

# Venerologiske sår



20-01-2018

Venerologiske sår Munkelbjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen

# Agenda, venerologisk sår

- Herpes genitalis
- Syfilis
- Lymfgranuloma venereum (LGV)
- Ulcus molle
- Differentialdiagnoser

O'Farrell N et al. Genital ulcer disease: accuracy of clinical diagnosis and strategies to improve control in Durban, South Africa. Genitourin Med. 1994;70(1):7-11

### **100 mænd: Clinical accuracy of a clinical diagnosis**

- LGV 66%
- Donovanosis 63%
- Ulcus molle 42%
- Herpes genitalis 39%
- **Primær syfilis 32%**

### **100 kvinder: Clinical accuracy of a clinical diagnosis**

- LGV 40%
- Donovanosis 83%
- Ulcus molle 57%
- Herpes genitalis 60%
- **Primær syfilis 58%**

Herpes simplex virus (HSV) type 1, udgør ca. 40% af herpes genitalis



Herpes simplex virus type 2:

1. Kun omkring 30% har genkendelige kliniske tegn ved erhvervelsen af infektionen
2. 25% med symptomer på primærinfektion har antistoffer tydende på at de er inficerede tidligere en aktuelle
3. Hyppigere recidiver end ved infektion med HSV type 1



## Atypiske herpes læsioner

- Fissurer
- Furunkler
- Pletvist erytem
- Lineære ulcerationer

20-01-2018

Venerologiske sår Munkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen

## Komplikationer

- Viral meningit
- Urinretention
- Postherpetiske smerter

20-01-2018

Venerologiske sår Munkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen



## Herpes genitalis og immunosuppression f.eks HIV

- Op til 60-70% af HIV positive patienter i USA og 80-95% i Afrika er seropositive for HSV 2
- Immunsupprimerede patienter har flere recidiver og kan udvikle dybe ulcerative genitale og hypertrofiske læsioner
- Prospektive studier har fundet aclovir resistente stammer hos 5-7% af hiv positive





## Herpes genitalis: Diagnostik

- Klinisk diagnose
- Podning fra vesikler eller erosioner mhp påvisning af HSV PCR
- Serodiagnostik kun ved afgørelse om primærinfektion hos gravid eller hos diskordant par, hvor partner er angst for smitte

# Herpes genitalis: Behandling

## Anfalds (episodisk) behandling

- Acyclovir 200 mg x 5 daglig alt. 400 mg x 3 i 5(recidiv)-10(primær) dage p.o
- Valacyclovir 500 mg x 2 daglig i 5 dage (recidiv), 1g x 2 i 10 dage (primær inf.) p.o
- Famvir 250 mg x 3 i 5-10 dage (125 mg x 2 daglig i 5 dage recidiv)

## Profylaktisk behandling

- Afhænger af udbrudsfrekvensen;  $\geq 6$  udbrud årligt:
- Acyclovir 400 mg x 2 daglig p.o
- Valacyclovir 500 mg x 1 daglig p.o

