

Differentialdiagnose der genitalen Ulzera

Teil 2: Nichtinfektiöse Ursachen

Barbara Laetsch Semadeni, Stephan Lautenschlager

Dermatologisches Ambulatorium, Stadtspital Triemli, Zürich

Quintessenz

- Nichtinfektiöse Ursachen für genitale Ulzera umfassen entzündliche Hauterkrankungen, Multisystemerkrankungen, Neoplasien und exogene Ursachen.
- Zu den entzündlichen Hauterkrankungen, welche mit genitalen Ulzera einhergehen können, gehören der Lichen ruber planus, Lichen sclerosus et atrophicus, autoimmunbullöse Dermatosen und das Pyoderma gangraenosum.
- Einige Multisystemerkrankungen wie das Behçet-Syndrom, das Reiter-Syndrom, der Morbus Crohn und viel seltener die Wegener'sche Granulomatose können genitale Ulzera als diagnostisch wichtige Teilsymptome aufweisen.
- Tumoren, Medikamente und Traumata sind weitere nicht seltene Ursachen für genitale Ulzerationen. Die Diagnose kann durch eine gezielte Anamnese sowie durch die histologische Untersuchung bestätigt werden.

Summary

Differential diagnosis of genital ulcers.

Part 2: Non-infectious causes

- *Non-infectious causes of genital ulcers are inflammatory skin diseases, systemic diseases, neoplasms and exogenous factors.*
- *Lichen planus, lichen sclerosus et atrophicus, autoimmune bullous disorders and pyoderma gangrenosum are inflammatory skin diseases which may be clinically associated with genital ulcers.*
- *Genital ulcers may be partial symptoms of systemic diseases such as Behçet's syndrome, Reiter's disease, Crohn's disease and, much more rarely, Wegener's granulomatosis.*
- *Neoplasms, drugs and trauma are further not infrequent causes of genital ulcers. The diagnosis can be confirmed by a targeted patient history and histological tests.*


Genitale Ulzerationen können durch eine Vielzahl von Erkrankungen verursacht sein. Sie stellen eine häufige Erscheinungsform von sexuell übertragbaren Infektionen (STI) dar, können aber auch durch andere infektiöse Erkrankungen, entzündliche Hauterkrankungen, Multisystemerkrankungen, Neoplasien oder exogene Ursachen bedingt sein. Eine tabellarische Übersicht [1] findet sich in Teil 1 dieses Artikels (SMF Nr. 3/2009).

Unter dem Begriff «Genital Ulcer Disease (GUD)» versteht man sämtliche Krankheiten bei sexuell aktiven Personen, die mit genitalen Ulzera oder Erosionen mit oder ohne Lymphadenopathie einhergehen [2].

Entzündliche Hauterkrankungen

Viele Hauterkrankungen verursachen Läsionen im Genitalbereich und bei einigen können Hautveränderungen sogar ausschliesslich genital lokalisiert sein. Da häufig rein klinisch eine STI nicht davon abgegrenzt werden kann, ist es wichtig, diese rein entzündlichen Manifestationen zu kennen und sie in die Differentialdiagnose genitaler Ulzerationen einzuschliessen [3, 4].

