gynekologického vyšetření. Na kůži hodnotíme zda je přítomen otok, změny pigmentace, jizvy, varixy či exkoriace, případně přítomnost parazitů. U hráze hodnotíme její výšku a případně přítomnost a charakter jizvy po epiziotomii. Popíšeme změny trofiky kůže, přítomnost ekzému, exantému, intertriga, nevynecháme ani vyšetření anální krajiny (hemoroidy, fisury). Velikost, vzhled a tvar klitorisu, zabarvení, neporušenost a symetrii labií hodnotíme po rozhrnutí malých stydkých pysků ukazovákem a prostředníkem levé ruky, dále třeba hodnotíme přítomnost známek infekce, otoku, ulcerací, bradaviček či mateřských znamének. Nevynecháme ani ústí močové trubice, prohlédneme vzhled a uložení. Stištěním urethry zjistíme při podezření eventuální výtok při kapavce. Pokud je přítomen neporušený hymen, popíšeme jeho tvar. Ústí bartholinských žláz hledáme laterálně od poševního vchodu, případně popíšeme jejich zduření. K zhodnocení možného úniku moči či při podezření na sestup dělohy ženu požádáme, aby zakašlala.

2.2. Kolposkopie – vulvoskopie

Kolposkopie – vulvoskopie je jednou z prebioptických metod, které mohou lékaře nasměrovat k určení závažnosti léze, rozsahu a k lepšímu dalšímu postupu. Principem kolposkopie je přímé prohlížení povrchu děložního čípku speciálním mikroskopem. Jde o binokulární optický systém se silným zdrojem světla. Kolposkop dokáže zvětšit obraz 2 až 60 krát. Takové zvětšení umožní lékaři spatřit změny, které jsou běžným okem přehlédnutelné, což je výhodné zvláště u nejasných nálezů. Další výhodou je možnost záznamu obrazu pro další dokumentaci. Stejně jako u kolposkopie děložního čípku, lze vulvoskopii provádět nativně nebo rozšířenou. *Viz obr. 8 a 9.* S použitím 5% kyseliny octové hodnotíme vyvýšení epitelu, změnu barvy, stupeň bělosti a cévní změny. Někdy je 5% kyselina octová pacienty vnímána nepříjemně, v tomto případě je možné použít 2% roztok. Na rozdíl od aplikace na cervikální povrch, vyžaduje epitel vulvy delší dobu k reakci. Nicméně přesto, že tento jev není tolik charakteristický jako u cervikální kolposkopie, je velmi užitečnou metodou k zobrazení lézí jinak okem neviditelných. Při rozšířené vulvoskopii lze provést též Schillerův test s Lugolovým roztokem, který reaguje s atypickými buňkami jinak než s normálními. Místa jejich výskytu změni barvu. Možno je též použít Collinsův test s 1% Toliudinovou modří. Collinsův test nám ozřejmí zda jde o abnormální zrání buněk a s tím související parakeratózu. Keratinocyty tak v rohové vrstvě kůže obsahují jádro, jehož chromatin se tímto jednoprocenním roztokem obarví. Po aplikaci a oschnutí přibližně 2 – 3 minuty se povrch omyje 1% kyselinou octovou. V místech parakeratózy a podezřelých povrchových lézí s atypii buněk zůstanou barva zůstane, zatímco v místech zdravé kůže

se Toluidinová modř smyje. Tento test má bohužel vysokou falešnou pozitivitu, protože benigní léze jako exkoriace či vřídky se výrazně barví. Hyperkeratotické léze se zase barví velmi špatně.

Velmi důležitý je podrobný popis léze. Popisujeme lokalizaci se vztahy k uretře, análnímu otvoru a pochvě. Rozměry a tvar léze, podrobně zaznamenáme charakter povrchu, barvu (nativně a reakce na kyselinu octovou, Lugolův roztok, případně toluidinovou modř), zda je léze multifokálního charakteru a jak vypadá ohraničení, zda je ostré či postupně přechází do zdravé tkáně.¹⁶⁾

Coppelson a Pixley v roce 1992 navrhli klasifikaci vulvoskopických nálezů.

1. Barva – normální, bílá, bílá po aplikaci kyseliny octové, červená, hnědá, jiná barva
2. Cévy – nejsou přítomny, puntíkování, mozaika, cévní atypie
3. Konfigurace povrchu – plochý povrch, vyvýšený, mikropapilární, mikrokondylomatózní, viliformní, papulózní, hyperkeratotický (leukoplakie)
4. Topografie – unifokální, multifokální, multicentrický (perianální, perivaginální, periuretrální nebo cervikální)

2.3. Biopsie

Je nejdůležitější metodou k diagnostickému určení charakteru léze. Může být provedena v lokální anestezii xylocainem či lidokainem. Odebírá se vzorek z míst, která jsou podezřelá z prekancerózního nebo maligního růstu.

Biopsii odebíráme z míst:

1. rychle rostoucích lézí

2. krvácejících nebo zvrhovatělých
3. s abnormální vaskularizací

2.3.1. Punch biopsie

Punch biopsie je výkon ambulantní, nebolestivý, prakticky s nulovými komplikacemi. Výraz punch biopsie znamená bioptické nabodnutí tkáně, kterou chceme podrobit histologickému zkoumání. *Viz obr. 10.* Nutný je ovšem odběr pod kolposkopickou kontrolou, jinak hrozí chybné zacílení (past pointing) a také zkušenost bioptujícího lékaře. Je samozřejmé, že dostatečně velký, dobře orientovaný a ihned fixovaný vzorek dává histopatologovi nejlepší možnost stanovit správnou diagnózu. V současné době je mnoho typů zdokonalených bioptických kleští (s háčkem apod.). Podstatný je ostrý okraj nožů nástroje, který nehmoždí tkáň. Je třeba si uvědomit, že dysplastický epitel je tenčí a křehčí.

