



## INFEKTIONEN

# Warzen

## TEIL 1: EPIDEMIOLOGIE, KLINIK UND DIAGNOSTIK

**Warzen, die häufigste Viruserkrankung der Haut, werden durch humane Papillomaviren verursacht und verschwinden oft spontan. Gewisse Warzen, zum Beispiel genitale Warzen, sind hingegen Vorläufer von Tumoren, die fatal enden können. Dieser Teil geht auf Epidemiologie, Klinik und Diagnostik ein, Teil 2 wird die Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten beleuchten und deren Effizienz aufgrund evidenzbasierter Daten diskutieren.**

**W**arzen werden durch humane Papillomaviren (HPV) verursacht. Derzeit sind 100 HPV-Typen bekannt, deren komplettes Genom sequenziert ist. Bei den HPV handelt es sich um zirkuläre, doppelsträngige DNA-Viren mit einer Genomgröße von etwa 8000 Basenpaaren (bp). Die HPV-Viren dringen über Mikrotraumata in die Haut ein und infizieren ausschliesslich mehrschichtige Plattenepithelien der Haut und Schleimhäute. Die Inkubationszeit dauert mehrere Wochen bis Monate. Danach kommt es zu einer geschwulstähnlichen, aber rückbildungsfähigen Epithelhyperplasie mit Papillomatose des zugehörigen Bindegewebes. Vollständige Replikation, Genexpression und Virusreifung sind nur in differenzierten, nicht mehr teilungsfähigen Keratinozyten möglich. Reife Virionen werden mit den abschilfernden Zellen freigesetzt. Ausserhalb der Wirtszelle bleiben HPV sehr lange stabil und infektiös. Der strikt epitheliale Lebenszyklus der Viren ermöglicht einen

minimalen Kontakt zum Immunsystem, sodass eine humorale Immunantwort gegen HPV nur bei 50 Prozent der Patienten nachweisbar ist. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Etablierung einer chronischen Infektion.

Einige HPV sind an der Entstehung maligner epithelialer Tumoren kausal beteiligt. Das Zervixkarzinom (HPV 16 und 18) spielt dabei die grösste Rolle.

### Ätiologie und Epidemiologie

Jedermann kann Warzen bekommen. Prädispositionsfaktoren sind atopische Diathese, Immundefizienz, Lebensalter, kalte Hände und Füsse sowie Hyperhidrose.

Die Inzidenz in der europäischen und amerikanischen Bevölkerung beträgt 7 bis 10 Prozent für *Verrucae vulgares* (HPV 2, 4, 27 und 57) und 1 bis 2 Prozent für *Condylomata acuminata* (HPV 6 und HPV 11). Die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen ist am meisten betroffen: 22 Prozent der Kinder infizieren sich. Das höchste Risiko tragen die 9- bis 16-Jährigen. Ein zweites Maximum wird zwischen dem 21. und 25. Lebensjahr erreicht. Die Übertragung erfolgt durch direkten Körperkontakt, Kontakt mit kontaminierten Gegenständen oder Autoinokulation (besonders bei kleinen Kindern, die an Warzen kratzen). Bevorzugte Örtlichkeiten für eine Infizierung sind Feuchtbereiche wie Schwimmbad und Sauna sowie Turnhallen und Hotelzimmer.

Die einen Warzen können innerhalb von Wochen auftreten, andere beginnen nach wenigstens 18 Monaten zu wachsen. Wenn sie unbehandelt bleiben und nicht gekratzt wird, ist spontane Regression häufig. Etwa 30 Prozent bilden sich innerhalb von sechs Monaten, 66 innerhalb von zwei und 75 Prozent nach drei Jahren zurück.

Genitoanale Warzen entstehen bei Erwachsenen durch sexuelle Übertragung. Bei Kindern sind auch andere Übertragungswege möglich, wie Schmierinfektionen als Autoinokulation sowie Übertragung von asymptomatischen Virusträgern oder solchen mit gewöhnlichen Warzen. Bei infizierten Schwangeren ist eine Übertragung (transplazentar, perinatal oder postpartal) auf das Neugeborene

Tabelle 1:

## Differenzialdiagnosen von HPV-Erkrankungen nach Lokalisation

(nach Hengge [1])

Lokalisation	Differenzialdiagnosen
Finger (Verrucae vulgares)	Dorsalzyste, Knuckle-Pads, Druckstellen (Kallus), atypische Mykobakteriose, Heberden-Knoten, Dellwarzen, Tuberculosis cutis verrucosa, Ecthyma contagiosum
Handrücken	Aktinische Keratose, Plattenepithelkarzinom, Acrokeratosis verruciformis Hopf, Lichen ruber, Lichen nitidus
Periungual/subungual	Paronychie, Fibrokeratom, Glomustumor
Palmar	Klavus, Kallus, Lues, Lichen ruber planus, Psoriasis vulgaris, Arsenkeratosen, Keratosis punctata palmaris
Plantar	Epitelioma cuniculatum, Klavus, Plattenepithelkarzinom
Periorbital, perioral, Kinn	Fibroma pendulans, Nävuszellnävus, seborrhoische Keratose, Cornum cutaneum, malignes Melanom
Stirn, Wange	Seborrhoische Keratose, Nävuszellnävus
Genital	Folikulitis, Granuloma venerum, Condylomata lata, Papillae coronae glandis
Schleimhäute	White-sponge-Nävus, ektope Talgdrüsen, Cowden-Syndrom, Xanthoma disseminatum

