

Het genitale ulcus

H.J.C. de Vries

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, tevens SOA polikliniek, cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam

*Correspondentieadres
Prof. dr. H.J.C. de Vries
AMC
Afdeling Dermatologie
Meibergdreef 9
1100 DD Amsterdam
Telefoon: 020 5662582
E-mail: h.j.devries@amc.nl*

Seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA) die met ulcera gepaard gaan, komen veelvuldig voor in Nederland en België, en de incidentie wisselt sterk in de tijd. Zo is er op dit moment een syfilisepidemie gaande onder mannen die seks hebben met mannen (MSM, i.e. homo- en biseksuele mannen). Tot het midden van de jaren negentig van de vorige eeuw daarentegen, kwam syfilis nauwelijks nog voor.¹ Chancroid is de laatste decennia niet meer gerapporteerd nadat in de zeventiger jaren van de vorige eeuw uitbraken in de Randstad zijn beschreven.² Verder zijn er aanwijzingen, dat in de westerse wereld het aantal anogenitale herpesinfecties veroorzaakt door herpes-simplexvirus type 1 de laatste decennia toeneemt.³

Soa's in het algemeen en ulceratieve soa's in het bijzonder hebben, vanwege de hogere kans op hiv-transmissie, een grote impact op de morbiditeit en mortaliteit wereldwijd.^{4,5} Ook kan een acute hiv-infectie gepaard gaan met genitale ulcera (figuur 1).



Figuur 1. Anogenitaal ulcus ten gevolge van een acute hiv-infectie (bron Soa polikliniek, cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam).

Dit maakt de kans op transmissie extra groot vanwege de zeer hoge virale load in dit stadium in combinatie met de verbroken huidbarrière.⁶ In een recente studie uitgevoerd in een Parijse soa-polikliniek bleek 27% van de patiënten met een genitaal ulcus HIV seropositief.⁷ Bij de soa-polikliniek van de GGD Amsterdam werd in 2009 bij 223 bezoekers de diagnose vroege syfilis gesteld. In 203 van de gevallen ging het om MSM en in 53% van de gevallen was er sprake van een hiv-co-infectie.⁸

In veel gevallen is er bij een ulcus aan de externe genitalia sprake van inguinale lymfadenitis. Als het ulcus zich echter intravaginaal of in de anale regio bevindt kan inguinale lymfadenopathie afwezig zijn omdat de drainerende klieren van deze regionen merendeels in het kleine bekken liggen en niet door middel van uitwendig lichamenlijk onderzoek kunnen worden opgemerkt. Het onderwerp genitale ulcera is te veelomvattend om in zijn geheel te bespreken en dit stuk heeft geenszins de pretentie uitputtend te zijn.

ORZAKEN VAN HET GENITAAL ULCUS

Er zijn geen recente Nederlandse data voorhanden over de oorzaken en frequentie van genitale ulcera. In een prospectieve Parijse studie naar de etiologie van genitale ulcera onder 278 bezoekers, uitgevoerd bij een soa-polikliniek van een universiteitsziekenhuis, werden de volgende diagnoses gesteld: bij 35% van de bezoekers werd primaire syfilis als oorzaak vastgesteld, bij 27% genitale herpes, bij 3% chancroid, bij 1% lymfogranuloma venereum (LGV), bij 5% niet nader omschreven andere infecties en bij 32% werd geen infectieuze oorzaak gevonden.⁷ In een Indiase studie onder 277 bezoekers van twee soa-poliklinieken die zich presenteerden met een genitaal ulcus werd een vergelijkbaar percentage genitale herpes (26%) en ulcera zonder infectieuze oorzaak (34%) gevonden.⁹ Hier werd echter bij 23% chancroid en in 10% primaire syfilis vastgesteld. Daarnaast was bij 7% van de personen met een genitaal ulcus sprake van meerdere verwekkers tegelijkertijd (in 5% ging het hierbij om genitale herpes plus chancroid of syfilis). In een eerdere studie uitgevoerd in New York werd in 23% van de onderzochte genitale ulcera meer dan 1 verwekker aangetoond.⁹ Op basis van deze bevindingen is het advies bij de presentatie van een genitaal ulcus, meerdere diagnoses op basis van de lokale epidemiologie in overweging te nemen en uit te sluiten. Omdat er in een derde van de gevallen geen soa wordt gevonden, is daarnaast een goede kennis van

de niet-infectieuze oorzaken van genitale ulcera een vereiste.