Punch biopsii provádíme vždy před destruktivním výkonem, abychom měli histologicky ověřený vzorek než bude tkáň odstraněna. Druhým důvodem je pokud vulvoskopie neposkytla uspokojivý výsledek a nelze na základě získaných informací stanovit diagnózu.¹⁷⁾

2.3.2. Biopsie chirurgickou excizí

Některé léze mohou být v lokální anestezii vyříznuty. Někdy se tento způsob využívá při peroperační biopsii, kdy výsledek ukáže na další postup.¹⁷⁾

2.4. HPV testace

HPV test se často (ale není to povinností lékaře) provádí u žen se zhoršenou cytologií a u těch se většinou dělá test pouze na HPV typy s vysokým rizikem (tzv. HR HPV). Provádí se hlavně

u cervikálních lézí. Lehké změny na čípku mohou být však vyvolány typy HPV virů s nízkým rizikem (tzv. LR HPV), na které se ne vždy dělá test. Doporučuje se dělat až u žen starších 30-35 let, nebo u sporných a nejasných nálezů (např. ASCUS). Pokud je žena v tomto věku HPV pozitivní, tak to znamená, že pravděpodobně již virus má dlouhou dobu a je tudíž větší riziko přednádorových změn. U žen mladších 30-ti let nemá testování význam, protože v této věkové kategorii je HPV pozitivních až 30 % a imunita většiny žen se v průběhu několika měsíců dokáže zbavit viru bez následků. Kromě HPV testu existuje imunochemické vyšetření na přítomnost proteinu L1 (když je protein přítomen znamená to, že organismus efektivně bojuje s infekcí) Dělá ze stěru z čípku obdobně jako běžná cytologie Metoda testování je založena na tom, že v této fázi již není možno prokázat protein L1 z obalu viru. Pokud vyšetření neprokáže přítomnost proteinu L1, lze předpokládat, že infekce lidským papilomavirem je v organismu v aktivní fázi, a tudíž by bylo vhodnější neotálet s operačním zákrokem. Když je výsledek vyšetření pozitivní, tedy protein L1 byl prokázán, dá se předpokládat, že imunitní systém s infekcí efektivně bojuje a průběh onemocnění stačí pouze dále sledovat, okamžitý operační zákrok není nevyhnutelný. Toto vyšetření je vhodné u žen, u kterých byla diagnostikována HPV infekce, mají lehkou dysplazii (CIN 1) a potřebují se rozhodnout, zda-li podstoupí konizaci.¹⁸⁾

2.5. Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice je třeba zmínit, že většina vulvárních problémů má shodné symptomy, kterými je především pruritus, bolestivost a často nějaký druh kožního projevu a patologický útvar. V diagnostické úvaze nesmíme

opomenout ani cystické útvary a nepravé nádory. Patří sem inkluzní cysty, ateromy, Schlofferův „nádor“ či uzlík, cysta a absces Bartholinské žlázy či endometrióza vulvy, která svým vzhledem často velmi připomíná hemangiom. Nebo benigní nádory (lipom, fibrom, leiomyom, hemangiom a pigmentové névy) a některé infekční nemoci prezentující se na vulvě a napodobující symptomy prekanceróz a maligních nádorů. Benigní nádory jsou klinicky dobře detekovatelné a rozpoznatelné. Pokud jsou nějaké nejistoty, lze diagnózu ověřit biopsií. První volbou ve výběru terapie je prostá extirpace či excize. Zmíním zde pár takovýchto onemocnění s jejich symptomy, které jsou společné i pro prekancerózní léze.

2.5.1. Cysta a absces Bartholinské žlázy

Vzniká uzavřením žlázového vývodu velké vestibulární žlázy a následnou kumulací žlázového obsahu. Patří mezi cystické útvary a nepravé nádory vulvy. Uzávěr může mít původ v zánětlivém procesu nebo může být traumatické etiologie. Postihuje spíše mladší sexuálně aktivní ženy.

Klinický obraz je zpočátku diskrétní, projevuje se jako zánět vývodu, ale postupně dochází k otoku a zduřelé stěny ucpávají úzký vývod. Neprůchodnost a předchozí infikace vnitřku žlázy vedou ke vzniku empyému a pseudoabscesu. Žena pociťuje zhoršující se bolest v poševním vchodu. Bolest graduje až do stádia, kdy žena nemůže sedět a obtížně se jí chodí. Pokud v této fázi není zahájena adekvátní léčba, vznikne skutečný absces. Onemocnění má časté recidivy a po opakovaných zánětech dochází ke ztluštění stěn vývodu, což vede ke snadnějšímu ucpávání a dalšímu opakování zánětů. Ve vývodu a ve žláze se hromadí hustý hlen a vzniká retenční cysta, což je chronická forma zánětu Bartholinské žlázy.

Při gynekologickém vyšetření je patrné zúžení poševního vchodu a velmi bolestivý na dotek. Stydké pysky jsou nesymetrické kvůli otoku a největšího vyklenutí dosahují na zadní straně malého stydkého pysku, kudy vede žlázový vývod. *Viz obr. 11.*

Retenční cysta již tolik bolestivá nebývá. Při pechodu do chronického stádia bolest i otok postupně ustupují. Zůstává však zvětšení žlázy, která je na pohmat cytlivá.

Léčba závisí na rozsahu zánětlivých změn. V počátečních stačí klid na lůžku, antibiotická léčba a analgetika. Při empyému je již nutné chirurgické ošetření – incize s drenáží. Pouhá incize s drenáží však často problém do budoucna neřeší, protože zůstávají zachovány anatomické poměry a tkáňová ložiska se zánětlivou celulizací. Z tohoto důvodu je výhodnější chemická extirpace, která eliminuje většinu takových ložisek. Chemická extirpace spočívá ve vložení a tyčinky AgNO₃ (lapis) do vydrénované incize na 24 – 48 hodin. Incizi na tuto dobu zavíráme jedním stehem. Po uplynutí dve až dvou dnů tyčinku vyjmeme a s ní i svraštělé pouzdro žlázy. U větších abscesů nebo u starších žen je však lepší chirurgické excidování a u častých recidiv se doporučuje použít laser v kombinaci s vaporizací pod vulvoskopickou kontrolou.¹⁹⁾

Cysta Bartholinské žlázy je jednou z nejčastějších afekcí na vulvě.

2.5.2. Inkluzní cysty a aterom

Inkluzní cysty jsou častými pseudotumory po traumatech a mohou se vyskytovat kdekoli na kůži vulvy. Vzhled mají malých uzlíků pod epidermis s bílým až žlutavým sýrovitým obsahem a často i s cizím tělískem. Aterom je mazová cysta uložená v kůži. Není typická jen pro vulvu, může se vyskytovat kdekoli na kůži.

Aterom vytváří kulovitý útvar, volně pohyblivý vůči spodině, nad útvarem je kůže ztenčená a nechává prosvítat žlutavý kašovitý obsah. Terapie je v obou případech chirurgická.