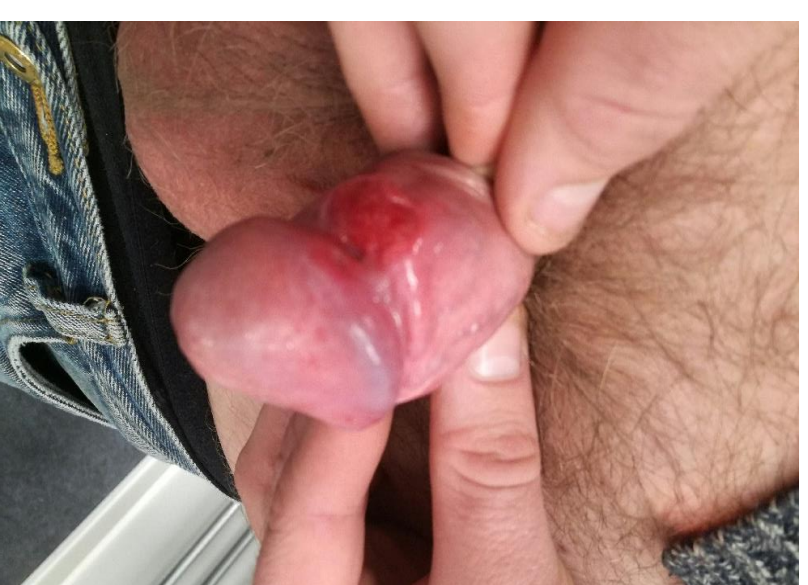
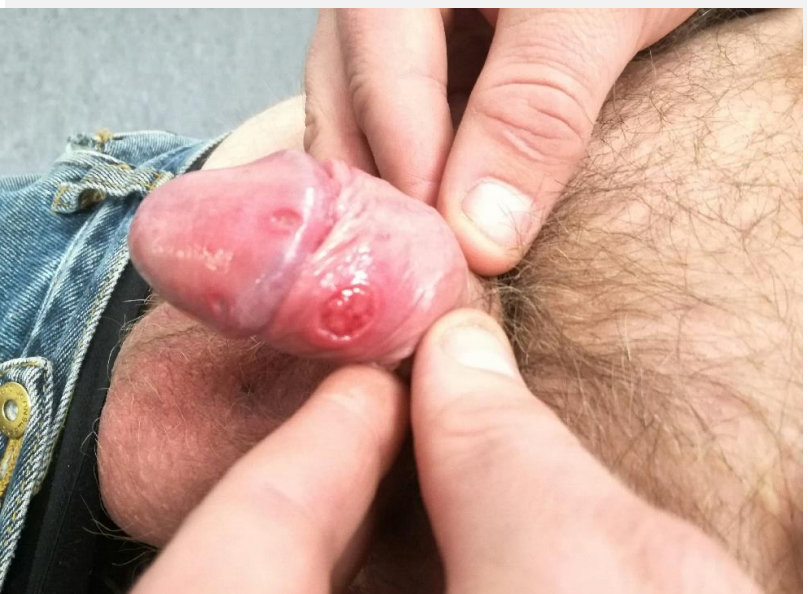
- Aciclovirresistent herpes simplex virus = valaciclovir resistens.
- Hypertrofisk herpes genitalis
- Foscarnet i.v.
- Imiquimod creme 5% x 3 daglig
- Cidofovir creme 1% x 1 daglig

