

## Genital papillomvirusinfektion (GPVI)

### Bakgrund och klinik

Humant papillomvirus (HPV) är ett epidermotropt virus som kan orsaka varierande grader av epidermal hyperplasi och/eller dysplasi. Cirka 200 HPV-typer har påvisats av vilka ett 30-tal har tropism för genitalt epitel. HPV 6 och 11 är de vanligaste benigna "låg risk"-HPV-typerna. Dessa finns i genitala och anala vårtor. HPV 16 och 18 är de mest förekommande onkogen "hög risk"-typerna och finns i lesioner som histopatologiskt uppvisar dysplasi ("intraepitelial neoplasia"). Övriga högrisktyper, som oftast inte ger upphov till synliga vårtor, är HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 och 68. De benigna HPV-typerna kan också ibland ge upphov till lätt dysplasi.

Genital HPV-infektion är i huvudsak en sexuellt överförd sjukdom. Man har även diskuterat möjligheten av andra smittvägar såsom fingrar, handdukar och underkläder; om sådan transmission förekommer är osäkert då viruset är oerhört känsligt för uttorkning. Autoinokulation med fingrar kan ske från kondylom till andra anogenitala ytor. HPV kan överföras vid alla typer av intima kontakter, alltså inte bara vid penetrerande samlag.

Få studier finns som belyser inkubationstiden. Man kan generellt säga att inkubationstiden är lång - i typiska fall av synliga vårtor 2-6 månader, men den kan vara betydligt längre. Synliga kondylom ses hos ca 0,5-1 % av den vuxna befolkningen. Subkliniska lesioner är sannolikt betydligt vanligare. Asymptomatisk infektion (bärarskap av HPV-DNA) förekommer hos 20-30 % av sexuellt aktiva vid 20-30 års ålder, d.v.s. genital HPV-infektion är i denna ålder lika vanlig som genital herpes. De flesta prevalensstudier är dock utförda innan HPV-vaccination infördes, så möjligen ser siffrorna nu annorlunda ut i länder med hög vaccinationstäckning.

Kondylom kan morfologiskt indelas i akuminata ("spetsvårtor"), papulösa och platta. Färgen på vårtorna kan variera beroende på lokalisation och ålder. En ovanligare typ av lesioner orsakade av högrisk-HPV är Bowenoid papulos som oftast drabbar yngre individer. Lesionerna är multipla, vanligen rödbruna och papulösa, men kan även vara platta. De har god prognos trots malignt histologiskt utseende motsvarande avancerad dysplasi.

Benämningen "bowenoid papulos" har egentligen frångåtts (men finns ändå med i ICD 10); dessa lesioner kallas istället för penil intraepitelial neoplasia (PeIN, eller det tidigare använda begreppet PIN) II-III respektive vulva intraepitelial neoplasia (VIN) II-III. En annan klassifikation är LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion, vilket motsvarar främst PeIN/VIN I) och HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion, vilket motsvarar främst PeIN/VIN II, III). Den allra senaste klassifikationen, som nu börjat användas är istället begreppet "odifferentierad PeIN" för HPV-positiva lesioner, och "differentierad PeIN" för HPV-negativa lesioner. Terminologin kan alltså verka förvirrande, men samtliga ovan nämnda benämningar förekommer. Numera finns ett standardiserat vårdförlopp (SVF) för penis cancer, och det sker veckovis nationella konferenser dit fall av höggradig dysplasi kan anmälas. För detaljer, se hemsidan (SSDV.se). Motsvarande SVF för vulvacancer finns.

HPV kräver (liksom HSV) en ingångsport och vårtorna uppkommer ofta på hud/slemhinna utsatt för trauma vid samlag. Rakning av pubisregionen har medfört att kondylom på denna lokal är mycket ofta förekommande hos både män och kvinnor. Andra vanliga lokaler hos mannen är preputiets insida, frenulum och glans. Kondylom kan även sitta på penis skaftet (vanlig lokal hos omskurna män). Hos kvinnan är mediala delen av vulva, i bakre kommissuren, kring klitoris och introitus vanliga lokaler för kondylom. Vårtor kan även finnas i vagina och på portio, vilket är predilektionsställe för cervikal intraepitelial neoplasia (CIN) och cancer (men kräver då infektion med en högrisk-typ). Meatusengagemang är vanligare hos män än kvinnor. Både män och kvinnor kan ha perianala vårtor. Intra-anala kondylom kräver vanligen receptivt analsamlag. Ofta finns också viruset på fler ställen än där vårtor hittas.

