



Ulceratieve genitale pathologie in de lage landen en daarbuiten

A.A. Hogewoning

De verspreiding van genitale ulcera in de wereld is een dynamisch proces en hangt vaak af van de verschillende verwekkers. De meeste ulcera worden veroorzaakt door seksueel overdraagbare aandoeningen waarbij genitale herpes en syfilis wereldwijd de belangrijkste oorzaken zijn. De rol van chancroid als veroorzaker van genitale ulcera is de afgelopen decennia mondiaal sterk afgenomen terwijl syfilis en lymfogranuloma venereum (LGV) met name onder MSM (mannen die seks hebben met mannen) in de westerse wereld flink is toegenomen. Bij het ontbreken van een pathogeen moet differentiaal diagnostisch gedacht worden aan onder andere ziekte van Behçet, acute genitale ulceratie, maligniteit, ziekte van Crohn of inflammatoire genitale pathologie.

De globale incidentie van genitale ulcera of *Genital Ulcer Disease* (GUD) wordt wereldwijd geschat op meer dan 20 miljoen gevallen per jaar. [1] Het is een verzamelnaam voor welomschreven mucosale of cutane ulcera van de genitaliën, het perineum of omliggend weefsel, veelal veroorzaakt door seksueel overdraagbare aandoeningen. Ze kunnen op zichzelf of met meerdere voorkomen, pijnlijk of niet pijnlijk zijn en eenmalig voorkomen of recidiveren. Hoewel genitale ulcera over de gehele wereld voorkomen, is de geografische verspreiding van de verschillende verwekkers zeer verschillend. Het risico op een hiv-besmetting bij een bestaand genitaal ulcus (waarbij geen van de partners ART gebruikt) is ongeveer 25% verhoogd. [2]

De meest voorkomende oorzaken van genitale ulcera zijn genitale herpes en syfilis. Andere oorzaken zijn chancroid (ulcus molle), lymfogranuloma venereum (LGV), donovanosis en scabiës. [3] Naast de genitale ulcera die veroorzaakt worden door seksueel overdraagbare infecties moet men in de differentiaal diagnose - zeker in gevallen waarbij geen pathogeen gevonden wordt - ook denken aan ulcera die niet door soa's veroorzaakt worden. Voorbeelden hiervan zijn: ziekte van Crohn, trauma, ziekte van Behçet [4], lichen sclerosus, pemphigus, psoriasis, maligniteit, *fixed drug eruption*, Stevens-Johnson syndroom of een banale bacteriële, schimmel- of gistinfectie. In dit artikel zullen we naast de ulcera veroorzaakt door soa ook enkele andere oorzaken bespreken.

HERPES GENITALIS

Herpes genitalis kan zich manifesteren door kleine oppervlakkige ronde pijnlijke genitale, anale of perianale ulcera. De eerste infectie (primaire) wordt veroorzaakt door virus type 1 (HSV-1), de gebruikelijke veroorzaker van oro-labiale herpes, of type 2 (HSV-2). De infectie blijft levenslang aanwezig, is vaak

asymptotisch maar kan ook door virusverspreiding (*viral shedding*) de partner(s) besmetten. Het virus blijft na infectie latent aanwezig in de lokale sensorische ganglia en kan periodiek recidiveren aan huid of slijmvliezen. De frequentie van recidieven en de mate van subklinische shedding zijn minder bij een HSV-1 besmetting. [5] De gouden standaard om het virus aan te tonen is door middel van PCR.



Figuur 1. Herpes genitalis: multipole oppervlakkige ulcera.

Dermatovenereoloog, Arts Internationale Gezondheid en Tropische Geneeskunde, Maurits Kliniek, 's Gravenhage.
Tevens Bahir Dar Medical University, department of dermatovenereology, Bahir Dar, Ethiopia

Het is zowel in de westerse wereld als ook in Subsahara Afrika en in Azië de meest voorkomende oorzaak van genitale ulcera. [6] In een recente studie van de WHO werd geschat dat 417 miljoen mensen tussen de 15-49 jaar besmet zijn met HSV-2, met een globale prevalentie van 11,3%. Naast deze morbiditeit is het ook belangrijk te realiseren dat HSV-2 een grote risicofactor is voor een besmetting met HIV. [7]. Voor de behandeling verwijzen wij naar de Europese richtlijn. [5]