Lichen ruber planus

Der *Lichen ruber planus* ist eine relativ häufige entzündliche Erkrankung der Haut, Schleimhaut und der Nägel. Am häufigsten sind die kutanen Manifestationen, bei über der Hälfte der Frauen (und nur in wenigen Prozenten bei Männern) treten mit oralem Lichen planus auch genitale Läsionen auf, die oft von unterschiedlichen Spezialisten therapeutisch angegangen werden. Bei Frauen finden sich genital am häufigsten Erosionen, die meist aus verdickter weisslicher Haut bestehen (Abb. 1 ). Bei Männern finden sich am häufigsten violett-rote juckende Plaques ohne Ulzerationen, ähnlich dem klinischen Bild auf extragenitaler Haut. Um die Diagnose zu stellen, ist eine genaue Inspektion des Integumentes inklusive der angrenzenden Schleimhaut essentiell. Bei klassischer Manifestation in Form von lividen, polygonalen Papeln mit weisser Streifung (Wickham-Streifen) an den Prädilektionsstellen lässt sich die Diagnose leicht stellen. Insbesondere jedoch genital kann die Diagnose nur histologisch gestellt werden. Bei einem genitalen Befund finden sich meist auch klassische buccale Veränderungen wie Rötung, Erosionen und eine weisse netzartige Streifung. Allerdings kommen häufig auch atypische Bilder wie ein diffuses Erythem und oberflächliche Erosionen unter dem Bild einer desquamativen Gingivitis vor. Schmerzen sind ein häufigeres Symptom als Juckreiz. Bei nichtkonklusiver Histologie helfen direkte und indirekte Immunfluoreszenz-Untersuchungen weiter, um autoimmunbullöse Dermatosen wie z.B. das zikatisierende Pemphigoid abzugrenzen. Eine Biopsie zum Ausschluss assoziierter spinözellulärer Karzinome ist unerlässlich, wenn indurierte und hyperkeratotische Stellen oder tiefere Ulzera vorhanden sind [5].

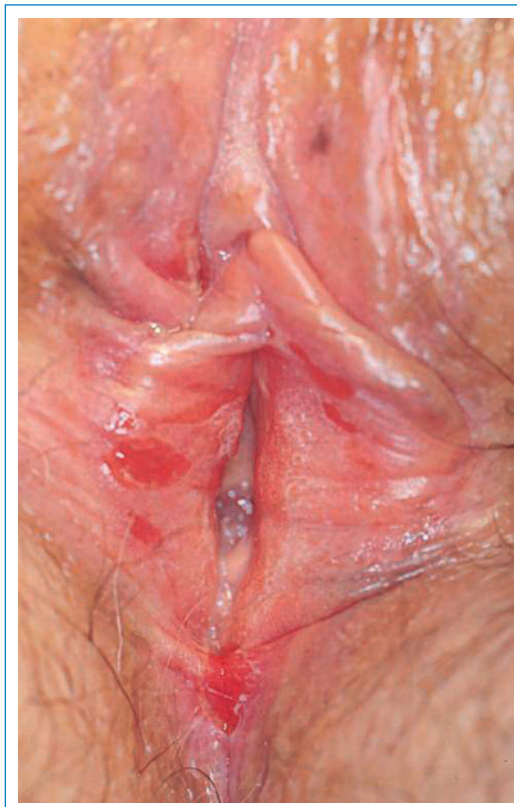


Abbildung 1
Erosiver Lichen planus.



Abbildung 2
Pemphigus vulgaris mit genitaler Beteiligung.

Lichen sclerosus et atrophicus

Der *Lichen sclerosus et atrophicus* – eine kutane Bindegewebserkrankung unklarer Ätiologie – bevorzugt das weibliche Geschlecht und kann in jedem Alter auftreten. Die beiden Häufigkeitstipfel des Erkrankungsbeginns liegen jedoch perimenopausal und im Kindesalter. Initial entstehen weisse, porzellanartige atrophe Plaques mit Petechien und Teleangiectasien, die aufgrund einer erhöhten Verletzlichkeit zu sekundären Fissuren, Erosionen und Ulzerationen führen können. Typische Symptome sind Juckreiz, Brennen und Stechen. Bei längerem Bestehen der Erkrankung kann eine Fibrosierung und Einengung des Meatus urethrae und des Introitus bzw. eine Phimose resultieren. Hauptlokalisationsstellen sind Vulva und Perianalgegend sowie Präputium,

aber auch extragenitale Lokalisationen können in 10–20% vorkommen. Bei klinisch unsicheren Befunden erfolgt eine histologische Diagnosebestätigung. Regelmässige klinische Kontrollen zur Früherkennung von spinozellulären Karzinomen sind bei beiden Geschlechtern unerlässlich. Das Entartungsrisiko bei Frauen beträgt etwa 5%.