## Diagnostik

Kondylom är i första hand en klinisk diagnos. I atypiska fall eller för dysplasidiagnostik kan biopsi tas. Typiska histopatologiska förändringar inkluderar epidermal hyperplasi, akantos, hyper- och parakeratos, koilocytos (virusdegenererade epitelceller med en undantryckt cellkärna) samt eventuellt en varierande grad av intraepitelial neoplas. Mild dysplasi kan även ses vid benigna kondylom. HPV kan inte odlas, men kan påvisas och typas med HPV-DNA-hybridiseringsteknik (numera oftast PCR). Virustypning används ganska sällan i klinisk rutin, förutom i screeningprogrammet för kvinnor.

## Behandling

Tillgänglig behandling åstadkommer framförallt borttagande av synliga vårtor. Latent virus kan finnas kvar och ge upphov till recidiv. Behandlingen får därför ofta upprepas. Tjugo procent av patienterna får problem med täta recidiv och utgör en terapeutisk problemgrupp. Cirka 80 % blir av med kondylomen inom 1 år. Det är individuellt vilken typ av behandling som passar den enskilda patienten, hur olika biverkningar tolereras m.m. I vissa fall kan i samråd med patienten "aktivt avvaktande" vara ett alternativ till behandling. Kombination av flera behandlingsmetoder används ofta. Om vårtorna varit borta i 3-6 månader är recidiv mer ovanliga, även om smittsamhet via latent virus inte helt kan uteslutas. Oftast utvecklas en immunitet för den aktuella HPV-typen. Reaktivering av en gammal infektion kan i enstaka fall ske efter flera år, även om smitta med ny HPV-typ då är mer trolig.

### Indikation för behandling

Behandlingens mål är att avlägsna synliga och/eller symtomgivande (psykosexuellt lidande, sveda, klåda, dyspareuni) lesioner. Dysplastiska lesioner bör generellt behandlas, eller åtminstone följas upp. Då infektionen ofta är långdragen med täta recidiv är information och psykologiskt stöd till patienten av största vikt.

### Kemisk hemma-behandling

#### **Podofyllotoxin** (lösning eller kräm)

Penslas eller appliceras 2 gånger dagligen i 3 dagar. Ev. upprepning av behandlingen efter 4-7 dagar; 1-4 behandlingsomgångar ges. Behandlingen fungerar bäst på "spetsvårtor" på tunt epitel men fungerar dåligt på hudytor med tjockare epitel samt i meatus och perianalt. För att undvika uttalade lokala biverkningar (sår, sveda, ömhet är vanligt) är det väsentligt att noggranna instruktioner ges till patienten. Denna behandling är lämplig för *primär- såväl som specialistvård*.

#### **Imikvimod kräm**

Substansen verkar immunomodulerande genom att åstadkomma induktion av cytokiner viktiga för elimination av HPV. Krämen appliceras 3 gånger per vecka i upp till 16 veckor. Detta preparat hör i första hand hemma *i specialistvården*. Lokala biverkningar kan förekomma (sår, sveda, ömhet, klåda). Även influensaliknande symptom finns beskrivna. Preparatet är något dyrare men ett bra alternativ i selekterade fall; utgör ofta förstahandsbehandling för perianala vårtor. Fallrapporter finns med god effekt för behandling av genitala dysplasier. Imikvimod har av oklar anledning visat bättre effekt hos kvinnor än hos män. Det går bra att ge imikvimod till immunsupprimerade, men försiktighet bör iakttas vid kollagenoser.

### **Kirurgisk behandling**

Kirurgisk behandling kan ske med: **diatermi, CO<sub>2</sub>-laser, kryo eller excision**. Vilken typ av dessa kirurgiska behandlingsmetoder som väljs beror på klinikerns vana och tradition. Samtliga metoder är rent destruktiva.

### **Vid graviditet**

Podofyllotoxin är kontraindicerat vid graviditet (klass 2). Imikvimod bör inte heller användas vid graviditet (klass 2). Vid behandling under graviditet används oftast någon form av kirurgi. Ibland väntar man helt med behandling tills efter förlossningen. Smitta till barnet kan i vissa fall ske via förlossningskanalen. En ovanlig HPV-manifestation hos barn är juvenila larynxpapillom. Vid amning betecknas podofyllotoxin som klass 3, och imikvimod som klass 1.

### **Partner**

Någon obligatorisk undersökning av partner behöver inte göras. Partner kan söka vid ev. utslag/besvär. Vad gäller relationer där en eller båda har kondylom, vet man att kondomanvändning inte påverkar behandlingsresultatet. Sannolikheten att man smittar varandra igen är minimal, och smittan är alltså inte av ping-pong-typ.

### **Vaccin**

Numera finns endast ett vaccin registrerat i Sverige: Gardasil 9<sup>R</sup> (nonavalent) (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Vaccinerna är i första hand profylaktiska och bör helst ges före sexualdebut. I många fall kan vaccinering löna sig även för redan sexuellt aktiva. Vaccinerna bygger på syntetiskt framställda virusliknande partiklar och har visat sig mycket effektiva. I praktiken har man med dessa uppnått full skyddseffekt mot genital HPV-infektion orsakad av de virustyper man vaccinerats mot. Allmän vaccinering av unga kvinnor sker i Sverige i årskurs 5 från 2012, och sedan hösten 2020 är även unga män inkluderade i skolvaccinationsprogrammet. Anledningen till att man dröjt med att inkludera män, är att män drar nytta av att kvinnor vaccineras genom så kallad flockimmunitet. Problemet är att män som har sex med män inte drar nytta av sådan flockimmunitet, och denna grupp är drabbad av HPV-associerad analcancer som skulle kunna förebyggas via vaccinering. Studier kring terapeutiska vacciner pågår.

### **Kondylom hos barn**

Diskussion om smittsamhet har väckts framför allt i fall där anogenitala vårtor uppstått hos barn. Smitta via förlossningskanalen (vertikal smitta) kan förekomma. En annan konsekvens av smitta via förlossningskanalen är juvenila larynxpapillom, vilka orsakas av HPV 11.

Frågan om sexuellt övergrepp skall alltid beaktas. Möjligheten av överföring från mamman finns och är vanligen orsaken till kondylom hos barn; sannolikheten för vertikal smitta minskar gradvis hos barn äldre än 4 år, men kan inte helt uteslutas heller hos äldre barn. Det finns mycket få kriterier att gå efter vid sådan utredning (specialistfall, helst i samråd med andra specialister). Hos många barn, och framför allt yngre, torde enbart förekomst av kondylom i de flesta fall inte indikera sexuellt övergrepp. Hos barn hittas ofta kutana HPV-typer i kondylom, vilket inte heller utesluter sexuella övergrepp med fingrar. Förutom sexuell smitta är möjliga smittvägar autoinokulation från handvårta eller inokulation av virus från annan familjemedlems vårta. Indirekt smitta via föremål som handdukar kan inte uteslutas, men är ovanligt. Hos barn med kondylom bör man vara frikostig med provtagning för annan STI. Ett positivt prov för gonorré och/eller klamydia stärker övergreppsmisstanken.

Utredning Socialanamnes: Syskon, föräldrar, andra familjemedlemmar, BVC-kontakter mm. Status: Hela hudkostymen inkl. genitalia inspekteras noggrant (ev. traumatiska skador, blåmärken eller ärr

noteras). Provtagning: HPV-test rekommenderas i allmänhet inte (fynd av kutan HPV-typ utesluter inte sexuellt övergrepp då fingersex är vanligaste formen av sexuellt övergrepp). Undersökning av föräldrarna är ibland av värde, och uppskattas ofta. Test för att utesluta annan STI rekommenderas, med provtagning för klamydia och gonorré från svalg, urin och rektum. Provtagningen bör göras försiktigt och efter information och i samråd med patient och förälder. Om något i anamnes eller status, förutom vårtan, inger misstanke på sexuellt övergrepp skall orosanmälan göras till sociala myndigheter. Det kan, som nämnts ovan, ibland vara av värde att se patienten i ett multidisciplinärt team med barnläkare.

Behandling: Exspektans skall alltid övervägas då förändringarna kan gå i regress spontant. Om patienten har påtagliga besvär rekommenderas skrapning och bränning, vanligen i narkos (remiss till barnkirurg). Användning av lokalbehandling kan vara ett bra alternativ, och i litteraturen finns beskrivet användning av podofyllotoxin och imikvimod på barn.

**SSDV/ Sektionen för venereologi och genital dermatologi/ Arne Wikström 2022**