



## Subklinisk HPV-infektion som årsag til smerter i vulva

### Forfattere

Edith Ingerslev Svare

### Korrespondance

Susanne Christau

sus.christau@dadlnet.dk

### Status

Første udkast:	August 04
Diskuteret på Hindsgavl mødet:	september 04
Korrigeret udkast:	juni 05
Endelig guideline:	
Guidelines skal revideres senest:	

### Indholdsfortegnelse

Indledning	side 2
Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
	side 2
Litteratursøgningsmetode	
Referencer	side 5
Appendiks	side 6

## Indledning

### Baggrund

Subklinisk HPV-infektion er blevet foreslået som årsag til smertetilstande i vulva. Papillomatose er også af nogle forfattere anset for at være udtryk for HPV-infektion og at være årsag til smerter. Det er vigtigt at afklare disse forhold, fordi netop behandlingen af subklinisk HPV (og ikke infektionen i sig selv) er foreslået som udløsende årsag til vestibulodyni.

### Definitioner

HPV-infektioner opdeles i kliniske (dvs. umiddelbart synlige) som kondylomer, subkliniske (som kun kan ses ved hjælp af mikroskop/kolposkop) og latente (som kun kan påvises ved hjælp af metoder til påvisning af virus DNA). Definitionen af den subkliniske infektion er problematisk, idet de syrehvide forandringer, der anset for at skyldes HPV, har både en lav sensitivitet og specificitet for HPV DNA (Jonsson M) og andre virustyper end HPV er fundet ved koilocytose (Voog et al., 1996).

Syrehvide forandringer (SHF):

Ikke alle forfattere beskriver detaljeret, hvad de mener med syrehvide forandringer (SHF). Nogle anvender Pixley's definition: 5 minutter efter applikation af 5% eddikesyre ses i kolposkopet syrehvide, runde eleverede pletter, hyppigst bag introitus eller bagerste del af lab. minores. (Frega A 2001).

Papillomatosis= meget udtalte små fligede papiller omkring introitus og i vagina. Anses oftest for et fysiologisk fænomen hos unge kvinder, men i nogle arbejder anført som udtryk for infektion.

### Afgrænsning af emnet

Den synlige HPV-infektion=kondylomer behandles ikke her.

## Resumé af kliniske rekommandationer

- |   |          |
|---|----------|
| 1. Syrehvide forandringer hos kvinder (med eller uden symptomer fra vulva) skal ikke behandles. Det samme gælder for HPV-infektion, der kun påvises vha. DNA-analyse. | <b>C</b> |
| 2. Papillomatose i vestibulum/vagina skal ikke behandles.   | <b>C</b> |

## Litteratursøgningsmetode

Via Pubmed med søgeordene:

HPV or human papillomavirus and vestibulitis or vulvodynia papillomatosis

Subclinical HPV or human papillomavirus

acetowhitening or acetowhite and vulva

acetowhitening or acitowhite and HPV/human papillomavirus

Desuden søgt på relevante forfattere f.eks.E. Rylander

**Problemstilling**

Genital HPV-infektion er formentlig den hyppigste seksuelt overførte infektion, og forekomsten er især høj blandt unge. Alene af den grund vil HPV-infektion (subklinisk og/eller latent) ofte være tilstede samtidig med Vulvodyni/Vestibulodini uden at der af den grund er tale om en kausal sammenhæng.

Der findes ikke nogen behandling, der specifikt eliminerer selve HPV. De etablerede behandlinger af klinisk HPV=kondylomer er rettet mod enten en direkte destruktion af vorterne eller via en immunmodulerende behandling (Interferon/Imiquimod). Disse behandlinger er ikke påvist at kunne anvendes til behandling af subklinisk HPV og er ikke godkendt til dette. Tværtimod er der rejst mistanke om, at disse lokale behandlinger i sig selv kan forårsage kroniske smerter i vulva.

**Resumé af evidens. OBS: I gennemgangen af litteraturen er anvendt de termer for smerter i vulva, der er brugt i de pågældende artikler.****1. Resume af evidens for HPV DNA som årsag til smerter i vulva:**

Studierne er små og der findes ingen randomiserede eller kontrollerede undersøgelser.