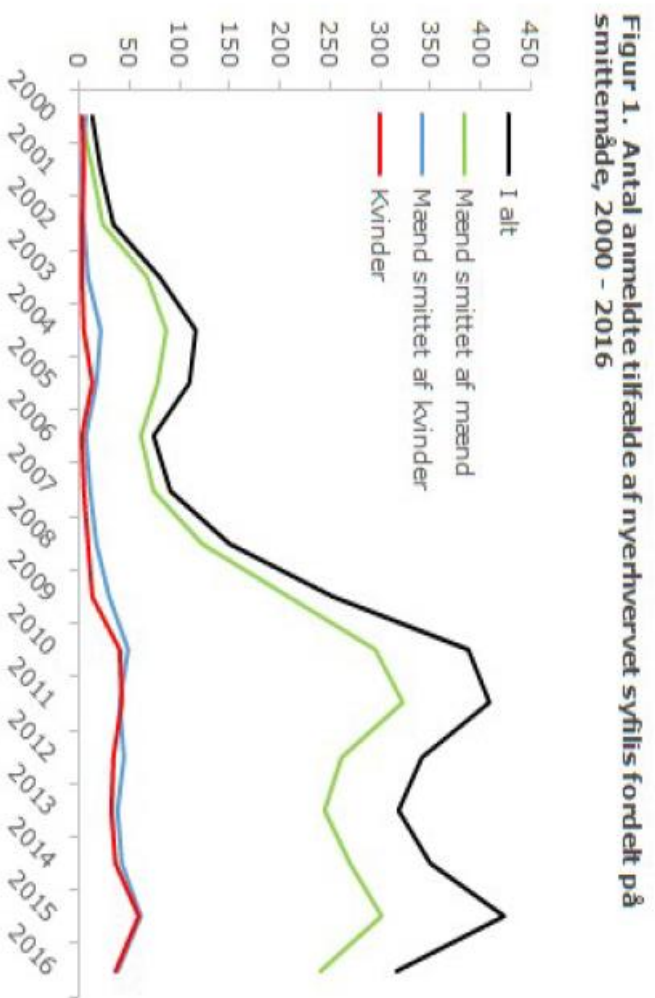
# Syfilis

20-01-2018

Venerologiske sår Munkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen

- Heteroseksuel mand med 2 uger varende smertefulde genitale sår
- Henvist til privat praktiserende dermatolog
- Us med PCR for *H. ducreyi*, og HSV der var negative
- Positiv syfilisserologi
- Smittet i DK





**Figur 1. Antal anmeldte tilfælde af nyertvervet syfilis fordelt på smittemåde, 2000 - 2016**

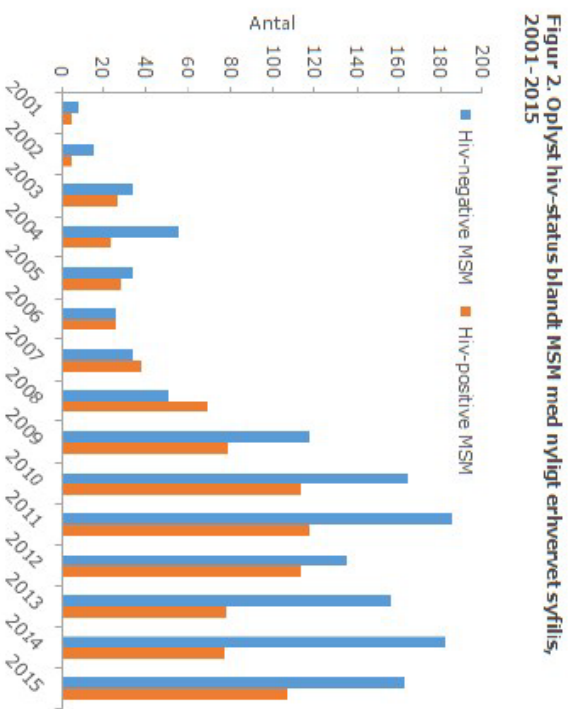
- S. Cowan, M. Wessman, J. Kähler, S. Hoffmann. Syfilis 2016, Epinyt Uge 21-22 2017

20-01-2018

Venerologiske sår Munkkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen



- Et dansk studie af danske mænd med syfilis i perioden 2000-2010 viste en 5-års risiko for hiv infektion på 10%  
ref. Salado-Rasmussen K et al, 2013





20-01-2018

Venerologiske sår Munkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen

## Diagnostik: Primær syfilis

- Mørkefeltmikroskopi fra chancker
- Treponema pallidum PCR
- Evt. stansebiopsi fra chancker eller udslæt
- Serologi

## Treponema pallidum PCR

- Højere sensitivitet end mørkefeltmikroskopi (95% vs. 73-78%)
- Væsentlig højere specificitet end mørkefeltmikropi, da der ikke er krydsreaktion med andre spirokæter ( kan derfor anvendes på rektale og orale chankre )
- Der kan samtidig bestilles us. for *Chlamydia trachomatis* med LGV typning samt for *Hæmophilus ducreyi* ( ulcus molle )
- Rekvissionsnr : 677 ( SSI blanket ”bakterier” )
- Prøvetagningskit : floched swab + UTM (universal transport medium)
- PRIS : 500 kr