2.5.3. Condylomata accuminata

Sexuálně přenosné onemocnění virové etiologie, konkrétně je způsobeno lidskými papilomaviry, kmeny 6 a 11. Výskyt není omezen jen na vulvu, ale můžeme je pozorovat také v pochvě a na děložním hrdle. Pokud se prokáže přítomnost kondylomat na vulvě, můžeme očekávat ve více než 50% HPV léze i ve vagíně či na děložním hrdle.

Klinicky se kondylomata mohou projevovat velmi diskrétně, nejprve jako malé bělavé či růžové papilární výrůstky nebo verukózní či papulózní léze. Časem se však zvětšují a pokud je neléčíme vznikají až mnohacentimetrové květákovité útvary. *Viz obr. 12.* Často se na vulvě vyskytují v mnoha ložiscích a šíří se i na perianální a anální krajinu. Někdy na povrchu a v záhybech mokvají, pokrývají se hnisem a páchnou. Pokud nejsou odstraněny, odumírají a prorůstáním vaziva se oplošťují. Ploché kondylomatózní léze je někdy těžké odlišit od vulvární intraepiteliální neoplázie, v těchto případech se provádí biopsie. Normálně však stačí prostá aspekce a vulvoskopie s použitím 2 – 5% kyseliny octové.¹⁵⁾

Histologicky mohou být kondylomata velmi podobná klasické VIN, nacházíme akantózu, mitotické figury, a dokonce i koilocyty, ale na rozdíl od klasické VIN zde chybí buněčné atypie v mitotických figurách a pleiomorfní hyperchromatická jádra. *Viz obr. 13.*

Kondylomata mohou dlouhou dobu zůstat nezměněná, mohou spontánně regresovat nebo v malém procentu se mohou vyvinout do prekancerózy.

Chirurgická léčba není nutná, avšak z kosmetického důvodu většina žen preferuje odstranění kondylomat. K odstranění se používá laser ablace, odstranění elektrokličkou (loop), chirurgická excise nebo u malých kondylomat lze použít vyškrábnutí ostrou chirurgickou lžičkou. Větší a rozsáhlejší léze mohou být odstraněny metodou CUSA (cavitational ultrasound surgery aspiration).

Existuje i konzervativní způsob léčby. Lokálně se aplikuje podofylin, což je účinné cytostatikum. Nesmí se však užívat v těhotenství a je třeba dbát na správné dávkování a aplikaci. Existují dva druhy roztoků. Jedním je 20–25% lihový roztok podofylinu. Ošetření takto koncentrovaným roztokem provádí jen lékař v pravidelných intervalech, většinou 2–3× týdně. Lék se aplikuje na 4–10 hodin, pak je důležité pacienta poučit o smytí. Do okolí lézí se aplikuje zinková pasta nebo indiferentní zásyp k ošetření a ochraně kůže. Pacientovi lze k domácímu ošetřování předepsat krém s obsahem 0,15 % podofylotoxinu. Tento se aplikuje 2krát denně 3 dny, následuje čtyřdenní pauza a pak je možné proceduru opakovat 4krát. Roztok 0,5% podofylotoxin v lihu s kyselinou mléčnou se aplikuje se 2krát denně po dobu jednoho týdne. Dalším lékem konzervativní terapie kondylomat je 5% imiquimod. Tento lék funguje na principu stimulace intracelulární imunity, zejména na zvýšení indukce cytokinů a interleukinů makrofágů. Takto stimulované buňky mají větší schopnost zastavit množení papilomavirů a buňky se změnou funkcí jsou odstraňovány. Oba tyto léky, 0,15% podofylin i imiquimod, si může pacientka aplikovat doma sama. Léčbu kyselinou trichloroctovou či bichloroctovou provádí lékař. Malé množství se aplikuje na kondylomata a nechá se zaschnout. Je zde však riziko poleptání zdravé okolní tkáně a vzniku jizev.¹⁴⁾

2.5.4. Herpes simplex

Virové infekční onemocnění, projevující se tvorbou vřidků v genitální, perianální a anální oblasti. Známé jsou dva typy HSV, za herpes labialis je z převážné většiny odpovědný typ 2, ale i typ 1 se může v určité míře podílet na vzniku onemocnění v oblasti genitálií. Tyto projevy jsou vlastně již druhotnou reaktivací viru, který přežívá latentně v lumbosakrálních gangliích sensorických nervů. Při primární infekci epiteliálních buněk sliznice dojde v místě infekce k navázání viru na nervová zakončení, uvolnění virové kapsidy z virového obalu, a jejímu transportu společně s tegumentovým alfa TIF proteinem a virovou DNA axony do jader neuronů. Dochází k infekci asi 1% neuronů v gangliu. V jádrech latentně infikovaných buněk je obsaženo několik kopií virové DNA většinou ve formě epizomů. Aby došlo k ustavení latence není nutná virová replikace, dojde pouze k transkripci genů asociovaných s latencí (LAT). Reaktivaci latentní infekce může vyvolat poškození neuronu, expozice kůže UV, chemoterapie, horečka, stres, hormonální změny nebo jakákoliv noxa ovlivňující imunitní systém. V důsledku změny transkripčních poměrů v jádrech dochází pravděpodobně k omezené replikaci virové DNA, která vycestuje po axonu do míst nervových zakončení, kde dochází ke kompletizaci virových partikulí. Uvolněné viriony infikují sousední fibroblasty a epiteliální buňky, ve kterých dochází k produktivní infekci a pomnožení viru. V této fázi je také dochází k šíření viru.

HSV-2 virem je v České republice infikováno asi 15% žen v produktivním věku.²⁰⁾

Klinicky se herpetická infekce projeví nejprve jako svědící erytematózní papily, s rozvojem onemocnění vznikají bolestivé vezikulózní až ulcerózní léze, které často praskají. Přítomny

mohou být i symptomy močové infekce jako jsou dysurie a polakisurie. Tyto vezikulózní až ulcerózní léze po čase tvoří krustu a hojí se, avšak je zde riziko sekundární bakteriální infekce, která hojení prodlouží. Onemocnění má tři stádia:

1. Tvorba vezikuly se serózním nebo pustulózním obsahem, trvající přibližně týden.
2. Ulcerace.
3. Tvorba povrchové krusty

Lékem volby je acyklovir (ACV = analog nukleosidu guanosinu). Kmeny viru, rezistentní k acykloviru se objevují především u imunodeficientních osob dlouhodobě léčených ACV a asi u 3% imunokompetentních osob. Většinou se jedná o kmeny s mutací v genu pro thymidin-kinázu. Pacient ošetřený v průběhu primární infekce není uchráněn následných rekurencí, protože ACV nezabrání ustavení latentní infekce v gangliích. Další přípravky vhodné pro léčbu herpesu jsou valacyklovir a famcyklovir. Jedná se o deriváty ACV se zlepšenou farmakologickou účinností. Alternativním lékem u infekcí rezistentních k acykloviru je foskarnet (analog pyrofosfátu), který podobně jako předchozí přípravky působí jako inhibitor virové DNA polymerázy. Je však narozdíl od ACV značně toxický. V současné době je experimentálně připravovaná vakcína proti HSV, která by měla být použitelná hlavně pro terapeutické účely. Dosud je však ve stadiu klinických zkoušek.