Turner et al. (1988) undersøgte 7 kvinder med Vestibulitis og fandt alle positive for HPV DNA med Southern Blot Hybridisering. Tilsvarende fandt Umpierre et al. (1991) med den mere avancerede PCR teknik at 11/13 kvinder med Vestibulitis havde HPV DNA og af disse responderede de fem på interferonbehandling. Bornstein et al. konkluderede i en undersøgelse (1996) af 86 kvinder med Vestibulitis og 25 kontroller, at HPV DNA påvist ved PCR var årsag til 54% af tilfældene og i artiklen fra 1997 af 24 kvinder med Vestibulodini og 66 med Vulvodyni, at HPV er tættere knyttet til Vulvodyni end til Vestibulitis.

III

**2. Resume af evidens imod HPV DNA som årsag til smerter i vulva:**

De undersøgelser der IKKE har fundet nogen sikker sammenhæng mellem HPV DNA og smerter i vulva er flere, større og nyere. Men ingen af disse undersøgelser er randomiserede eller kontrollerede undersøgelser.

Wilkinson et al. (1993) fandt kun HPV DNA i biopsier fra 3 ud af 31 kvinder med Vestibulitis (testet med PCR-metoden for typerne 6,11, 16 and 18).

Bergeron et al. (1994) undersøgte biopsier fra 11 kvinder med Vestibulitis og 11 kvinder med kondylomer for HPV med PCR. En af kvinderne med Vestibulitis og alle med kondylomer havde HPV.

III

Prayson et al. (1995) undersøgte væv fra kvinder opereret for Vestibulitis og fandt ingen morfologiske forandringer tydende på HPV infektion som f.eks. koilocytose eller dysplasi. ISH for HPV 6,11,16,18,31 og 35 var negativ i alle prøverne.

Marks et al. (1995) fandt ingen klinisk forskel på Vulvodyni hos kvinder med HPV DNA (PCR) og Vulvodyni hos kvinder uden HPV DNA.

Morin et al. (2000) undersøgte 135 kvinder med Vestibulitis og 322 kontroller for HPV DNA med PCR og fandt ikke nogen signifikant association mellem HPV DNA og smerter. HPV DNA tenderede dog til at være hyppigere hos kvinder med svære, men kortvarige symptomer (symptomerne havde varet < 6 mdr,

og derfor egentlig udenfor definitionen for Vulvodyni); men altså ikke statistisk signifikant.

I en undersøgelse af 69 kvinder med Vestibulitis og 65 alders-matchedede kvinder fandt Smith et al. (2002) ikke nogen sammenhæng med HPV-infektion.

Dennerstein et al. (1994) undersøgte 71 kvinder med kløe, smerter og ekstern dyspareuni hvor HPV infektion var diagnosticeret enten ud fra kliniske billede og/eller kolposkopi og/eller histologi. I alle tilfældene fandt man andre årsager end HPV til symptomerne og de 13 cases, der kunne HPV-testes var alle negative. Forfatterne konkluderer at udtrykket HPV vulvitis "er uheldigt fordi det opfordrer til destruktiv behandling og tager fokus væk fra mere sandsynlige årsager til disse symptomer".'

Fischer (1996) undersøgte kvinder med kroniske symptomer fra vulva, en del heraf havde dermatoser og nogle havde HPV. Det konkluderes, at der er forkert at tro, at HPV (defineret som koilocytose i biopsi) i disse tilfælde spiller en kausal rolle og at medicinske og kirurgiske forsøg på at fjerne HPV bør undlades.

### 3. Evidens for/imod at syrehvide områder altid er subklinisk HPV:

For: Cecchini et al. (1991) fandt en positiv prædiktiv værdi på 82% for histologisk HPV i syrehvide forandringer i vulva og Tay et al. (1992) fandt hos 968 kvinder en stigende forekomst af HPV (både histologisk og med PCR) jo mere udtalte de syrehvide forandringer var.

Imod: I modsætning hertil fandt Voog et al. (1996) en højere forekomst af EBV end af HPV i syrehvide forandringer i vulva og i biopsier med koilocytose.