Autoimmunbullöse Dermatosen


Blasenbildende Hautkrankheiten aufgrund von Autoantikörpern können bei genitaler Lokalisation zu konsekutiven Erosionen und Ulzerationen führen, die jedoch in der Regel nicht isoliert auftreten.

Die häufigsten klinischen Erscheinungsbilder des *zikatrisierenden Pemphigoids* sind desquamative Gingivitis, orale Erosionen und konjunktivale Fibrosierung. Hautveränderungen treten weniger häufig auf und präsentieren sich in Form von disseminierten Blasen. Das äussere Genitale ist in etwa 17% der Fälle und die Analregion in 4% betroffen. Blasen und Erosionen an Glans penis, Präputium oder an Labia maiora und minora können zu Fibrose und Bildung von Adhäsionen führen, die komplizierend Urethralstenosen und vaginale Synechien nach sich ziehen können. Mundschleimhaut und Konjunktiven sind am häufigsten betroffen, seltener sind Larynx und Pharynx, Ösophagus und Nasenschleimhaut involviert. Typischerweise erfolgt die Abheilung unter Narbenbildung. Die Diagnose kann anhand der Histologie in Kombination mit der direkten Immunfluoreszenz-Untersuchung (DIF) gestellt werden. Es findet sich eine subepidermale Blase und ein diffuses perivaskuläres gemischtzelliges Infiltrat. In der DIF finden sich entlang der Basalmembran lineäre Ablagerungen von IgG, C3 und seltener IgA [6].

Der *Pemphigus vulgaris* ist gekennzeichnet durch eine intraepidermale Blasenbildung der Haut und Schleimhaut, die klinisch durch schlaffe, leicht verletzliche Blasen mit schnellem Aufplatzen imponiert. In der Folge finden sich schmerzhafte Erosionen, die seltener die Vulva und Vagina und das männliche Genitale (Abb. 2) involvieren. In diesen Fällen ist meist die Mundschleimhaut ebenfalls mitbetroffen [7, 8].

Pyoderma gangraenosum

Diese seltene, destruierend und schnell verlaufende, äusserst schmerzhafte abszedierende Hauterkrankung wird durch eine generalisierte Leukozytenaktivierung ausgelöst und kann grundsätzlich das ganze Integument betreffen. Überwiegend kommt es an den Beinen, seltener im Gesicht und Hals oder am Genitale, primär zu einer Pustel, einem Knoten oder einer hämorrhagischen Blase, die schnell in ein progredientes Ulkus übergehen. Das Ulkus ist typischerweise schmerzhaft und steril, gelegentlich kommt es zu sekundärer Superinfektion. Die Ulksumgebung zeigt eine erythematöse Induration und der

Wundrand ist typischerweise livide, unterminiert und wirkt «ausgefranst» (Abb. 3 ) . Die Abheilung erfolgt unter Narbenbildung. Da weder Klinik noch Histologie Diagnose-spezifisch sind, bleibt das *Pyoderma gangraenosum* eine Ausschlussdiagnose. Eine Biopsie sollte zum Ausschluss einer anderen ulzerierenden Hauterkrankung sowie Neoplasien bei klinischer Unsicherheit durchgeführt werden [9]. Jedoch sollte aufgrund des Pathergiephänomens (Hyperreagibilität der Haut nach einem Trauma) auf eine postinterventionelle Verschlechterung geachtet und insbesondere auf ein chirurgisches Débridement verzichtet werden. Die Mehrheit der Patienten weist eine assoziierte innere Erkrankung wie chronisch entzündliche Darmkrankungen, rheumatoide Arthritis, Gammopathien oder hämatologische Neoplasien auf.

Multisystemerkrankungen

Einige Multisystemerkrankungen wie das Behçet-Syndrom, das Reiter-Syndrom, der Morbus Crohn und viel seltener die Wegener'sche Granulomatose können genitale Ulzera als diagnostisch wichtige Teilsymptome aufweisen.