2.5.5. Syfilis

Sexuálně přenosná choroba způsobená spirochetou *Treponema pallidum*. Výskyt může být v jakémkoli věku, rizikovým faktorem je promiskuita a nechráněný sex.

Bez léčby má syfilis čtyři stádia, dnes se s nimi již tak často nevidáme, neboť většinou je nemoc zachycena ve stádiu prvním.

Místem vstupu infekce je obvykle pohlavní ústrojí. Za 2 – 5 týdnů po souloži s infikovaným partnerem se v místě vstupu objeví drobný vřídek s tvrdou spodinou, tzv. tvrdý vřed (*ulcus durum*). Přibližně za další týden nebo dva dochází ke zduření příslušné mízní uzliny – první stadium syfilis. U muže je situace jednodušší - *ulcus durum* se dá najít na penisu a příslušné uzliny jsou v tříselné krajině těsně pod kůží, jejich zvětšení je dobře patrné. U ženy je to komplikovanější. Tvrdý vřed na ženském pohlavním ústrojí je málo nápadný a může být snadno přehlédnut. Někdy se může vytvořit přímo v pochvě, kde není vidět a spádové mízní uzliny jsou hluboko v pánvi – takže je diagnostika ještě více stížena. Po několika týdnech tvrdý vřed zmizí bez léčby a stav uzlin se vrátí také k normálu.

Infekce pokračuje dál. Zhruba za 10 týdnů po infekci se objevuje další kožní afekce na genitálu - druhé stadium syfilis, charakteristické vznikem typické kožní afekce nazývané *condylomata lata*. Jsou to růžové, červenohnědé nebo šedobílé skvrny velikosti čočky nebo mince, které jsou vysoce infekční. I tyto projevy časem zmizí bez léčby a syfilis přechází do latentního stadia. Později, často i po létech, se začnou objevovat poruchy s postižením různých orgánů, což je charakteristické pro třetí stadium. Dochází k poškození míchy – *tabes dorsalis* a mozku – progresivní paralýza. Pacient trpí poruchou koordinace pohybů a ataxií, záchvatovitými bolestmi končetin. Onemocnění postihuje také a srdce acévy pod obrazem (syfilitické aortitis. Na syfilis je nutno myslet při jakémkoli vřídku na pohlavním ústrojí, zvláště je-li jen jeden a na pohmat má tvrdou spodinu. Léčba je možná a syfilis lze antibiotiky zcela vyléčit - musí se ovšem na

diagnózu vůbec pomyslet, což - na prvním místě - musí udělat žena sama. Od prekancerózních lézí syfilitické léze odlišuje již anamnestický údaj, věk, rizikové sexuální chování a průběh, pokud byl zaznamenán. Nicméně často můžou některé symptomy chybět nebo být přehlédnuty.

2.5.6. Vulvodynie

Bolest je společným jmenovatelem mnoha vulvárních lézí. Často bývá prvním symptomem, kterého si žena všimne a který ji dovede k lékaři. Žádná bolest by neměla být opomenuta, vždyť může jít třeba o první příznak závažného onemocnění, přestože objektivně není ještě vidět žádné změny.

ISSVD Terminologie and Klasifikace vulvární bolesti (2003)

A) Bolest ve vztahu ke specifickému onemocnění

1. Infekční (např. candidiasis, herpes, aj.)
2. Zánět (např. lichen planus, imunologické poruchy kůže)
3. Neoplastická onemocnění (např. Pagetova choroba, dlaždicobuněčný karcinom, VIN)
4. Neurologické příčiny (např. herpetická neuralgie, komprese míšních kořenů)

B) Vulvodynie

1. generalizovaná
 - vyprovokovaná (při sexu, non-sexuální, smíšená)
 - nevyprovokovaná žádnou příčinou
 - smíšená (vyprovokovaná i nevyprovokovaná)
2. Lokalizovaná (vestibulodynie, klitorodynie, hemivulvodynie, atd.)
 - vyprovokovaná (při sexu, non-sexuální, smíšená)
 - nevyprovokovaná žádnou příčinou
 - smíšená (vyprovokovaná i nevyprovokovaná)

Mezinárodní společnost pro studium vulvovaginálních nemocí (ISSVD) definuje vulvodynii jako vulvární dyskomfort, charakterizovaný pálivou, bodavou, štiplavou nebo řezavou bolestí přítomnou bez zjevně viditelné příčiny, kterou by mohl být zánět, virová infekce, dermatóza či neoplázie, nebo bez specifického neurologického onemocnění, jako jsou komprese míšních kořenů nebo herpetická neuralgie.

Vzniklo mnoho teorií vzniku vulvodynie, např. vliv embryologických abnormalit, zvýšené množství oxalátů v moči, genetické vlivy nebo imunologické a hormonální faktory. Z tohoto výčtu je zřejmé, že příčin může být mnoho a nejspíš se určitou mírou na vzniku onemocnění podílí vícero z nich. Nicméně pravá příčina či mechanismus zatím zůstává neznámý.

Diagnostika vulvodynie se zakládá na podrobné anamnéze, zajímá nás jak dlouho již pacientka bolestí trpí, jakými způsoby tento problém již řešila, zda trpí alergiemi, zda měla v minulosti nějaké operace. Zajímá nás též sexuální anamnéza. Jde o vyloučení všech možných příčin bolestivosti. Jedním z testů, kterým můžeme určit lokalizaci bolesti, je test vatovou štětičkou (cotton swab test). Test začínáme na zevní straně stehen a postupujeme směrem k vaginálnímu introitu. Během jemných doteků štětičkou pacientka uvádí, zda je bolest přítomna a v jaké intenzitě, používáme tří stupňovou stupnici (mírná – střední – silná bolest). Vaginální vyšetření by mělo následovat, s vyšetřením pH, bakteriálních a mykotických kultur.