## Serologi primær stadiet

<a href="http://www.ssi.dk">www.ssi.dk</a> (modificeret)						FTA-ABS	
Syfilisstadium	WR	RPR	AF-M	AF-G	IgG	IgM	
Inkubation	0	0	0	0	0	0	
Primær 1. halvdel	0	0	0-3	0	0	0-1+	
Primær 2. halvdel	0-10	0-8	2-8	0-8	0-3+	1+ - 2+	
Sekundær og tidlig latent	8-15	4-256	8-0	6-16	3+ - 4+	2+ - 0	
Sen latent	9-1	16-2	0	9-3	3+ - 4+	0	
Sen neurosyfils	≥15	≥256	0	≥16	3+ - 4+	0	
Behandlet primær	Negativ efter 1 - 3 mdr.			Kan blive neg.			
Behandlet sekundær + tidlig latent	Negativ efter 3 - 6 mdr. (HIV positive op til 12 mdr.)			Forbliver ofte positive i >10 år			
Behandlet tertiær	Negativ efter nogle år			Forbliver ofte positive i > 10 år			
Insufficent behandlet	Kan blive negativ men kommer igen						
Reinfektioner	IgM reaktivitet forekommer sædvanligvis ikke, men ses ved 2. infektion, hvis 1. infektion er blevet behandlet meget tidligt						

20-01-2018

Venerologiske sår Munkkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen

## Syfilis; behandling ( CDC STD guidelines 2015, IUSTI 2014 )

### • Ved primær, sekundær og tidlig latent syfilis :

- Benzathinpenicillin (Tardocillin) 2.4 MIE i.m som engangsdosis
- Ved penicillinallergi : tablet Doxycyclin 100 mg x 2 daglig i 14 dage

### • Ved sen latent syfilis :

- Benzathinpenicillin (Tardocillin) 2.4 MIE i.m i alt x 3 med 1 uges interval
- Ved penicillinallergi : tablet Doxycyclin 100 mg x 2 daglig i 28 dage



# Lymfogranuloma venereum (LGV)

20-01-2018

Venerologiske sår Munkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen

LGV case: 52-årig hiv positiv MSM med 5 dage varende sår på præputium

- Mørkefeltmikroskopi negativ
- **TP PCR negativ**
- Syfilisserologi forenelig med tidligere men ikke aktuel syfilisinfektion (syfiliis 2010)
- **TP PCR gentages efter en uge: negativ**
- Såret chankersuspekt og med unilateral inguinal glandelsvulst
- PCR us for LGV positiv