Das *Behçet-Syndrom* ist eine Erkrankung aus dem Formenkreis der Vaskulitiden unklarer Ursache. Die vaskulitischen Veränderungen betreffen dabei alle Gefässkaliber von Venen als auch Arterien und dementsprechend breit sind die klinischen Präsentationsmöglichkeiten. Als diagnos-



Abbildung 3
Pyoderma gangraenosum vulvär.

tische Kriterien gelten rezidivierende orale und genitale Ulzerationen, Uveitits und Erythema nodosum oder papulopustulöse Läsionen sowie ein positiver Pathergietest. Genitale Ulzerationen treten in 60–80% der Fälle auf und können auffällig gross, schmerzhaft, bizarr konfiguriert und hartnäckig sein. Die häufigste Lokalisation beim Mann ist das Skrotum, während Penischaft und Glans seltener betroffen sind. Bei der Frau entstehen die Ulzera meist an den Labien, Vagina und Zervix. Komplizierend können tiefere Ulzera vernarben und seltener Fistelbildungen (urethrovaginal) hervorrufen [10, 11]. Eine Sonderform des Morbus Behçet mit rezidivierender Polychondritis wurde als MAGIC Syndrom beschrieben (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*) [12].

Die Balanitis circinata ist eine klassische Manifestationsform des *Reiter-Syndroms*, einer seronegativen Spondylarthropathie, welche durch die Trias Arthritis, Urethritis und Konjunktivitis charakterisiert ist. Eine Variante am weiblichen Genitale ist die Vulvitis circinata erosiva. Die Schleimhautveränderungen sind charakterisiert durch scharf begrenzte erythematöse Plaques, welche oberflächliche Ulzerationen aufweisen können. Histologisch zeigt sich ein vergleichbares Bild wie bei einer Psoriasis.

Ein *Morbus Crohn* kann sich genital mit Schwellungen der Vulva, Pusteln, Abszessen, Fisteln, Fissuren und Ulzerationen manifestieren. In 20% findet sich ein isolierter vulvärer Befund. Läsionen an Penis und Skrotum sind seltener und manifestieren sich als Ulzerationen und ödematöse Schwellungen. Gelegentlich bestehen lineare Ulzerationen am Perineum und an den Oberschenkel-Innenseiten. In 25% der Fälle gehen genitale Läsionen den gastrointestinalen Beschwerden voraus [13], mehrheitlich treten jedoch genitale Veränderungen im Verlauf eines Morbus Crohn auf und gelten als Marker für die intestinale Krankheitsaktivität [14]. Unter einem kutanen metastatischen Morbus Crohn versteht man granulomatöse Hautveränderungen, welche keine direkte Verbindung zum Gastrointestinaltrakt aufweisen. Falls im Rahmen eines Morbus Crohn unklare Hautveränderungen auftreten, sollte bioptisch ein metastatischer Morbus Crohn ausgeschlossen werden.

Tumoren

Indurierte ulzerierende Prozesse sollten auch an Neoplasien denken lassen und erfordern spätestens bei Persistenz von drei Monaten eine biopische Abklärung. Am häufigsten finden sich spinozelluläre Karzinome, seltener Basalzellkarzinome und Melanome. Daneben sind weitere seltene Tumoren wie Adenokarzinome, unterschiedliche Sarkome, Merkelzellkarzinome oder der extramammäre M. Paget möglich.