Existuje mnoho typů terapie vulvodynie. Z jedním z nejzákladnějších přístupů jsou ochranná a šetrná opatření v rámci životního stylu. Doporučuje se nosit nedráždivé bavlněné prádlo přes den a v noci raději žádné. Vyvarovat se iritujících vlivů jako jsou deodoranty, parfémovaná mýdla a sprchové gely.

Vulva se doporučuje omývat pouze vodou a poté otřít do sucha. Omývat vulvu po močení a vždy osušit do sucha. Dobré je aplikovat nedráždivý krém bez parfémů, olivový olej nebo čistou vazelínu. Během menstruace se doporučuje užívání bavlněných vložek. Ke zmírnění dráždění a nepříjemných pocitů se také doporučuje užívání adekvátních lubrikantů při pohlavním styku.

Místní aplikace léčivých přípravků může zmírnit nepříjemné projevy. Jedním z léků je 5% lidokainová mast. Užívá se 30 minut před pohlavním stykem, ale zde je třeba mít na paměti, že partner může pociťovat účinky lidokainu na penisu a je také třeba se vyvarovat orálního sexu. Dobré zkušenosti jsou s užitím této masti na noc. Mast lze aplikovat na bavlněném tamponku na postiženou oblast.

Lokálně aplikovaný nitroglycerin má údajně také účinek na zmírnění vulvární bolesti, ale jeho užití je limitované vedlejšími účinky.

Obecně jsou lépe snášeny masti než krémy, neboť obsahují méně konzervantů a jiných přídatných chemických látek.

Běžné je užívání tricyklických antidepresiv. Používá se amytriptylin, nortriptylin. Během užívání tricyklických antidepresiv je třeba se vyvarovat nadměrného pití alkoholu a dodržovat dávkování. Nedoporučuje se náhlé vysazování a je třeba znát jaké léky již pacientka užívá, abych se vyvarovali interakcí. Z jiných druhů antidepresiv se užívají i inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Mezi nejmodernější metody patří aplikace botulotoxinu do oblasti zevního genitálu, která dokáže uvedené potíže zcela odstranit či dlouhodobě snížit jejich výskyt. Botulotoxin totiž dlouhodobě relaxuje svalstvo hráze a pozitivně ovlivňuje nervová zakončení, jejichž přehnaným drážděním tato bolest vzniká.

Z alternativních metod se využívá též akupunktury a hypnoterapie.

Součástí léčby může být i fyzikální terapie a metoda „biofeedback“ neboli zpětná vazba. Biofeedback pomáhá rozvíjet autoregulaci a kontrolu nad bolestí. Fyzikální terapie zase pomáhá uvolňovat zvýšený tonus či spasmus pánevních svalů a pomáhá s relaxací. Mezi fyzikální terapii se počítají techniky mobilizace externích i interních (vaginálních a rektálních) měkkých tkání, tlaková masáž tzv. trigger pointů, manipulace v kloubech, posilování svalů pánevního dna a terapeutický ultrazvuk.

Chirurgická léčba je též možná. Provádí se totální vestibulektomie či lokální excize. Lokální excize vyžaduje přesnou lokalizaci bolestivé oblasti. Totální vestibulektomie se rezervuje pro ženy s dlouhodobou anamnézou vulvodynie, s krutou bolestí a bez úspěchu v léčbě jinými prostředky. Před provedením vestibulektomie je třeba zhodnotit, zda je přítomen vaginismus. Pokud je přítomen, měl by být řešen před operací. Další chirurgickou metodou je perineoplastika, při které se kromě vestibulektomie odstraňuje také tkáň z perineální krajiny. Ke krytí vzniklé rány se použije vaginální sliznice. Vestibuloplastika má za cíl denervaci vestibula bez excidování tkáně z bolestivé oblasti. Chirurgické podvázání pudendálního nervu lze použít u vzácně se vyskytující bolesti v oblasti perinea ve spojitosti s nervus pudendus.

Kromě terapie onemocnění je třeba se věnovat i psychické stránce, neboť sexuální poruchy a chronická bolest jsou velkou zátěží. ^{21, 22)}

Závěr

Ve své práci jsem chtěla shrnout stavy, které ač někdy velmi diskrétní povahy, mohou vést k malignímu zvratu, nebo jsou příčinou zhoršené kvality života pacientek. Samotná lokalizace lézí na zevním genitálu vede mnoho žen k nepříjemným pocitům, a tak přesto, že mají narušený sexuální i běžný život, dlouhou dobu svůj problém neřeší. Následky jsou potom mnohdy velmi špatné. Mým cílem bylo upozornit na některá úskalí diagnostiky vulvárních nemocí, na podobnosti mezi velmi odlišnými jednotkami.

Téma vulvárních nemocí a prekanceróz není tolik známé a populární jako téma prekancerózy a rakoviny děložního čípku, určitě na tom má podíl nižší incidence přednádorových nemocí vulvy. Nicméně důležitost není nikterak menší.

Prevence rakoviny je vždy lepší než její následná léčba. Prvním krokem k fungujícímu systému prevence je správná diagnostika a znalost nemocí a jejich projevů. Dalšími kroky je osvěta laiků, tedy pacientů a rozptýlení pověr a tabu v této oblasti.

Bolest by měla být skutečně brána jako varování a ne jako nutné zlo, které lze ignorovat. Ženy by se neměly bát vyšetření u lékaře a lékaři by měli ženy instruovat a naučit se vyšetřování, stejně jako se učí vyšetřovat prsy. Každá žena zná své tělo nejlépe a je pravděpodobné, že si všimne i diskrétní změny.

Shrnutí

Práce poukazuje na nemoci vulvy, které jsou předstupněm k přednádorové a nádorové transformaci. Snaží se popsat jednotlivé jednotky a upozornit na úskalí v diagnostice jednotlivých onemocnění. Dle klasifikace Mezinárodní společnosti pro studium vulvárních nemocí (ISSVD) se tyto nemoci dělí na Nenádorové epitelální léze, kam patří onemocnění, které přestože určitým způsobem souvisí s prekancerózami, nejsou ještě za prekancerózy považovány, neboť histologické známky prekanceróz neobsahují. Mezi prekancerózy se řadí Vulvární intraepitelální neoplázie, která je z hlediska etiologického a biologického dělena na Klasickou VIN a Diferencovanou. Léčba obou se příliš neliší, avšak dělení je důležité z hlediska predikce chování léze.