SYFILIS

Bij genitale ulcera is vooral primaire syfilis van belang. De primaire syfilis laesie begint (na een gemiddelde incubatietijd van 3 weken) als een pijnloze papel die necrotiseert en vervolgens evolueert tot een typisch vast aanvoelend ulcus met gladde randen. Zonder behandeling kan secundaire, latente en uiteindelijk tertiaire syfilis ontstaan. Hoewel syfilis in de meeste gevallen door seksueel contact wordt opgelopen kan het ook voor de geboorte worden overgedragen (congenitale syfilis). Het wordt veroorzaakt door *Treponema pallidum*, een bacterie die bij donker veld microscopie vaak prachtig te zien is. De meest gebruikte laboratoriumtesten zijn de non-treponematische testen (VDRL en RPR) en de treponematische testen (TPHA en TPPA) terwijl PCR en de *rapid point of care* testen steeds meer toegepast worden. Syfilis heeft in de loop van de eeuwen miljoenen slachtoffers geëist, vooral tijdens oorlogen en sociaal economische veranderingen (industriële revolutie). Na de introductie van penicilline is de prevalentie van syfilis in de westerse wereld dramatisch gedaald. In West-Europa en de Verenigde Staten is sinds 1996 (na de introductie van ART) weer sprake van een toename onder mannen die seks hebben met mannen (MSM). [8] In ontwikkelingslanden blijft syfilis een van de belangrijkste oorzaken van genitale ulcera. [6] Het risico op een co-infectie met hiv is bij syfilispatiënten vaak drie tot vijf keer zo hoog. Voor de behandeling van syfilis wordt verwezen naar de Europese richtlijn. [9]



Figuur 2. Syfilis ulcus: vast aanvoelend en soms pijnlijk.

CHANCROID

Chancroid of ulcus molle wordt gekenmerkt door meerdere pijnlijke ulcera in het genitaalgebied of pijnlijke inguinale lymfadenopathie. Het wordt veroorzaakt door de gram-ne-

gatieve bacterie *Haemophilus ducreyi* en was tot voor enige decennia een veel voorkomende oorzaak van genitale ulcera in Afrika en Azië. In het westerse landen wordt Chancroid nauwelijks meer gezien en bij recente onderzoeken in Zambia en Zimbabwe lijkt *Haemophilus ducreyi* zo goed als verdwenen. Totale eradicatie van Chancroid lijkt volgens de Wereldgezondheidsorganisatie dan ook tot de mogelijkheden te behoren. [11-12]

DONOVANOSIS (GRANULOMA INGUINALE)

Donovanosis wordt gekenmerkt door pijnloze, langzaam progressief groeiende ulcera op de genitaliën of het perineum. De ulcera zijn goed gevasculariseerd en vertonen een kenmerkende biefstukrode (*beefy red*) kleur. Het is een bacteriële ziekte veroorzaakt door *Klebsiella* (voorheen *Calymmatobacterium*) granulomatis. De ziekte komt nauwelijks in het westerse landen voor en is endemisch in sommige tropische gebieden zoals India, Papua Nieuw Guinea, in de Caribische gebieden en in Kwazulu Natal in Zuid Afrika. [14]

LYMPHOGRANULOMA VENEREUM

LGV begint in het primaire stadium met een kleine pijnloze papulopustel die meestal na een week weer verdwijnt. Het tweede stadium wordt gekarakteriseerd door het inguinale syndroom waarbij er sprake is van een unilaterale lymfadenopathie met overliggend erytheem, bubo genoemd. Deze bubo kan zich ontwikkelen tot een abces. Sinds 2003 is LGV in Europa endemisch onder MSM. [16] Bij deze groep staan vooral proctitis-klachten centraal. In 70% van de gevallen betreft het hiv+MSM. [15] De verwekker is *Chlamydia trachomatis* genovar type L1, L2 of L3. Deze kunnen in een gespecialiseerd laboratorium aangetoond worden met LGV-specifieke nucleïnezuur-amplificatietest. Voor behandeling: zie de Europese richtlijn. [16]

ZIEKTE VAN BEHÇET

Dit is een chronische systemische vasculitis gekarakteriseerd door pijnlijke ulcera van de mucosa, meestal in de mond en het anogenitale gebied. Het is genoemd naar Hulusi Behçet, een Turkse dermatoloog die in 1937 enige patiënten beschreef. Het wordt het meeste gezien bij populaties die langs de historische Zijderoute wonen (vanuit Japan en China tot aan de Middellandse zee). Het komt het meeste voor in Turkije en de prevalentie in westerse landen wordt geschat op 0,5 per 100.000 mensen. Het wordt zelden gezien bij kinderen en patiënten boven de 55 jaar). De diagnose is vaak lastig te stellen. De criteria zijn: drie episodes van orale ulcera per jaar en twee van de volgende: huidlaesies, ooglaesies (uveitis of retinitis), genitale ulcera en een positieve *pathergy* test. Systemische symptomen als koorts, hoofdpijn, myalgie en algemene malaise worden veel gezien. Verscheidene genen zijn geassocieerd met de ziekte waarvan HLA-B51 de bekendste is. [17] De genitale ulcera komen bij vrouwen vooral voor op de labia minora en bij mannen op het scrotum en de penis. Het zijn veelal multipelle, oppervlakkige ulcera met een scherp begrensde erythemateuze rand. [4] De behandeling is symptomatisch en gericht op preventie van irreversibele schade op lange termijn. Het bestaat vooral uit

immunosuppressieve en immunomodulatoire middelen zoals corticosteroiden, azathioprine of interferon α . [18]

ACUTE GENITALE ULCERATIE

Acute genitale ulceratie, ook wel Lipschütz-ulcus of *ulcus vulvae acutum* genoemd, is een zeldzame aandoening met acuut ontstane pijn, oedeem en ulceraties op de labia minora, die soms ook naar de labia majora uitbreiden. Het komt meestal voor bij jonge vrouwen tussen de 9 en 18 jaar. De vulvair aphten zijn welomschreven en diep en gaan soms gepaard met necrose en oedeem. Vaak ging er een griepperiode aan vooraf. Deze diagnose wordt meestal gesteld na het uitsluiten



Figuur 3. Acute vulvair ulcer (Lipschütz-ulcus): helend, diep ulcus met verheven rand op een labium minus.

Infectieus	Niet infectieus
Herpes simplex virus	M. Behçet
Syfilis	Fixed drug eruption
Lymfogranuloma venereum (Chlamydia trachomatis L1-L3)	Acute genitale ulceratie (Lipschütz ulcus)
Chancroid	Stevens-Johnson syndroom
Granuloma inguinale	Lichen sclerosus
Scabiës	Lichen planus
Candidiasis	Psoriasis
Schimmelinfecties	Pemphigus, parapemphigus
Andere virussen (EBV, VZV)	M. Crohn
	Maligniteit

Figuur 4. Differentiaaldiagnose van genitale ulcera.

van infecties hoewel het wellicht een immunologische reactie betreft op een acute virale infectie met het Epstein Barr virus. De klachten bestaan meestal uit een eenmalige episode en worden behandeld met lokale corticosteroiden en een adequate pijnbestrijding. [19,20]

MORBUS CROHN

Genitale ulcera komen regelmatig voor bij volwassenen met M. Crohn. De cutane presentatie kan variëren. Perianale fistels worden vaak gezien tezamen met oedeem van de labia majora en scherpe (*knife-cut*) ulcera in de huidplooiën. Bij het stellen van de diagnose is histopathologisch onderzoek nodig evenals het bepalen van calprotectine in de feces. Bij een sterke verdenking is een verwijzing naar de gastroenteroloog op zijn plaats. [18]

Met dank aan Coos Sanders, Dermatovenereoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Majke van Bommel, Jeroen Bosch Ziekenhuis, afdeling Gynaecologie en Verloskunde, 's-Hertogenbosch voor de foto's.

SAMENVATTING

De geografische verspreiding van de verschillende genitale ulcera is afhankelijk van de verwekkers en andere oorzaken en is onderhevig aan een dynamisch proces. De meeste ulcera worden veroorzaakt door seksueel overdraagbare aandoeningen en spelen een belangrijke rol in de besmetting met hiv. Dit is de reden dat anti-sti en hiv-programma's in vele landen vaak gecombineerd zijn. Zowel in Azië, Subsahara Afrika als in de westerse landen zijn herpes en syfilis de belangrijkste veroorzakers van genitale ulceratieve pathologie. Andere oorzaken zoals lymfogranuloma venereum, donovanosis, scabies en andere banale infecties spelen ook nog een belangrijke rol. Hoewel chancroid veel gezien werd bij de verspreiding van hiv is deze infectie mondiaal aan het verdwijnen. Differentiaal diagnostisch moet bij het ontbreken van een duidelijk pathogeen ook gedacht worden aan de ziekte van Behçet, acute genitale ulceratie, maligniteit, fixed drug eruption, Stevens-Johnson syndroom, ziekte van Crohn of inflammatoire genitale pathologie.

SUMMARY

The geographical distribution of the different genital ulcerations depends on the causative agents and shows a lot of variation. The risk of hiv transmission is much higher with the presence of genital ulcer disease (GUD). This is the reason that anti STI and Hiv programmes are often combined. In Asia, Sub Sahara Africa and in the western countries genital herpes and syphilis are the most important causes of GUD. Other important infectious causes are lymphogranuloma venereum, donovanosis, scabies and other bacterial infections. Chancroid used to play an important role but has declined dramatically in the last decades. If no clear pathogen can be found other causes of GUD can be: Crohn's Disease, aphthous ulcers (Lipschutz ulcers), Behçet Disease, malignancy, fixed drug eruption, Stevens-Johnson Syndrome or other inflammatory genital pathology.

TREFWOORDEN

Genitale ulcera - dynamisch proces - soa en niet-soa gerelateerd

KEYWORDS

Genital ulcer disease - dynamic cause - STI and non STI related

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling: Geen.

LITERATUUR

1. Low N, Broutet N, Adu-Sarkodie Y, et al. Global control of sexually transmitted infections. *Lancet*. 2006;368(9551):2001-2016.
2. Kularatne RS, Muller EE, Maseko DV, et al. Trends in the relative prevalence of genital ulcer disease pathogens and association with HIV infection in Johannesburg, South Africa, 2007-2015. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194125> April 4, 2018
3. Hope-Rapp E, Anyfantakis V, Fouéré S, et al. Etiology of genital ulcer disease. a prospective study of 278 cases seen in an STD clinic in Paris. *Sex Transm Dis*. 2010(37):3 - March.
4. Sacks CA. Oral and genital ulcers in Behçet's Disease. *N Engl J Med*. 2019; 380:6 - February 7, 2019.
5. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *International Journal of STD & AIDS*. 0(0) 1-14.
6. Mungati M, Machiha A, Mugurungi O, et al. The etiology of genital ulcer disease and coinfections with chlamydia trachomatis and *Neisseria gonorrhoeae* in Zimbabwe: results from the Zimbabwe STI etiology study. *Sex Transm Dis*. 2018;45(1):61-8.
7. Looker KJ, Elmes JAR, Gottlieb SL, et al. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):1303-16.
8. Strydom A, Sexually Transmitted Infections. In: Bologna JL (ed), 2e ed. Mosby Elsevier. Volume 1. 2008:1239-61.
9. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočník M, French P, Patel R. European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1581-93.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:26-7.
11. Makasa M, Buve A, Fossgard Sandøy I. Etiologic pattern of genital ulcers in Lusaka, Zambia: has Chancroid been eliminated? *Sexually Transmitted Diseases*. 2012;39:10.
12. Steen R. Eradicating chancroid. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79:818-26.
13. Lautenschlager S, Kemp M, Christensen JJ, Vall Mayans M, Moi H. 2017 European guideline for the management of chancroid. *International Journal of STD & AIDS* 0(0):1-6.
14. Bowden F. In: *Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS* (Fourth Edition). 2010
15. de Vrieze NH, de Vries HJ. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12: 697-704.
16. de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, et al. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1821-28.
17. Saadoun and Wechsler: Behçet's disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012;7:20.
18. Mauskar MM, Kalyani M, Venkatesan A, et al. Vulvar diseases: conditions in adults and children. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1287-98.
19. van Bommel MHD, Rijnders RJP. Acute vulvaire ulcera bij een jonge vrouw. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2019;163:D3814.
20. Lehman JS, Bruce AJ, Wetter DA, Ferguson SB, Rogers RS III. Reactive nonsexually related acute genital ulcers: review of cases evaluated at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:44-51.

CORRESPONDENTIEADRES

Arjan Hogewoning

E-mail: aahogewoning@gmail.com