20-01-2018

Venerologiske sår Munkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen

## Patofysiologi: LGV vs. urogenital klamydia

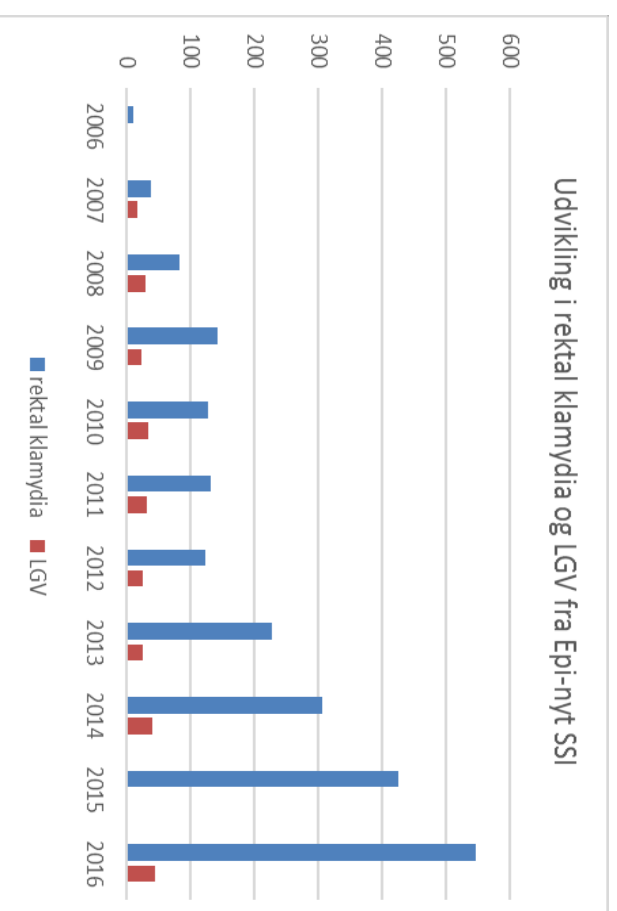
### Lymfogranuloma venerum

- C.trachomatis L1,L2 og L3
- Bindevæv og lymfoidt væv "invasiv"
- Svær inflammation
- Sædvanligvis symptomgivende

### Urogenital klamydia

- C.trachomatis D-K serovar
- Slimhinder
- Mild inflammation
- Sædvanligvis asymptomatisk

## Udvikling LGV i DK 2006-2016, fra bl.a. Epi-nyt og data ark fra SSI



## Lymfogranuloma venereum: Epidemiologi

- Endemisk i tropere og subtropere ( Sydstasien, Øst – og Vestafrika, Indien, Sydamerika samt Caribien )
- Udgør i nogle af ovennævnte områder ml. 2-10% af alle genitale sår, f.eks i Brasilien blandt en gruppe prostituerede ca. 11%

## Epidemiologi: Inguinal LGV versus anorektal LGV

de Vrieze NH et al. Sex Transm Infect 2013

- I en periode på 7.5 år mellem januar 2005 og juni 2012 påvistes **411 ano-rektal LGV infektioner blandt MSM** i STD klinikken i Amsterdam
- I samme periode påvistes kun **10 inguinale LGV tilfælde** ( fra genitale sår ) hos MSM
- Dette ”misforhold” mellem lokalisatorerne har længe været uforklaret
- En teori: Positiv rektal klamydia analyse, analyseres rutinemæssigt for LGV , mens urethral klamydia ikke bliver undersøgt herfor



# Lymfogr anuloma venerereum. Symptomer/Stadier

Uden behandling kan gennemløbes 3 stadier

- 1. Primær stadiet:** Lille forbigående, udm papel eller pustel, der kan erodere til et lille herpetiformt uømt sår, på penis eller vulva, evt. i rektum og hos kvinder evt. på cervix og evt i munden efter oralsex  
Evt. urethrit eller cervicit
- 2. Sekundærstadiet :**
  - Det inguinale syndrom,** hyppigst hos heteroseksuelle mænd
  - Det pharyngeale syndrom**
  - Det ano-rektale syndrom**Systemiske symptomer som almen sygdomsfølelse, feber og muskel/ledsmerter
- 3. Tertiærstadiet :** anogenitale sår og fisteldannelse, rektovaginale fistler, rektumstriktur og genital elephantiasis