möglich. Wenn bei der Geburt Genitalwarzen vorhanden sind, besteht beim Neugeborenen ein Risiko von 1:400, eine juvenile Larynxpapillomatose zu entwickeln. Personen, die mit rohem Fleisch arbeiten, haben ein besonders hohes Risiko, Metzgerwarzen (HPV 7) zu bekommen. Da HPV nicht in tierischem Gewebe vorgefunden wurde, geht man davon aus, dass Metzgerwarzen durch berufsbezogene Verletzungen und allenfalls auch durch die feuchtkalte Arbeitsumgebung begünstigt werden. Patienten mit Morbus Hodgkin, Aids oder immunsuppressiver Therapie sowie immundefiziente Personen können einen besonders ausgedehnten, schwer zu beherrschenden Warzenbefall erleiden.

### Kategorisierung und Klinik

#### Verrucae vulgares

Der am weitesten verbreitete Typ umfasst 70 Prozent aller Fälle und tritt bevorzugt an Fingern und Handrücken, aber auch an Zehen auf, obwohl er an beliebigen Körperstellen, auch auf der Schleimhaut, vorkommen kann. Abhängig von der Lokalisation präsentieren sich die Warzen als kleine flache Papel bis zu blumenkohlartigen, hautfarbenen bis grau-gelblichen Tumoren mit typischen punktförmigen rötlich bis schwärzlichen Kapillarthrombosen.

*Filiforme Warzen* finden sich häufig periokulär und perioral als gestielte, hautfarbene Tumoren. Das Ende der 2 bis 6 mm langen Warzen ist gelegentlich hyperkeratotisch verdickt.

Besonders problematisch sind *periunguale Warzen*, da sie sich im Nagelbett ausbreiten und dort zu Entzündungen führen. Die Behandlung am Nagelfalz und unter den Nägeln ist erschwert und sehr schmerzhaft. Gewisse Therapien sind ungeeignet, da sie den Nagel schädigen können. *Verrucae plantares* kommen bei 4,5 Prozent der Bevölkerung vor und treten in Arealen mit Bodenkontakt auf. Durch die Kompression beim Gehen wachsen sie endophytisch, sodass sich schmerzhaft «Dornwarzen» bilden können, die von einem reaktiven Kallus umgeben sind und zentrale Warzenhämorrhagien aufweisen. Wenn die Warzen epidermal akkumulieren, spricht man von «Mosaikwarzen».



Verrucae plantares

### Verrucae planae juveniles

Sie sind sehr rezidivfreudig und zeigen sich am häufigsten im Gesicht, am Hals und an den Extremitäten. Obwohl sie ebenfalls stark verbreitet sind, gibt es besonders bei Lokalisationen im Gesicht oft Fehldiagnosen (falscher Verdacht auf Ekzem, Behandlung mit topischen Steroiden und dadurch weitere Ausbreitung). Sie sind je nach Farbton der Haut rot bis braun, präsentieren sich rundlich bis polygonal mit einer flachen, glatten oder rauen Oberfläche von 2 bis 5 mm Durchmesser. Wenn sie pigmentiert sind, werden sie von den Betroffenen oft mit Sonnenflecken (Lentiginos) oder Sommersprossen (Ephelides) verwechselt. Werden sie verletzt, so kann sich das Virus ausbreiten und Ansammlungen von mehreren hundert Warzen hervorrufen.



Verrucae planae juveniles

### Condylomata acuminata

Kondylome treten in Hautfalten und mukosalen Membranen des Genitoanalbereichs auf. Anfangs wachsen sie als kleine, stecknadelkopfgrosse Papeln, die sich im Verlauf als beetartige, hautfarbene bis bräunlich pigmentierte Tumoren ausbreiten können. Sie werden durch die Low-risk-Genotypen HPV 6 und HPV 11 verursacht. DNA der High-risk-Typen HPV 16, HPV 18 und andere werden regelmässig in Karzinomen und Präneoplasien des Genitaltrakts, vor allem zu 100 Prozent im Zervixkarzinom, aber auch im Vulva-, Anal- und Peniskarzinom gefunden. Allerdings ist eine HPV-Infektion allein für die Entstehung eines Zervix- oder Analkarzinoms nicht ausreichend.

In der täglichen Praxis werden Kondylome weniger häufig beobachtet als vulgäre und plane Warzen. Schätzungsweise 1 bis 2 Prozent der sexuell aktiven Bevölkerung zwischen 15 und 49 Jahren ist betroffen. In den USA sind genitale Warzen die häufigste Geschlechtskrankheit. Tabakkonsum und Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöhen das Risiko. Bei Vorhandensein von Kondylomen sollte der Arzt auf weitere Geschlechterkrankungen abklären.