III

### 4. Evidens for/imod at syrehvide områder skal behandles:

For: Larsen J et al. (1993) behandlede 16 kvinder med kronisk Vulvodyni, syrehvide områder i vestibulum og koilocytose i biopsi med intralæsional interferon injektion og symptomerne forsvandt hos 70% og bedredes hos de sidste 30%. Det er bemærkelsesværdigt at koilocytosen var uændret efter behandlingen hos 81% og at de syrehvide områder persisterede hos alle.

Imod: SHF forandringer er meget hyppige, også hos kvinder uden nogle symptomer. Van Beurden et al. (1997) undersøgte således 40 raske kvinder uden symptomer fra vulva og fandt SHF i vestibulum og andre steder i vulva hos henholdsvis 100% og 30%. Der er ikke konsensus om SHF skal behandles. Frega et al. (2001) undersøgte den prognostiske betydning af syrehvide områder i vulva i 382 kvinder over 10 år. Der fandtes spontan ophelelse af de fleste syrehvide områder uanset om der var HPV DNA tilstede eller ej.

III

### 5. Evidens for at behandling af HPV kan forårsage Vulvodyni:

I en spørgeskemaundersøgelse fandt Sjøberg et al. (1997) at kvinder med Vestibulitis signifikant oftere end kontrollerne havde været behandlet på mistanke om HPV-infektion.

Bohm-Starke 2000: lokal behandling for HPV-infektion er mulig trigger mekanisme for Vestibulitis.

III

### 6. Evidens for/imod en sammenhæng mellem papillomatose og HPV:

Origni et al. (1999) undersøgte 16 kvinder der både havde Vestibulitis og Papillomatose og fandt en HPV prævalens der var så lav, at den ikke kunne anses for at være kausal.

III

Strand et al. (1995) fandt normalt udseende mucosa i biopsier fra kvinder med

Subklinisk HPV-infektion som årsag til smerter i vulva	
<p>papillomatose og ikke tegn på HPV infektion hverken i form af koilocytose, atypi eller dysplasi.</p> <p>Van Beurden et al. fandt papillomatose hos 33% af raske kvinder uden symptomer fra vulva og ingen relation til påvisning af HPV DNA.</p>	
<b>Kliniske rekommandationer</b>	
1. Syrehvide forandringer hos kvinder (med eller uden symptomer fra vulva) skal ikke behandles. Det samme gælder for HPV-infektion, der kun kan påvises vha DNA-analyse.	C
2. Papillomatose i vestibulum/vagina skal ikke behandles.	C

## Referencer

Bergeron C, Moyal-Barracco M, Pelisse M, Lewin P. Vulvar vestibulitis. Lack of evidence for a human papillomavirus etiology. J Reprod Med. 1994; 39: 936-8.

Bohm-Starke N, Rylander E. Vulvar vestibulitis is a condition with diffuse etiology. Lakartidningen. 2000; 97:4832-6

Bornstein J, Shapiro S, Rahat M, Goldshmid H, Goldik Z, Abramovici H et.al. Polymerase chain reaction search for viral etiology of vulvar vestibulitis syndrome. AM J Obstet Gynecol 1996;175:139-44

Bornstein J, Zarfati D Goldshmid H, Stolar Z, Lahat N, Abramovici H Vestibulodynia – a subset of vulvar vestibulitis or a novel syndrome? Am J Obstet Gynecol 1997; 177:11439-43.

Cecchini S, Grazzini G, Iossa A et al. Subclinical Vulvar papillomavirus infection. J Reprod Med. 1991, 36:143-6.

Dennerstein GJ, ScurryJP, Garland SM, Brenan JA, Fortune DW, Sfameni SF, O’Keefe RJ, Tabrizi SN. Human papillomavirus vulvitis: a new disease or an unfortunate mistake? Br J Obstet Gynaecol. 1994;101(11):992-8.

Fischer GO. The commonest causes of symptomatic vulvar disease: a dermatologist’s perspectiv. Australas J Dermatol. 1996, 37: 12-8.