Další kapitole jsou uvedeny diagnostické metody, jejich použitelnost a úskalí. A na závěr je uvedeno několik jednotek, které svým klinickým projevem mohou budít podezření na prekancerózu či přímo maligní růst.

Summary

This thesis wants to point out vulvar disease which lead to precancer and cancer growing. My effort was to describe each diseases and bring forward difficulties with diagnostics.

According to Classification and Terminology presented by International Society for the Study of Vulvar Disease are vulvar diseases categorized as Nonneoplastic epithelial disorders of the vulva, where are filled units which are connected to precursor lesions, but they aren't counted as ones yet, because they lack histological marks which are typical for precancer. Precancer lesions are categorised as Squamous Vulvar Intraepithelial Neoplasia. This category is divided according to etiological and biological aspects of each VIN to VIN, usual type and VIN differentiated type. Therapy of each is almost similar, but this categorising is important for predicting lesion's behaviour in time.

Next chapter describes diagnostic methods, their usefulness and difficulties. At the end there are named few diseases, which are masquerading symptoms of precancer or cancer growing or they are highly suspicious.

Seznam použité literatury

- 1) LYNCH, Peter J., MICHELETTI, Leonardo; The demise of "dystrophy": a history of the evolving terminology. *CME Journal of Gynecology Oncology*, 2005; 10:142 – 146
- 2) SIDERI M, JONES RW, WILKINSON EJ, PRETI M, HELLER DS, SCURRY J, HAEFNER H, NEILL S. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. 2004 Modified Terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J. Reprod Med* 2005;50:807-10.
- 3) ROBOVÁ, Helena, As. MUDr.; Zhoubné nádory vulvy. *Onkologie, Speciál II-07 – Gynekologické malignity*
- 4) Lynch PJ, Moyal-Barrocco M, Bogliatto F, Micheletti L, Scurry J.; 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. *Journal of Reproductive Medicine*. 2007;52(1):3-9.
- 5) LYNCH, Peter J., MICHELETTI, Leonardo, BOGLIATTO, Fabrizio; Vulvar lichen sclerosus: clinical aspects and guidelines to management. *CME Journal of Gynecologic Oncology* 2005; 10:179 – 187
- 6) CARLI, Paolo, MANNONE, Francesca, De MAGNIS, Angelina, TADDEI, Gianluigi, CATTANEO, Antonio; Pathogenesis of lichen sclerosus: an update. *CME Journal of Gynecologic Oncology* 2005;10:173 – 178
- 7) POWELL, J., WOJNAROWSKA F., WINSEY, S. MARREN, P., WELSH, K.; Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol* 2000; 142:481 – 484
- 8) GOLDSTEIN, Andrew T., BURROWS, Lara J.; Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosus.

American Journal of Obstetrics & Gynecology 2007, February: 126 – 127

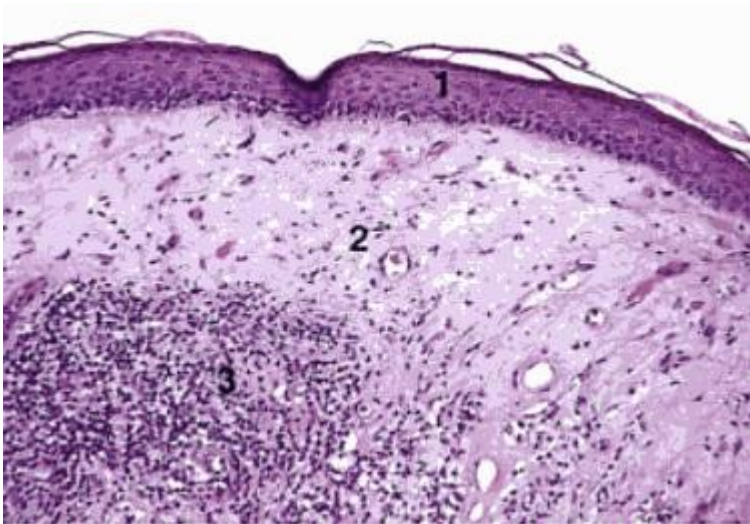
- 9) SCURRY, James, EDWARDS, Libby; Squamous cellhyperplasia of the vulva. *CME Journal of Gynecologic Oncology 2005; 10:147 – 156*
- 10) NASCIMENTO, A. F., GRANTER, S. R., CVIKO, A., YUAN, L. HECHT, J.L., CRUM, C. P.; Vulvar acanthosis with altered differentiation. A precursor to verrucous carcinoma? *Am J Surg Pathol 2004; 28:638 – 643*
- 11) MaCLEAN, Allan B., JONES, Ronald W., SCURRY, James, NEILL, Sallie; Vulvar Cancer and the Need for Awareness of Precursor Lesions. *Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 13, Number 2, 2009, 115 – 117*
- 12) HAVRÁNKOVÁ, Alena, MUDr.; Vulvární intraepiteliální neoplázie. *Praktická gynekologie 6/04; dostupné na www.praktickagynekologie.cz*
- 13) MIKYŠKOVÁ, I., DVOŘÁK, V., MICHAL, M.; Lidské papilomaviry jako příčina vzniku gynekologických onemocnění. *Praktická gynekologie 4/03, dostupné z www.praktickagynekologie.cz*
- 14) SCHORGE, John O., SCHAFFER, Joseph I., HALVORSON, Lisa M., a kolektiv; Williams Gynecology, kapitola 29 Preinvasive lesions of the lower genital tract. *ISBN 978-0-07-147257-9*
- 15) SINGER, Albert, MONAGHAN, John M. QUEK, Swee Chong, DEERY, Alastair R. S.; Lower genital tract precancer: colposcopy, pathology, and treatment. *Vydání: 2, ilustrované vydání, Vydavatel: Wiley-Blackwell, 2000 ISBN 0632047690, 9780632047697*

- 16) HAVRÁNKOVÁ, A. MUDr., BUDKA, Š., MUDr.; Problematika diagnostiky a léčby zhoubných nádorů vulvy. *Praktická Gynekologie* 2005; 9 (3), dostupné z www.praktickagynekologie.cz
- 17) ROKYTA, Z., BOUDA jr., J.; Význam malých odběrů tkáně v diagnostice cervikálních lézí. *Praktická Gynekologie* 4/04, dostupné z www.praktickagynekologie.cz
- 18) Národní referenční laboratoř pro papillomaviry; www.papillomavirus.cz
- 19) CITTERBART, Karel, et al.; *Gynekologie, Galén 2001, 219 – 220; ISBN 80-7262-094-0*
- 20) CUSHING ,H.: The surgical aspects of major neuralgia of the trigeminal nerve. *JAMA* 44: 1002, 1995.
- 21) HAEFTER, Hope K., et al.; The Vulvodynia Guideline. *Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 9, Number 1, 2005, 40 – 51*
- 22) ACOG Committee Opinion; Vulvodynia. *Obstetrics & Gynecology, Vol. 108, No. 4, October 2006, 1049 – 1052*