SYFILIS EN HERPES GENITALIS

Op basis van epidemiologische gegevens wordt het in Nederland en België van belang geacht syfilis en herpes genitalis uit te sluiten bij elke patiënt met een genitaal ulcus. Relevante vragen die genitale herpes aannemelijker kunnen maken zijn of er eerdere episoden van ulcera hebben plaatsgevonden en of er sprake is van prodromale verschijnselen (jeuk, tinteling, branderige sensaties op dezelfde locatie en voorafgaand aan het ontstaan van de ulcera). Verder dient naast de medische voorgeschiedenis, de seksuele voorkeur, het risicogedrag en eerdere klachten passend bij een soa te worden uitgevraagd. Een reisanamnese van de afgelopen drie maanden is noodzakelijk indien er een vermoeden bestaat op een import-soa.

Als er bij lichamelijk onderzoek intacte blaasjes worden gevonden of als er sprake is van een verhaal van blaasjes dient als eerste te worden gedacht aan genitale herpes (figuur 2). Echter ook in die gevallen is diagnostiek naar syfilis geïndiceerd vanwege de mogelijkheid van een bijkomende *T. pallidum*-infectie. Bij MSM met genitale ulcera en/of de aanwezigheid van inguinale bubo's dient ook aan LGV te worden gedacht (figuur 3). Goede diagnostiek staat of valt met een schoon ulcus. Van belang is dat de wond vrij is van necrotisch materiaal en bloedresten omdat deze het donkerveldonderzoek waardeeloos maken en bij *Nucleic Acid Amplification Tests* (NAAT)-onderzoek inhibitie veroorzaken. Ulcera kan men schoonmaken met droge gazen of gazen gedrenkt in fysiologische zoutoplossing.

Donkerveldmicroscopie stelt de behandelaar in staat om via directe diagnostiek syfilis aan te tonen. Hiermee kan bij een positieve bevinding de patiënt al tijdens het eerste consult worden behandeld. Vanuit het oogpunt van de publieke gezondheid is donkerveldmicroscopie daarmee een welkom diagnosticum omdat hiermee de verdere transmissie op de kortst mogelijke termijn is te voorkomen. Het giemsapreparaat (tzancktest) voor de sneldiagnostiek van genitale herpes is obsoleet vanwege de lage sensitiviteit.¹⁰ Een optie voor directe HSV-detectie is het aantonen van virus met behulp van fluorescentie gelabelde antistoffen (immunofluorescentie) op ulcusbodemuistrijkjes of een *Enzym Immuno Assays* (EIA). Deze directe diagnostiek is niet HSV-type specifiek en vanwege de matige sensitiviteit is confirmatie met behulp van NAAT noodzakelijk. In de laatste jaren is er grote vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van NAAT voor een aantal infectieuze verwekkers die genitale ulcera kunnen veroorzaken zoals; herpes simplex virus -1 en -2, *T. pallidum*, *H. ducreyi* en *C. trachomatis* genovar LGV.¹¹⁻¹³ NAAT kan voor elk agens apart worden uitgevoerd maar ook efficiënter als multiplex assay.¹⁴ Al deze NAAT-assays zijn beschikbaar voor routine diagnostiek. Vooral nog vinden deze bepalingen alleen plaats bij gespecialiseerde laboratoria zoals



Figuur 2. Genitale herpes primo infectie (bron Soa polikliniek, cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam).



Figuur 3. Inguinale lymphogranuloma venereum met genitale ulceratie (a) en bubo-formatie (b) (bron afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam).

het streeklaboratorium van de GGD Amsterdam. De techniek is echter openbaar en op elk laboratorium met de mogelijkheid tot moleculaire diagnostiek toepasbaar.