Frega A, Stentella P, Anceschi MM, Piazze JJ, Tinari A, Pachi A, Cosmi EV, Marchionni M, Villani C. The prognostic significance of acetowhitening of the vulva and HPV-DNA test. A multicentre study Cancer Lett. 2001; 30;172(2):133-5

Jonsson M, Karlsson R, Evander M, Gustavsson A, Rylander E, Wadell G. Acetowhitening of the cervix and vulva as a predictor of subclinical human papillomavirus infection: sensitivity and specificity in a population-based study. Obstet Gynecol. 1997 Nov;90(5): 744-7.

Larsen J, Perters K, Petersen CS, Damkjaer K, Albrechtsen J, Weisma K. Interferon alpha-2b treatment of symptomatic chronic vulvodynia associated with kolocytosis. Acta Derm Venereol. 1993; 73(5): 385-7.

Marks TA, Shroyer KR, Markham NE, Slocumb JC, Gibbs RS. A clinical, histological, and DNA study of vulvodynia and its association with human papillomavirus. J Soc Gynecol Investig. 1995; 2:57-63

Morin C, Bouchard C, Brisson J, Fortier M, Blanchette C, Meisels A. Human Papillomavirus and Vulva Vestibulitis. Obstet Gynecol 2000;95:683-7

Origini M, Rossi M, Ferrari D, Lillo F, Ferrari AG. Human papillomavirus with co-existing vulvar vestibulitis syndrome and vestibular papillomatosis. *Int J Gynec Obstet* 1999; 64:259-63

Pixley EC. Colposcopic appearance of human papillomavirus of the uterine cervix. In: Syrjänen K, Gissman L, Koss LG, eds: *Papillomavirus and human disease*. New York: Springer Verlag, 1987:268-95.

Prayson RA, Stoler MH, Hart WR. Vulvar vestibulitis. A histopathologic study of 336 cases, including human papillomavirus in situ hybridisation analysis. *Am J Surg Pathol* , 1995; 19:154-60.

Sjöberg I, Nylander Lundqvist EN. Vulvar vestibulitis in the north of Sweden. An epidemiologic case-control study. *J Reprod Med* 1997; 42:166-8

van Beurden M, van der Vange N, de Craen AJ, Tjong-A-Hung SP, ten Kate FJ, ter Schegget J, Lammes FB. Normal findings in vulvar examination and vulvoscopy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(3):320-4.

Smith EM, Ritchie JM, Galask R, Pugh EE, Jia J, Ricks-McGillan J Case-control study of vulvar vestibulitis risk associated with genital infections. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2002;10(4):193-202.

Strand A, Wilander E, Zehbe I, Kraaz W, Rylander E. Vulvar papillomatosis, aceto-white lesions, and normal-looking vulvar mucosa evaluated by microscopy and human papillomavirus analysis. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40:265-70.

Tay SK, Chow VT, Tham KM, Lim-Tan SK, Bernard HU. Patterns and implications of subclinical vulval human papillomavirus infection: the impact of PCR analysis. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 1992 Mar;18(1):65-71

Turner ML Marinoff SC. Association of human papillomavirus with vulvodynia and the vulvar vestibulitis syndrome. *J Reprod Med* 1988; 33:533-7

Umpierre SA, Kaufman RH, Adam E, Woods KV, Adler-Storthz K. Human papillomavirus DNA in tissue biopsy specimens of vulvar vestibulitis patients treated with interferon. *Obstet Gynecol* 1991;78:693-5

Wilkinson E, Guerrero E, Daniel R, Shah K, Stone K, Stone E, Hardxdt NS, Friedrich EG Jr. Vulvar vestibulitis is rarely associated with human papillomavirus types 6,11,16, or 18. *Int J Gynecol Pathol* 1993 ,12:344-9

van Beurden M, van der Vange N, de Craen AJ, Tjong-A-Hung SP, ten Kate FJ, ter Schegget J, Lammes FB. Normal findings in vulvar examination and vulvoscopy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(3):320-4

Voog E. Genital viral infections. Studies on human papillomavirus and Epstein-Barr virus. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1996;198:1-55.

## Appendiks