Obrazová příloha

Obr. 1

Robbins Basic Pathology 7E © 2009 Elsevier, na www.studentconsult.com



1 – hyperkeratóza, 2 - skleróza dermis, 3 - zánětlivý infiltrát

Obr. 2

CME Journal of Gynecologic Oncology 2005; 10:181



Obr. 3

CME Journal of Gynecologic Oncology 2005; 10:181

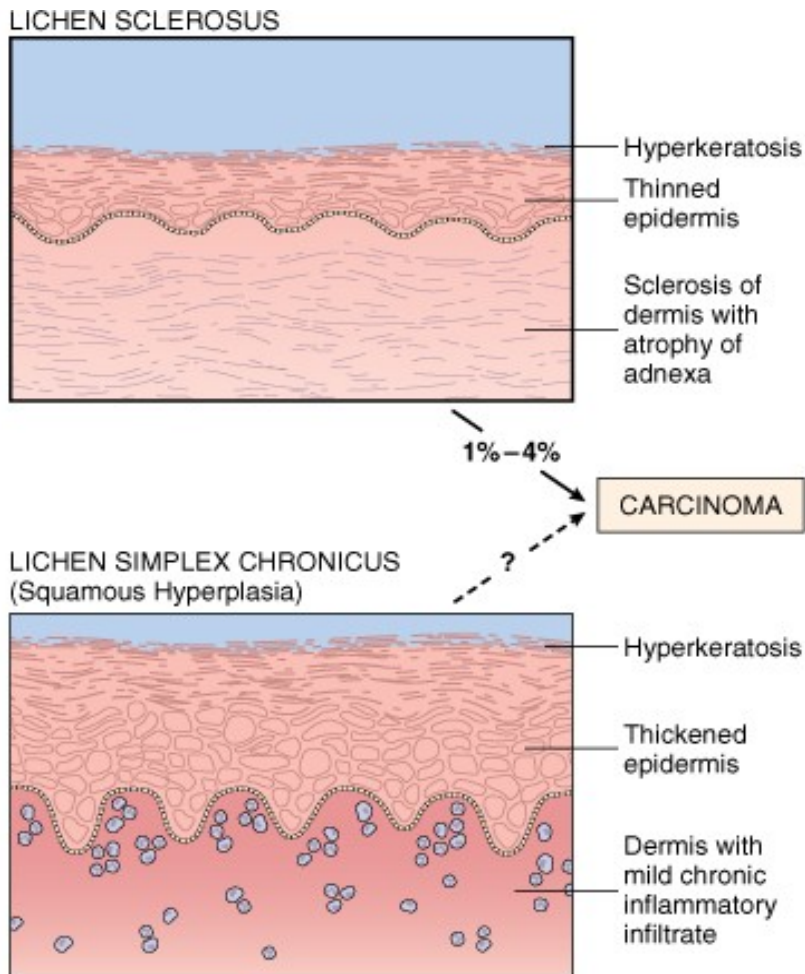


Obr. 4

CME Journal of Gynecologic Oncology 2005; 10:181



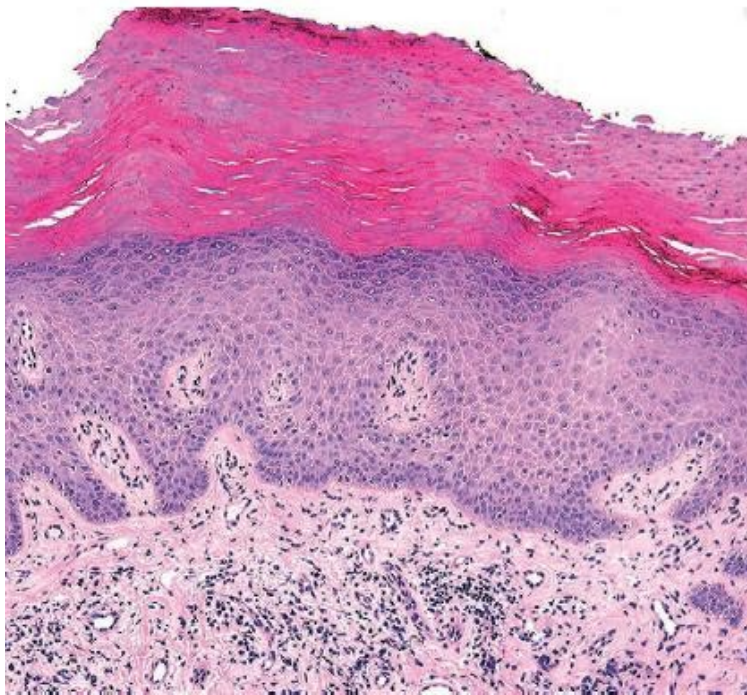
Obr. 5



© Elsevier Ltd. Kumar et al: Basic Pathology 7E www.studentconsult.com

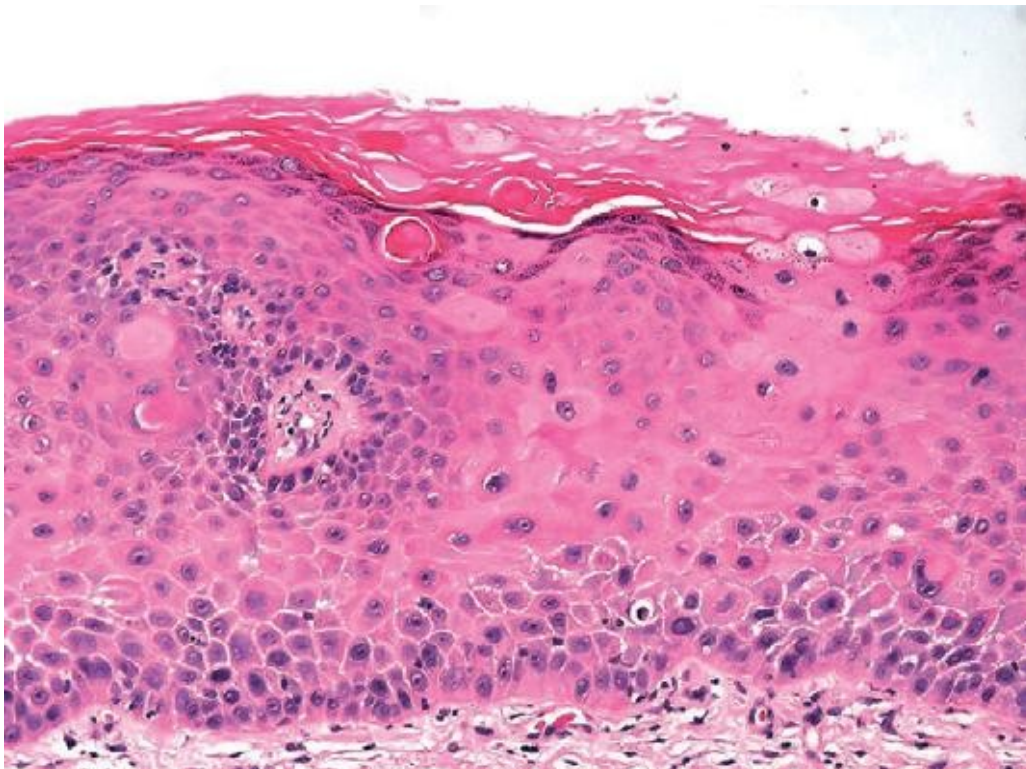
Obr. 6

CME Journal of Gynecologic Oncology 2005; 10:151



Obr. 7

CME Journal of Gynecologic Oncology 2005; 10:153



Obr. 8, Obr. 9

Nativní vulvoskopie a vulvoskopie po aplikaci 5% kys. octové