Condylomata acuminata wurden auch auf der Mundschleimhaut beobachtet. Die Übertragungsmechanismen schliessen eine vertikale Transmission, eine Autobeziehungsweise Heteroinokulation und Oralverkehr ein.

Da verschiedene HPV-Typen sowohl vulgäre als auch genitoanale Warzen hervorrufen können, sollte bei infizierten Kindern zuerst an die häufigere harmlose Schmierinfektion gedacht werden. Bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch muss nach weiteren Indizien gesucht und der Befund fotografisch dokumentiert werden. In etwa 30 Prozent der Fälle kommt es bei Kondylomen zur Spontanregression, insbesondere bei Schwangeren.

Ein in der europäischen Bevölkerung wenig verbreiteter Warzentyp ist die *fokale epitheliale Hyperplasie* (Morbus Heck, HPV 18 und 32), eine gutartige Erkrankung der Mundschleimhaut, die am häufigsten bei Kindern unter 18 Jahren, vor allem Mädchen, auftritt, zunehmend aber auch bei Erwachsenen beschrieben wird. Besonders im Bereich der Unterlippe oder Zunge liegen einzelne oder zu Plaques konfluierende, indolente, weiche, hautfarbene Papeln. Die meisten Autoren erachten eine Behandlung nicht als notwendig, da Spontanregressionen häufig sind.

Selten besteht eine autosomal-rezessiv vererbte verminderte Resistenz gegenüber bestimmten HPV-Typen (z.B. HPV 5 und 8), welche eine *Epidermodysplasia verruciformis* (Morbus Lewandowski-Lutz) verursachen. Diese manifestiert sich im Klein- und Schulkindesalter (gelegentlich schon postnatal). Es finden sich isolierte oder konfluierende, meist multipel auftretende gelblich bis bräunliche flache verruköse Papillome, besonders in lichtexponierten Hautarealen. Die ausgedehnten Papillomfelder erinnern an plane Warzen oder eine Pityriasis versicolor. Im Erwachsenenalter zeigt sich in bis zu 50 Prozent der Fälle eine maligne Transformation der Papillome zu Plattenepithelkarzinomen.



Condylomata acuminata

### Diagnose

Diese erfolgt klinisch als Blickdiagnose. Differenzialdiagnostisch von Warzen abzugrenzen sind Hühneraugen (Klavus) oder Druckstellen (Kallus), die der Patient selber behandeln kann, aber auch schwer wiegendere Erkrankungen wie seborrhoische Keratose, Lichen planus, epidermale Nävi, Dellwarzen (*Mollusca contagiosa*) und Plattenepithelkarzinom (siehe auch *Tabelle 1*).



*Verrucae vulgares*

Bei unklarer Klinik ist die Diagnose histologisch zu überprüfen. Dazu stehen Methoden wie DNA-Hybridisierung oder PCR (polymerase chain reaction) zur Verfügung. Die HPV-Untersuchung wird vor allem auch in der gynäkologischen Diagnostik eingesetzt. Sie ist empfohlen bei Patienten mit unklaren zytologischen Befunden, zur Abklärung leichter und mittelgradiger dysplastischer zervikaler Läsionen sowie zur Kontrolle nach Konisation. Subklinische genitoanale Läsionen können mittels Essigsäuretest erkennbar gemacht werden (charakteristische Weissfärbung). Verrucae vulgares auf der Mundschleimhaut können klinisch häufig nicht von Plattenepithelpapillomen und Kondylomen unterschieden werden. Bei der oralen Mukosa liefert der Essigsäuretest keine Information für die Diagnose von HPV. Da epitheliale Veränderungen der oralen Mukosa wie alle anderen mukosalen Lokalisationen ein

erhöhtes Risiko für maligne Transformationen haben, ist gegebenenfalls eine Biopsie zum Ausschluss von Leukoplakien angebracht, die in Plattenepithelkarzinome übergehen können.

Hilfreich zur Diagnosestellung bei Epidermodysplasia verruciformis ist eine Virusdifferenzierung mittels PCR. ●

## Regula Patscheider

**Interessenkonflikte:** keine

Abbildungen: Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Josef Smolle, Universitätsklinik für Dermatologie, Graz

### Literatur:

1. Hengge U.R.: Papillomviruskrankungen. *Der Hautarzt* 2004; 55 (9): 841–854.
2. Eyermann R.: Warzen durch Infektionen mit humanen Papillomaviren, *Pädiatrie* 2005; 3: 16–18, Rosenfluh Publikationen.
3. Pray S.W., Pray J.J.: Treatment of Warts, *US Pharmacist* 2005; 30 (4).
4. Bacelieri R., Johnson S.: Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy, *Am Fam Physician*. 2005; 72 (4): 647–52.
5. Kahn J., Berstein D.: Human papillomavirus vaccines and adolescents, *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005; 17 (5): 476–482.
6. Harper M. et al.: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2004; 364 (9447): 1757–1765.