Bij elk genitaal ulcus dient syfilis te worden uitgesloten met behulp van serologische diagnostiek, ook indien NAAT op *T. pallidum* plaatsvindt (figuur 4). Standaard vindt eerst screenend onderzoek op treponemale antistoffen (TPPA, FTA of EIA) plaats. Bij een positieve bevinding wordt de uitslag geconfirmeerd met een non-treponemale antistof test (RPR of VDRL). Indien de eerste serologische bepaling negatief is, wordt de test na drie tot twaalf weken herhaald, gerekend vanaf het moment van ontstaan van het ulcus, vanwege een mogelijke late seroconversie.

Elk genitaal ulcus met de verdenking van een soa rechtvaardigt een hiv-test. Vanwege de mogelijke *window fase* en een verlate seroconversie geldt ook hier het advies bij een eerste negatieve uitslag de hiv-test te herhalen na twaalf weken, gerekend vanaf het moment van ontstaan van het ulcus.

ANDERE SEKSUEEL OVERDRAAGBARE OORZAKEN

Indien de patiënt seksueel contact in een endemisch gebied heeft gehad dient rekening te worden gehouden met import-soa zoals chancroïd en granuloma inguinale. Chancroïd wordt veroorzaakt door de bacterie *H. ducreyi*.⁵ Zuidoost Azië en Afrika zijn de belangrijkste endemische gebieden. De incidentie van chancroïd neemt af. Binnen twee weken na besmetting ontwikkelen zich een of meerdere genitale ulcera die gekenmerkt worden door rafelige en soms ondermijnde randen. De diagnose is waarschijnlijk bij pijnlijke genitale ulcera en gevoelige suppuratieve inguinale lymfadenopathie. Diagnostiek vindt bij voorkeur plaats door middel van NAAT. Er zijn diverse in house ontwikkelde moleculaire testen voor het aantonen van *H. ducreyi* voorhanden. Voor de behandeling komen diverse antibiotica in aanmerking waaronder azitromycine, ceftriaxon en ciprofloxacine. Bij een vermoeden op chancroïd is verwijzing naar een soa ter zake deskundige dermatoloog gewenst. Granuloma inguinale (ook



Figuur 4. Primaire syfilis (bron Soa polikliniek, cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam).

bekend als donovanosis en granuloma venereum) is de andere import-soa, veroorzaakt door *Klebsiella granulomatis*.¹⁶ De aandoening is endemisch in tropische landen zoals India, Papoea Nieuw Guinea, de Caraïben, centraal Australië en Zuid-Afrika. Echter in al deze gebieden is sprake van een sterke afname in de incidentie en granuloma inguinale kan wereldwijd nu als een zeldzame aandoening worden gezien. Het wordt gekenmerkt door pijnlijke, langzaam progressieve ulceratieve laesies op de genitalia of het perineum, veelal zonder regionale lymfadenopathie. De incubatieperiode is ongeveer vijftig dagen. Ook subcutane granulomen kunnen optreden. Voor diagnostiek wordt meestal gebruikgemaakt van ulcusuitstrijken of weefselbiopten waarin lichtmicroscopisch donovanlichaampjes zijn aan te tonen als donkergekleurde gramnegatieve inclusies van mononucleaire cellen. Kweekmethoden zijn niet routinematig beschikbaar. Er zijn *in house*-NAAT ontwikkeld (Mackay, 2006).¹⁷ Deze zijn echter, voor zover bekend, niet beschikbaar binnen Nederland of België. Voor behandeling komen diverse antibiotica in aanmerking waaronder azitromycine, co-trimoxazol en doxycycline.

Tabel 1. Meest voorkomende oorzaken van een genitaal ulcus.