(1 – zbělání, 2 – léze nereagující)

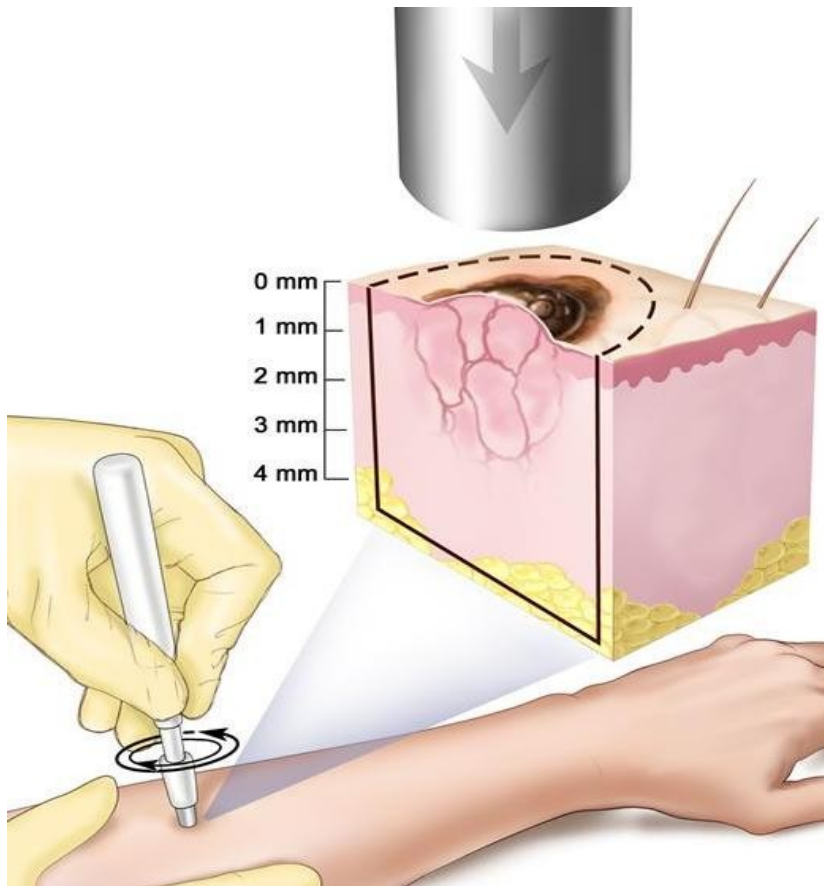
Lower genital tract precancer: colposcopy, pathology, and
treatment. *Vydání: 2, ilustrované vydání, Vydavatel: Wiley-
Blackwell, 2000, strana 242, 243*

ISBN 0632047690



Obr. 10

National Cancer Institute, www.cancer.gov, Dictionary of Cancer Terms



Obr. 11



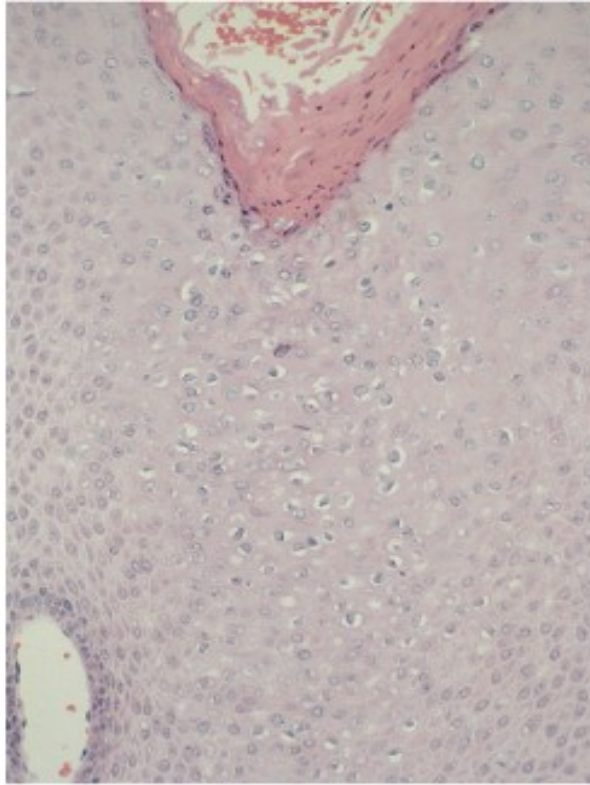
Source: Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG: *Williams Gynecology*: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Obr. 12

Lower genital tract precancer: colposcopy, pathology, and treatment. *Wiley-Blackwell, 2000;ISBN 0632047690*



Obr. 13



© Elsevier Ltd. Kumar et al: Basic Pathology 7E www.studentconsult.com