Fast 90% aller Karzinome an Vulva oder Penis sind *spinozelluläre Karzinome* und treten im höheren Lebensalter auf. Es findet sich eine stufenweise Progression vom *in situ*-Karzinom zum invasiven Malignom mit hohem Metastasierungspotential, insbesondere an den Schleimhäuten. An der Vulva entstehen spinozelluläre Karzinome meist auf dem Boden einer Leukoplakie, eines Lichen sclerosus et atrophicus oder eines erosiven/hypertrophen Lichen planus, sowie in Assoziation zu gewissen HPV-Infektionen. Die Tumoren entstehen gewöhnlich an der Innenseite der Labia maiora, können aber überall an der Vulva auftreten. Wegen des unscheinbaren Aussehens und der fehlenden subjektiven Symptomatik werden *in situ*-Karzinome nicht selten mit Psoriasis, seborrhoischem Ekzem, Kontaktekzemen oder einer Candida-Infektion verwechselt. Fortgeschrittene Stadien präsentieren sich als ulzerierte Knoten oder mehr papillomatöse, an Warzen erinnernde Papeln. Oft ist die Basis palpatorisch verdickt. Spinozelluläre Karzinome des Penis entstehen häufiger bei älteren, nichtzirkumzidierten Männern. Eine chronische Balanitis scheint prädisponierend eine relevante Rolle zu spielen, wie auch bestimmte HPV-Infektionen und seltener als bei Frauen ein Lichen sclerosus et atrophicus oder ein hypertropher Lichen planus. Vorläuferläsionen sind die *Erythroplasia de Queyrat* und die bowenoide Papulose. Insbesondere bei Psoriasispatienten muss nach langjähriger PUVA-Therapie auf die Entwicklung von Penis- und Skrotum-Karzinomen geachtet werden. Die Läsionen entstehen typischerweise unter dem Präputium als erythe-



Abbildung 4
Vulvares Basalzellkarzinom.

matöse Plaques oder warzige Knötchen. In späteren Stadien kommt es zur Ulzeration.

Das *Basalzellkarzinom* ist das häufigste Hautkarzinom in der kaukasischen Population und tritt bevorzugt bei hellhäutigen Menschen auf. Die Hauptlokalisation liegt im Kopf- und Gesichtsbereich, seltener sind Stamm und Extremitäten betroffen. Selten kann ebenfalls das Genitale betroffen sein und insbesondere vulväre Formen (Abb. 4) können jucken. Die Mukosa ist jedoch nie von Basalzellkarzinomen betroffen. Genitale *Melanome* sind selten und betreffen lediglich 2% aller Melanome bei Frauen. Meist besteht vulvär eine oberflächlich spreitende Form und nur selten besteht in fortgeschrittenen Stadien eine Exulzeration [15].

Eine *Leukaemia cutis* kann sich in seltenen Fällen auch genital manifestieren. Bei Leukämiepatienten in Remission sollten ungewöhnliche Hautveränderungen zum Ausschluss leukämischer Zellinfiltrate biopsiert werden, da nur so ein sich primär an der Haut manifestierender Rückfall diagnostiziert werden kann [16].

Exogen verursachte genitale Ulzerationen

Medikamente

Akutes Erythem, Ödem und Blasenbildung können Ausdruck einer *Kontaktdermatitis* (irritativ-toxisch oder kontaktallergisch) sein. Selten kann es sekundär zu Erosionen und oberflächlichen Ulzerationen kommen. Kontaktstoffe in Kondomen, Gleitmitteln, Pflegeprodukten, aber auch topische Medikamente kommen als Auslöser in Frage. Das verantwortliche Kontaktallergen kann durch eine genaue Anamnese häufig eruiert werden, beweisend sind jedoch nur Epikutantestungen.


Neben topischen Arzneimitteln können systemisch verabreichte Medikamente Nebenwirkungen am Genitale auslösen.

Das Genitale, das in 20% der Fälle betroffen ist, gehört zu den häufigsten Lokalisationen für *fixe Arzneimittellexantheme*. Ampicillin, Cotrimoxazol und Tetrazykline sind die häufigsten Medikamente, die für genitale Läsionen, v.a. an der Glans penis verantwortlich sind [17]. Stunden bis Tage nach Medikamenteneinnahme entsteht ein Erythem, aus welchem sich Bläschen entwickeln können. Nach Ruptur derselben entstehen rotviolette Erosionen. Bei erneuter Einnahme des auslösenden Medikamentes kommt es an wieder derselben Stelle zur häufig noch stärker ausgeprägten Veränderung. Weitere Medikamente können zu genitalen Ulzera führen wie z.B. Foscarnet, Hydroxyurea oder All-Trans-Retinsäure (ATRA) bei Patienten mit akuter Promyelozyten-Leukämie.

Das *Stevens-Johnson-Syndrom* (SJS) geht ebenfalls mit genitalen Ulzerationen einher, wobei die

weiteren Symptome mit fieberhaften katarrhali-schen Prodromalerscheinungen, zunehmender AZ-Verschlechterung, schmerzhaften weiteren Schleimhautveränderungen und den teilweise grossflächigen Erythemen, die in Blasen übergehen können, für die Diagnose wegweisend sind.

Trauma

Bei forciertem Geschlechtsverkehr und nach gewissen SM-Praktiken können Verletzungen entstehen, die nicht selten primär verheimlicht werden und somit differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Ebenfalls Bissverletzungen (Abb. 5 ) sind nicht immer sofort als solche zu erkennen und können zu oberflächlichen Nekrosen, gefolgt von schnell progressiven, schmerzhaft tiefen Erosionen führen. Ursächlich ist die Inokulation von virulenter humaner Mundflora, einschliesslich *Eikenella corrodens* [18]. Genitale Ulzera in bizarrer Form sowie Exkorationen sollten auch an die Möglichkeit eines Artefakts denken lassen.

Diagnostisches Vorgehen

Das grundsätzliche diagnostische Vorgehen ist im Artikel «Differentialdiagnose der genitalen Ulzera Teil 1: Infektiöse Ursachen» (SMF Nr. 3/2009) aufgelistet.



Abbildung 5

Traumatisch bedingtes Ulkus.

Literatur

- Lautenschlager S. Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4:1058–75.
- Rosen T. Update on genital lesions. *JAMA.* 2003;290:1001–5.
- Mroczkowski TF. Common nonvenereal genital lesions. *Med Clin North Am.* 1990;74:1507–28.
- Eichmann AR. Dermatoses of the male genital area. *Dermatology.* 2005;210:150–6.
- Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, et al. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *Br J Dermatol.* 2006;155:994–8.
- Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:571–91.
- Malik M, Ahmed AR. Involvement of the female genital tract in pemphigus vulgaris. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1005–12.
- Sami N, Ahmed AR. Penile pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001;137:756–8.
- Bigler LR, Flint ID, Davis LS. Painful ulcers of the scrotum. *Pyoderma gangrenosum (PG).* *Arch Dermatol.* 1995;131:609–12.
- Kontogiannis V, Powell RJ. Behcet's disease. *Postgrad Med J.* 2000;76:629–37.
- Yesudian PD, Edirisinghe DN, O'Mahony C. Behcet's disease. *Int J STD AIDS.* 2007;18:221–7.
- Imai H, Motegi M, Mizuki N, et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC syndrome): a case report and literature review. *Am J Med Sci.* 1997;314:330–2.
- Ploysangam T, Heubi JE, Eisen D, Balistreri WF, Lucky AW. Cutaneous Crohn's disease in children. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:697–704.
- Poon KS, Gilks CB, Masterson JS. Metastatic Crohn's disease involving the genitalia. *J Urol.* 2002;167:2541–2.
- Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:828–34.
- Zax RH, Kulp-Shorten CL, Callen JP. Leukemia cutis presenting as a scrotal ulcer. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:410–3.
- Sharma VK, Dhar S, Gill AN. Drug related involvement of specific sites in fixed eruptions: a statistical evaluation. *J Dermatol.* 1996;23:530–4.
- Rosen T, Conrad N. Genital ulcer caused by human bite to the penis. *Sex Transm Dis.* 1999;26:527–30.

Korrespondenz:
PD Dr. med.
Stephan Lautenschlager
Chefarzt
Dermatologisches Ambulatorium
Stadtspital Triemli
Herman Greulich-Strasse 70
CH-8004 Zürich
stephan.lautenschlager@triemli.stzh.ch