Seksueel overdraagbare infecties	Niet-seksueel overdraagbare oorzaken
Endemisch voorkomend syfilis, stadium I genitale herpes lymfogranuloma venereum inguinalis acute hiv	aftose erosieve balanitis furunculosen herpes zoster carcinoom 'fixed drug eruption'
Non-endemisch voorkomend chancroïd granuloma inguinale lymphogranuloma venereum (LGV)	morbus Behçet chronisch inflammatoire darmziekten erythema exsudativum multiforme stevens-johnsonsyndroom tuberculose amoëbe ulceraties

NIET-SEKSUEEL OVERDRAAGBARE OORZAKEN

Naast alle infectieuze en seksueel overdraagbare oorzaken voor genitale ulcera is er een scala aan niet-soa-gerelateerde huidziekten die gepaard gaan met ulcera in het anogenitale gebied zoals: aftose, erosieve balanitis, furunculosen, herpes zoster, carcinoom, *fixed drug eruption*, morbus Behçet, chronisch inflammatoire darmziekten, erythema exsudativum multiforme, stevens-johnsonsyndroom, tuberculose en amoebe ulceraties.

AANVULLEND KLINISCH BELEID BIJ GENITALE ULCERA EN INGUINALE LYMFADENITIS

Bij de aanwezigheid van fluctuerende bubo's kan de inhoud in een injectiespuit worden geaspireerd via een dikke holle naald. Het verkregen purulente monster kan worden gebruikt voor direct lichtmicroscopische diagnostiek, kweek of NAAT. De sensitiviteit van NAAT is echter laag wanneer toegepast op bubo aspiraats vanwege de hoeveelheid necrotisch materiaal en proteolytische enzymen die de polymerase reactie inhiberen.¹⁸

Een verwijzing naar een soa ter zake deskundig dermatoloog is aan te bevelen indien er een verdenking bestaat op import-soa, LGV of een mogelijke dermatologische (niet infectieuze) oorzaak.

De meeste antibiotica beïnvloeden de diagnostiek van soa's negatief. Zo kan door de voortijdige behandeling van een vroeg incuberende syfilisinfectie de serologie negatief blijven (i.e. syfilis decapité). Daarom is bij elk genitaal ulcus gerichte diagnostiek geïndiceerd alvorens antibiotische therapie te starten.

TAKE HOME MESSAGES

- Bij een patiënt met een genitaal ulcus moeten altijd seksueel overdraagbare infecties, inclusief hiv, worden uitgesloten middels laboratoriumdiagnostiek.
- In Nederland en België zijn syfilis, herpes en lymfocytair venereum de meest voorkomende ulceratieve seksueel overdraagbare infecties.
- Bij een derde van de patiënten met een genitaal ulcus is er sprake van een niet-infectieuze oorzaak.

LITERATUUR

1. Fennema JS, Cairo I, Coutinho RA. Substantial increase in gonorrhea and syphilis among clients of Amsterdam Sexually Transmitted Diseases Clinic. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:602-3.
2. Nayyar KC, Stolz E, Michel MF. Rising incidence of chancroid in Rotterdam. *Epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. Br J Vener Dis* 1979;55:439-41.
3. Ryder N, Jin F, McNulty AM, Grulich AE, Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sex Transm Infect* 2009;85:416-9.
4. Royce RA, Sena A, Cates W, Jr., Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997;336:1072-8.
5. Serwadda D, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Human immunodeficiency virus acquisition associated with genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 infection: a nested case-control study in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2003;188:1492-7.
6. Oosten HE van, Damen M, Vries HJ de. Symptomatic primary HIV infection in a 49-year-old man who has sex with men: beware of the window phase. *Euro Surveill* 2009;14:(48).
7. Hope-Rapp E, Anyfantakis V, Fouere 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;37:153-8.
8. Health Service Amsterdam STI outpatient clinic. Year report 2009: Health Service Amsterdam.
9. Risbud A, Chan-Tack K, Gadkari D, et al. The etiology of genital ulcer disease by multiplex polymerase chain reaction and relationship to HIV infection among patients attending sexually transmitted disease clinics in Pune, India. *Sex Transm Dis* 1999;26:55-62.
10. Patel R, Alderson S, Geretti A, et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011;22:1-10.
11. Heymans R, van der Helm JJ, de Vries HJ, Fennema HS, Coutinho RA, Bruisten SM. Clinical value of *Treponema pallidum* real-time PCR for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 2010;48:497-502.
12. Koek AG, Bruisten SM, Dierdorp M, Dam AP van, Templeton K. Specific and sensitive diagnosis of syphilis using a real-time PCR for *Treponema pallidum*. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1233-6.
13. Morre SA, Ouburg S, Agtmael MA van, Vries HJ de. Lymphogranuloma venereum diagnostics: from culture to real-time quadruplex polymerase chain reaction. *Sex Transm Infect* 2008;84:252-3.
14. Bruisten SM, Cairo I, Fennema H, et al. Diagnosing genital ulcer disease in a clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2001;39:601-5.
15. Kemp M, Christensen JJ, Lautenschlager S, Vall-Mayans M, Moi H. European guideline for the management of chancroid, 2011. *Int J STD AIDS* 2011;22:241-4.
16. O'Farrell N, Moi H, Board IWESgE. European guideline for the management of donovanosis, 2010. *Int J STD AIDS* 2010;21:609-10.
17. Mackay IM, Harnett G, Jeffreys N, et al. Detection and discrimination of herpes simplex viruses, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and *Calymmatobacterium (Klebsiella) granulomatis* from genital ulcers. *Clin Infect Dis* 2006;42:1431-8.
18. Vrieze NH de, Vries HJ de. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:697-704.