- Grooves tegn, menes at være patognomonisk for LGV, ses hos 10-20%

Somesh Gupta et al. International Journal of STD & AIDS 2006; 17: 157–166



20-01-2018

Venerologiske sår Munkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen

Somesh Gupta et al. International Journal of STD & AIDS 2006; 17:  
157–166



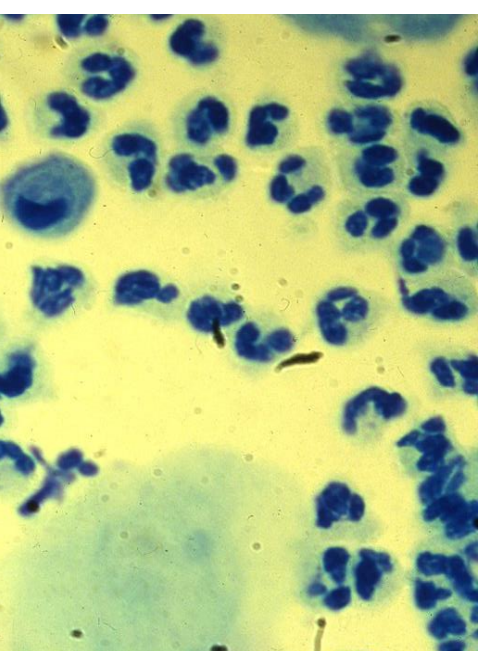
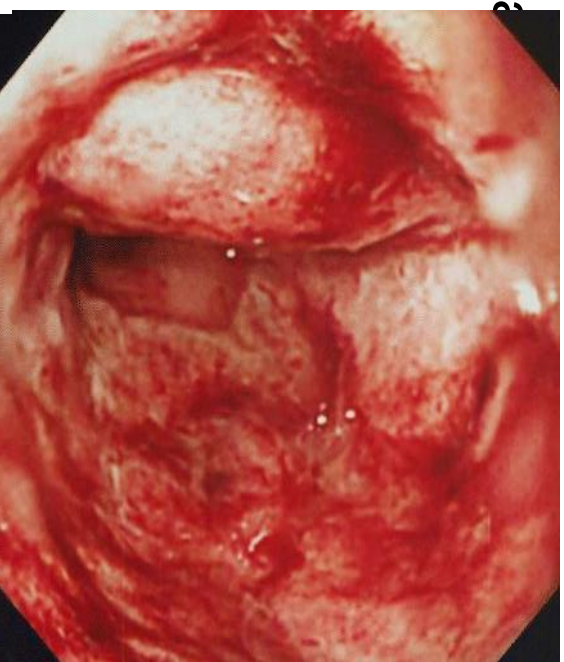
20-01-2018

Venerologiske sår Munkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen

## Lymfogranuloma venerereum: sekundærsta

drøm”

- Hæmopurulent udflåd pr. rektum
- Ano-rektale smerter
- Blødning pr. rektum
- Tenesmi
- Forstoppelse
- >10 leukocytter/synsfelt i



## Lymfogranuloma venereum: Co-infektioner

- HIV-1 infektion er identificeret som den stærkeste risikofaktor for anorektal LGV
- Omvendt faciliterer ano-genitale sår risikoen for HIV transmission
- I studier fra flere europæiske lande, Australien og Canada har man fundet ledsagende SOI hos ml. 19-64% i MSM populationer med ano-rektal LGV ( Martin-Iguacel R. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:917-925 )
- Der er også observeret høje rater af hepatitis C som co-infektion til LGV blandt MSM
- **Screen alle med LGV for HIV og hepatitis C i særdeleshed og herudover også almindelig STD screening**



## Lymfogranuloma venerereum. Diagnose

- Podning med relevant podepind og transportmedium, evt. fra aspiration med kanyle fra bubodannelse
- Alle påviste rektale klamydiaprøver på KKHH undersøges rutinemæssigt for LGV på Statens Serum Institut, har man mistanken hos symptomatisk patient sendes prøven direkte til SSI
- Det anbefales at undersøge alle MSM for rektal klamydia ( komb. med us. for GK ), og ved proktit specifikt undersøge for LGV
- Ligesom det anbefales at screene alle MSM med LGV for HIV og HCV

## Lymfogranuloma venerereum. Behandling

- Tablet doxycyklin 100 mg x 2 i 21 dage
- Tablet azithromycin 1 g x 1 ugentlig i 3 uger

# Ulcus molle

20-01-2018

Venerologiske sår Munkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen

## Ulcus molle: ”Blød chancker”

- *Haemophilus ducreyi* – gram negativ stav
- Inkubationstid ca. 2-7 dage
- Forårsager solitære eller multiple genitale, smertefulde sår, der 2 uger før er forudgået af papler eller pustler
- Forårsager ikke bakterieræmi
- Endemisk i områder af Afrika, Asien og Sydamerika
- Sjældnen i industrialiserede lande, og da importerede ofte efter kontakt til prostitueret



20-01-2018

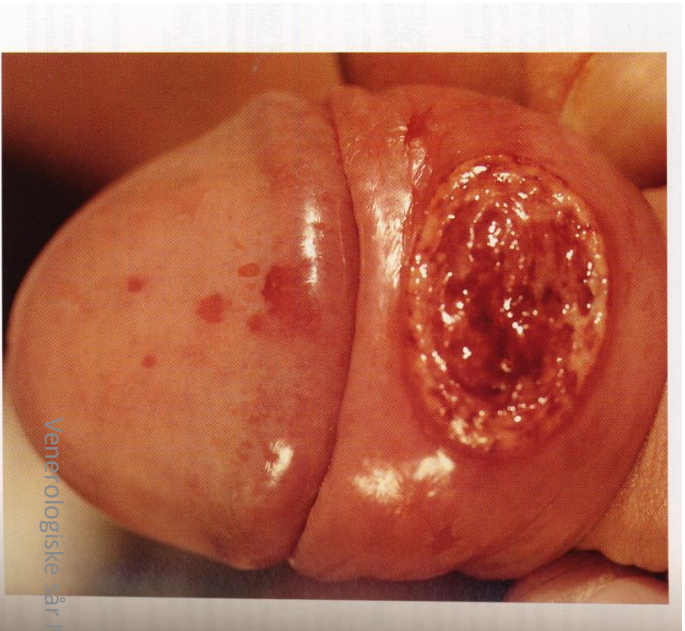
Venerologiske sår Munkkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen

# Ulcus molle



- 10-40% af pt' er med ulcus molle udvikler suppurerende ingvinal lymfadenopati eller bubodannelse

# Ulcus molle



20-01-2018

Venerologiske år Munkelbjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen

# Ulcus molle

## Diagnostik

- Svær at dyrke
- PCR undersøgelse mest anvendte diagnostiske metode

## Behandling

- injektion Ceftriaxon 250 mg x 1 i.m engangsdosis
- Tablet Azithromycin 1 g som engangsdosis
- (Tablet Azitromycin 500 mg x 1 daglig i 6 dage)
- Tablet Ciprofloxacin 500 mg x 2 daglig i 3 dage

## Kausuistik nr. 1: Holst H, Hartmann-Petersen S et al. Ulcus molle. Ugeskr Læger 2007;169(22):2124

- 40-årig mand fik ømme penile sår 10 dage efter samleje med kvinde i Marokko
- Undersøgelser for HIV, syfilis, CT/GK negative
- Blev sat i beh. med tbl Dicloxacillin på mistanke om bakteriel infektion
- En uge efter uændrede smertefulde sår og hævelse af regionale lymfeknuder
- Podning for *H. ducreyi* var PCR positiv
- Behandlingen var inj. Ceftriaxon 250 mg i.m som engangsdosis
- En uge senere var sårene under ophealing





Kasustik nr.2: Bygum T el al. Import og lokal transmission af *Haemophilus ducreyi*. Ugeskr Læger 2010;172(30):2121

- 34- årig pakistansk mand udviklede et smertefuldt penilt sår 2 uger efter besøg hos prostitueret i hjemlandet
- Podning til D+R fra e.læge viste sparsom vækst af hæm. Strept. Gr B, blev sat i behandling med tbl. penicillin 10 dage uden effekt
- 6 uger efter sås pt'en i veneraklinikken BBH, såret målte da 1.5 x 1.5 cm, blev behandlet med inj benzathin penicillin, 2.4 MIE i.m på mistanke om syfiliis, negativ mørkefeltsmik, og negativ syfiliisserologi



## Kasuistik nr. 2 fortsat

- Ved kontrol 12 dage senere målte såret 4 x 5 cm
- På mistanke om Ulcus molle blev pt opstartet behandling med tbl. Azithromycin 500 mg x 1 daglig i 6 dage med god effekt
- Sårsekret blev sendt til dyrkning der viste streptokokker, samt til kombineret PCR analyse for T. pallidum, LGV og H. ducreyi, der var positiv for sidstnævnte

## Kasuistik nr.3 ( også fra Bygum T et al. Ugeskr Læger 2010 )

- En 50-årig herboende pakistansk kvinde udviklede multiple smertefulde genitalsår 1 – 2 uger efter samleje med yngre pakistansk mand
- P'ten havde i forb. med samlejet bemærket et penilt sår hos partneren
- Blev set i veneroklinikken, BBH en måned efter symptomdebut
- Mørkefeltmikroskopi for T. pallidum var negativ
- Sårsekret blev sendt til dyrkning og kombineret PCR analyse for T.pallidum, LGV og H. ducreyi, der var positiv for sidstnævnte
- Blev behandlet med tbl Azithromycin 500 mg x 1 daglig i 6 dage, ophejning af sår 4 dage efterfølgende

# Differential diagnoser

20-01-2018

Venerologiske sår Munkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen

## Genitale sår – ikke veneriske

- **Immunologiske "reaktive" sår**
  - Aftøse sår herunder mb. Bechet
  - Pyoderma gangrænosum
  - Kutane manifestationer af mb. Crohn
- **Sår som led i genitale dermatoser**
  - Erosiv lichen planus
  - Lichen sclerosus et atrophicus
  - Plasmacelle vulvitis
- **Sår som led i præcancrose eller cancer**
  - SCC in situ/SCC
  - Ekstramammær morbus Paget
- **Sår udløst af fysiske traumer**



## Case: akut aftøst genitalt sår

- 14-årig pige set veneraklinikken pga. smertefulde sårdannelse på labia minores, ingen tidligere vitale seksuelle partnere
- Obj. fandtes ret udstansede dybe sår på indersiden af labia minores i alt 3 stk.
- Ultimo juli måned 2 blister på underlæbe
- Efter 8-10 dage får pt en høj feber og genitale sårdannelse
- Følgende prøver negative: HSV-PCR type 1+2, Dyrk + resist, EBV-PCR, CMV-PCR, monospot, EBV-VCA-IgM og IgG, EBNA-IgG
- 29.08.2013 ses næsten fuldt ophelede sår, blev beh. initielt med creme Betnovat m. chionoform



Aftøse sår – kært barn har mange navne...

- **Reactive non-sexually related acute genital ulcers (RNSRAGU)**
- Tidligere kendt som *Ulcus vulvae acutum* eller "Lipschütz ulcer"
- Betragtes som en variant af kompleks aftøse, mange af de publicerede cases har haft tidligere haft orale after
- Ses ofte hos teen-agerer/unge kvinder og hos mange før seksuel debut
- Forudgås ofte af en akut systemisk infektion
  - EBV infektion
  - Streptokok tonsillitis
  - Influenza infektion

Ref.: Lehman JS et al. Reactive nonsexually related acute genital ulcers: Review of cases evaluated at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:44-51

## Penil SCC



20-01-2018

Venerologiske sår Munkebjerg 2018 Helle Kiellberg Larsen



## Afrunding/konklusion

- Med en god anamnese incl. Rejseanamnese, risiko adfærd samt seksuel orientering kommer vi langt
- Herpes genitalis kan præsentere sig atypisk, cluet er det recidiverende forløb
- Ulcus molle og LGV er sjældne tilstande hos heteroseksuelle etniske danskere og skal hos disse i sær mistænkes i forbindelse med rejseaktiviteter inkluderende seksuelle aktiviteter med lokalbefolkning i endemiske områder
- LGV bør mistænkes hos i sær hiv positive MSM med genital sårdannelse med lokal lymfeglandelsvulst hvor us for TP er negativ samt ved proctit.
- Syfils ses fortsat overvejende hos MSM, men uafklaret genital sårdannelse eller udslæt hos seksuelt aktive heteroseksuelle bør altid føre til overvejelser herom
- Ano-genitale sår hos patienter der henvender sig i Klinikker for kønssygdomme kan være alt andet en venerologiske