SAMENVATTING

Ziekten die met genitale ulcera gepaard gaan, kennen een grote klinische variabiliteit die elkaar deels overlappen. Mogelijke oorzaken zijn genitale herpes, syfilis (stadium 1), en lymphogranuloma venereum; alle drie aandoeningen die in Nederland en België endemisch voorkomen. Ook een acute hiv-infectie kan gepaard gaan met genitale ulcera. Dit maakt diagnostiek alleen op basis van de presentatie zonder aanvullende laboratoriumconfirmatietesten onbetrouwbaar. Nauwkeurige inspectie van de huid en slijmvliezen rond en in de genitalia, de anus en de mond op defecten, erosies en/of ragaden is noodzakelijk, naast inspectie van de overige huid. Vooral dient men bedacht te zijn op roseolen passend bij syfilis stadium 2, en schietschijflaesies (erythema exsudativum multiforme) die kunnen wijzen op genitale herpes. Naast endemische oorzaken voor genitale ulcera moet men bij een positieve reisanamnese bedacht zijn op zogenaamde 'import'-soa zoals chancroïd en granuloma inguinale. Als laatste kunnen genitale ulcera veroorzaakt worden door een scala aan niet-infectieuze oorzaken zoals: aftose, erosieve balanitis, furunculosen, herpes zoster, carcinoom, fixed drug eruption, morbus Behçet, chronisch inflammatoire darmziekten, erythema exsudativum multiforme, stevens-johnsonsyndroom, tuberculose en amoëbe ulceraties. In dit artikel worden de meest gevonden oorzaken toegelicht aan de hand van de klinische presentatie en de vereiste diagnostiek.

TREFWOORDEN

genitaal ulcus – syfilis – herpes genitalis – chancroid – lymphogranuloma venereum

SUMMARY

Diseases associated with genital ulcers, have a large clinical variability and can partly overlap each other. Possible causes include genital herpes, syphilis (stage 1) and lymphogranuloma venereum; all three endemically prevalent disorders in the Netherlands and Belgium. Moreover, acute hiv infection can also cause genital ulceration. This makes a definite diagnosis, based on the clinical presentation only, without further laboratory confirmation unreliable. Careful inspection of the skin and mucous membranes, in and around the genitalia, anus and mouth is necessary, in addition to inspection of the remaining skin. The presence of roseoles is suggestive for secondary stage syphilis. Target lesions (erythema multiforme) may indicate genital herpes. Besides endemic causes of genital ulcers, in patients with a positive travel history one should be alert for the so-called "import" STI's such as chancroid and granuloma inguinale. Finally, genital ulcers may be caused by a wide range of non-infectious causes such as: aftosis, erosive balanitis, furunculosis, herpes zoster, carcinoma, "fixed drug reaction," Bechet's disease, chronic inflammatory bowel diseases, erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, tuberculosis and amoebic ulceration. In this article, the most common causes will be discussed on the basis of the clinical presentation and the required diagnostics.

KEYWORDS

genital ulcers – syphilis – genital herpes – chancroid – lymphogranuloma venereum

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen