



TÍTOL DOCUMENT:	ÚLCERES GENITALS
TIPUS DOCUMENT:	PROTOCOL MÈDIC
CODI DOCUMENT: GIN-PM-106	Pàgina núm. 1 de 21

QUA-IM-004. Rev.08

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

Periodicitat de revisió: Cada 5 anys

Responsable revisió: Cap de Secció Ginecologia

REVISIÓ	DATA REVISIÓ	DESCRIPCIÓ DE LES MODIFICACIONS	AUTORS	VALIDAT PER	DATA VALIDACIÓ
01	01/12/2023	Elaboració del document	Carla Lecumberri Estruch, Ariadna Gistàs Barrull	Cap de secció ginecologia	20/12/2023

DISTRIBUCIÓ DEL DOCUMENT

DESTINATARI
Servei de Ginecologia i Obstetrícia

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

INTRODUCCIÓ

Les úlceres genitals es defineixen com qualsevol lesió vesiculosa, ulcerosa o erosiva dels òrgans genitals, ja sigui a pell o mucoses. La causa més freqüent d'aquestes són les infeccions de transmissió sexual (ITS), entre les quals destaquen el virus herpes simple (VHS) com a primera causa (70-80% dels casos totals), seguit per la sífilis (5%) i xancroide (1%). També poden ser degudes a malalties infeccioses de transmissió no sexual, processos inflamatoris no infecciosos com la malaltia de Behçet o l'exantema fix medicamentós, entre d'altres, neoplàsies i lesions traumàtiques.

És important la sospita d'ITS en una pacient amb úlceres genitals ja que el tractament precoç i la detecció de contactes sexuals permet trencar la cadena epidemiològica. El diagnòstic diferencial d'úlceres genital utilitzant només el criteri clínic pot ser inacurat fins al 50% dels casos, per tant la confirmació del diagnòstic mitjançant estudis microbiològics, serològics o histològics és necessari en la majoria de casos. No obstant això, normalment és possible iniciar un tractament empíric basant-se en la sospita clínica. En les pacients VIH positives, l'expressió de les ITS pot ser atípica i el curs tòrpida, amb una resposta a tractaments inadequada.

ETIOLOGIA

Les diferents causes d'úlceres genital es mostren a la taula 1.

Grup	Malaltia	Etiologia
Malalties infeccioses de transmissió sexual	Herpes simple	VHS 2 (80%), VHS 1 (20%)
	Sífilis primària	<i>Treponema pallidum</i>
	Xancroide, xancre tou	<i>Haemophilus ducreyi</i>
	Limfogranuloma veneri	<i>Chlamydia trachomatis</i> varietat L1-L3
	Granuloma inguinal (Donovaniosis)	<i>Klebsiella granulomatis</i>
Malalties infeccioses de transmissió no sexual	<i>Tuberculosis periorificalis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (immunodeprimits)
	Amebiasis anogenital	<i>Entamoeba histolytica</i>
	<i>Leishmaniasis</i>	<i>Leishmania donovani</i>
Malalties inflamatòries	Úlcera vulvar aguda de Lipschütz	
	Malaltia de Behçet	Autoimmune
	Liquen pla erosiu genital	

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

Grup	Malaltia	Etiologia
	Malaltia de Crohn	
	Pemfigoide ampollós mucós	Autoimmune
Toxicodèrmies	Exantema fix medicamentós	Tetraciclines, AINES...
	Úlceres tòxiques	Foscarnet, quimioteràpics, BCGitis (tractament de neoplàsia vesical)
Premalignes	Neoplàsia intraepitelial vulvar (VIN)	
Malignes	Carcinoma epidermoide	
	Carcinoma basocel·lular	
	Melanoma	
Autoprovocació	Úlceres factícies, automutilacions	

Taula 1: etiologia i classificació de les úlceres genitals.

Font: D. de Argila Fernández-Durán; F.F. Rodríguez-Vidigal (2006). *Protocolo diagnóstico y tratamiento empírico de las lesiones ulceradas en el área genital.* , 9(55), 0–3605.

APROXIMACIÓ DIAGNÒSTICA

Anamnesis:

L'anamnesi és crucial pel diagnòstic diferencial de les úlceres genitals. Aquesta ha d'incloure

- **Antecedents medicoquirúrgics i al·lèrgics** conegudes.
- **Dades sociodemogràfiques:** nivell socioeconòmic, viatges recents a àrees endèmiques (xancroide més freqüent en països no industrialitzats, alta prevalença en el Àfrica subsahariana, Orient mitjà i sud-amèrica).
- **Conducta sexual:** data d'última relació sexual, tipus de relació sexual, relacions sexuals de risc, número de contactes sexuals el darrer mes i els darrers 6 mesos, localització geogràfica del contacte sexual, actitud i pràctiques sexuals, ús d'anticonceptius barrera i integritat d'aquests, antecedents d'ITS i abús de drogues o alcohol
- **Característiques de la úlcera genital:** com era l'úlcera inicialment i si ha canviat en el temps, temps d'evolució, presència de dolor, si s'associa a símptomes generals o símptomes urinaris. Presència d'episodis similars.

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

- Presa de medicaments, especialment AINES, IECAs, beta-bloquejants, liti, salicilats o corticosteroides. Tractaments realitzats per l'úlcer.
- Indagar sobre símptomes suggestius d'**afectació sistèmica** del quadre actual.

No cal oblidar l'impacte psicològic que pot causar una úlcer genital, especialment les associades a ITS. És per això que caldrà una anamnesis amb una aproximació empàtica, en un ambient privat i que garanteixi la confidencialitat.

Exploració física:

Cal fer un examen macroscòpic de l'úlcer on cal descriure si és única o múltiple, el diàmetre i la profunditat, la localització, l'aspecte de vores i de la base, presència d'induració, presència i característiques del dolor si en produeix. S'ha d'examinar la zona afecta per identificar cicatrius de lesions prèvies.

És important també explorar la presència d'adenopaties inguinals i les seves característiques: el nombre d'aquestes, característiques inflamatòries, presència de dolor a la palpació, mobilitat o induració. Caldrà també explorar la presència d'adenopaties ganglionars a distància.

Exploracions complementàries

Les proves diagnòstiques s'han de fer sempre, inclús quan la clínica permet fer un diagnòstic de sospita, ja que s'ha demostrat que aquest pot ser inacurat fins en un 50%.

Independentment de la sospita clínica cal fer una PCR per VHS. Segons la sospita a partir de l'anamnesi, es demanarà una serologia no treponèmica de sífilis, serologia de VIH o una tinció de Gram i cultiu per *Haemophilus ducreyi*. Si existeix una alta sospita diagnòstica o si les proves prèvies no son concloents, es sol·licitarà una serologia de clamídia i biòpsia cutània, que serà útil pel diagnòstic de malalties inflamatòries o neoplàsiques.

El servei de microbiologia recomana realitzar sempre:

- **PCR Múltiple** d'úlcer genital (pot taronja): *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *Chlamydia trachomatis* serovarL (provoca el limfogranuloma veneri) i VHS 1 i 2
- **Cultiu** de l'úlcer: analitza qualsevol microorganisme causant o sobreinfectant l'úlcer.

En pacients amb diagnòstic per VIH, es recomana realitzar serologies per gonorrea, clamídia, VHB i VHC pel risc de coinfecció.

Tractament

Està indicat iniciar tractament empíric precoç segons sospita clínica i sense esperar els resultats de les proves complementàries. Es considera inacceptable posposar el tractament ja que aquest redueix el risc de complicacions i de transmissió. A la figura 1 es proposa un algoritme diagnòstic-terapèutic de les úlceres genitals.

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

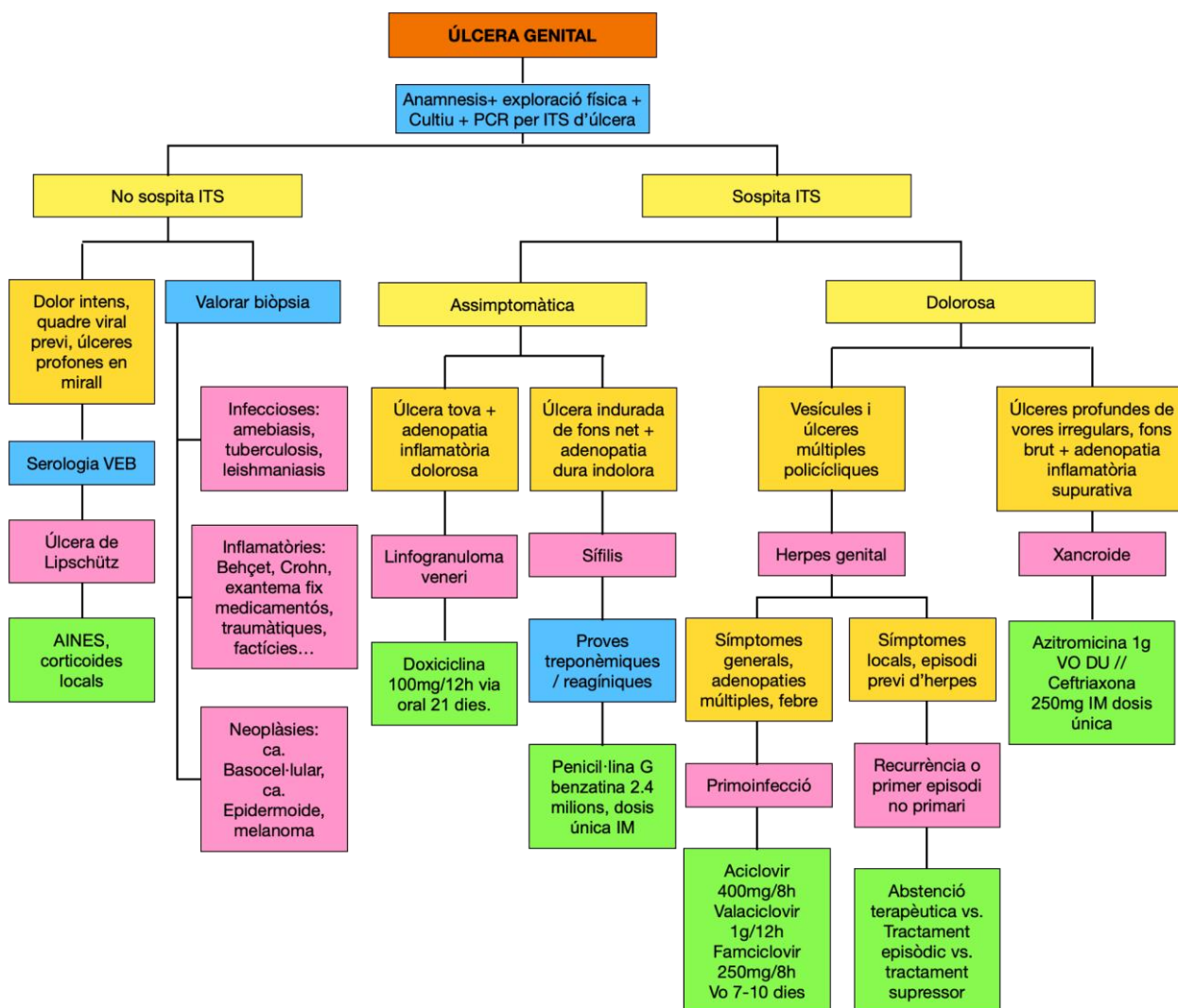


Figura 1: algoritme diagnòstic-terapèutic d'úlceres genitals d'etiologia.

Recomanacions i seguiment

A tots els pacients se'ls hi ha de recomanar l'abstinència sexual fins a resultat de proves complementàries, completar tractament i resolució completa de la clínica.

S'ha d'aconsellar també l'ús de preservatiu i evitar relacions sexuals de risc per evitar el contagi i transmissió en cas de ITS.

Es recomana una visita de control al voltant d'una setmana per resultat de proves complementàries, avaluar resposta clínica i necessitat de tractaments o proves addicionals. En cas d'empitjorament clínic, es recomana:

- Realitzar o repetir serologies de sífilis a les 2-4 setmanes del test inicial en pacients no tractats amb alta sospita clínica.
- Reevaluar sobre factors de risc d'ITS menys freqüents
- Avaluar causes d'úlçera genital no infeccioses o de transmissió no sexual.

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

En alguns casos de malalties de transmissió sexual, caldrà fer estudi de contactes i tractament d'aquests. No oblidar que la sífilis i el limfogranuloma veneri son malalties de declaració obligatòria.

a) MALALTIES DE TRANSMISSIÓ SEXUAL**1. VHS:**

El VHS la causa més freqüent d'úlcera genital. La majoria d'infeccions estan causades per VHS-2, però el VHS-1 representa fins el 20% d'aquestes. La transmissió es produeix per contacte directe amb el virus, tant per contacte sexual com per autoinoculació, però cal tenir en compte que la majoria d'infeccions es produeixen a partir de persones que estan en períodes asimptomàtiques o que no saben que estan infectades. Les lesions es solen localitzar a la vulva i entrada de la vaginal. Menys comunament poden aparèixer al voltant d'anus, natges i part superior de les cuixes. ¹

CLÍNICA

Existeixen 3 episodis clínics:

Primoinfecció: període d'incubació d'entre 2-12 dies post-exposició. La majoria de lesions estan precedides per una fase prodròmica (2-24h abans) amb símptomes com febre, malestar general, cefalea, miàlgia, coïssor o picor a l'àrea anogenital, flux vaginal anòmal o dolor a genitals. Seguidament, apareixen punts vermells dolorosos que en 1-2 dies evolucionen a múltiples vesícules petites, groguenques, plenes de líquid, doloroses, agrupades sobre una base eritematosa que evolucionen a úlceres quan es trenquen (figura 2), i curen als 10 dies aproximadament. Amb freqüència associa edema de genitals externs i disúria. Entre la segona i tercera setmana poden aparèixer adenopaties inguinals molt doloroses no fluctuants a la palpació. Sense tractament les lesions persisteixen 10-12 dies i desapareixen a les 3-4 setmanes. La duració mitjana de l'excreció viral és de 12 dies.


Primer episodi no primari: episodi d'infecció genital per VHS-1 en pacient amb anticossos per VHS-2 o viceversa. És un quadre amb menys lesions i menys simptomàtic.

Recrències: episodis menys greus i de ràpida evolució. Poden estar precedits de pròdroms com ardor, dolor, coïssor o picor entre 1 i 4 dies abans de les lesions. Aquestes lesions apareixen al mateix lloc de les de la primoinfecció. Curen sense cicatriu en 8-12 dies. Factors que afavoreixen la recurrència son: estrès psicològic, menstruació, traumatismes per fricció o duració de la primoinfecció >30 dies. En pacients



Figura 2: úlceres típiques de la infecció per VHS

Font: Murillo, E. de E. (2018). *Protocolo diagnóstico y tratamiento de las úlceras genitales. Medicina - Programa de*

	CODI DOCUMENT: GIN-PM-106	Revisió: 01 Pàgina nº 7 de 21 Data última revisió: 01/12/2023
PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS		

QUA-IM-004. Rev.08

immunodeprimides es poden desenvolupar lesions cròniques i recurrents de major mida que dificulten el diagnòstic. La mitjana d'excreció viral és de 7 dies.

Herpes en l'embaràs: fins el 2% de dones infectades per VHS-2 entren en contacte amb el virus durant l'embaràs, i fins el 90% d'aquestes estan infradiagnosticades per ser asimptomàtiques o amb símptomes lleus que es confonen amb altres patologies. El risc de transmissió al nou-nat és del 30-50% si l'herpes s'adquireix pròxima al naixement, sent <1% si és un herpes recurrent o si s'infecten al primer trimestre. No obstant això, com que les recurrències són molt més freqüents, la majoria dels nou-nats afectats ho són en conseqüència d'un herpes recidivant. El 85% d'infeccions de transmissió vertical es produeixen durant el part, 10% postnatalment i 5% *in utero*. No es transmet a través de la lactància materna. La transmissió pot ser tan en episodis simptomàtics com asimptomàtics (la prevalença d'excreció asimptomàtica durant el part en VHS-2 positives va del 0.35-1.4% mesurat per cultius i fins el 10% segons PCR).

DIAGNÒSTIC:

El diagnòstic clínic és suficient per iniciar un tractament empíric precoç que escurça i millora la simptomatologia, però sempre cal confirmar el diagnòstic mitjançant proves de laboratori. Es disposa de diverses tècniques: PCR, cultiu viral, immunofluorescència directa en teixit, serologies (no útil en primoinfecció) i el citodiagnòstic de Tzanck (baixa sensibilitat i especificitat). La tècnica d'elecció en pacients amb lesions actives és la detecció de **DNA de VHS per PCR** (més sensible i específic). Actualment disposem de PCR múltiples que permeten descartar diversos microorganismes (*Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *Chlamydia trachomatis* serovarL que provoca el limfogranuloma veneri y VHS1-2). Gràcies a la seva sensibilitat, pot detectar excreció viral en pacients asimptomàtics.

No està indicat fer cribratge de VHS en adults asimptomàtics, incloent les dones embarassades.

TRACTAMENT:

La teràpia oral escurça el temps d'eliminació del virus, temps de curació de les lesions, la duració i la intensitat de símptomes, però no disminueix la intensitat o freqüència de recurrències. És important recordar als pacients que han d'evitar mantenir relacions sexuals en presència de lesions, incloent la fase prodròmica de l'herpes.

Tractaments inespecífics pel dolor: banys amb sal (asseca lesions), gels o cremes amb lidocaïna. Roba interior de cotó. Beure molta aigua per diluir l'orina. No es recomana administrar antivirals tòpics.

Primoinfecció:

- Aciclovir 200mg x 5 cops al dia / 400mg/8h durant 7-10 dies.
- Valaciclovir 1000mg/12h durant 7-10 dies.
- Famciclovir 250mg/8h durant 7-10 dies.

La teràpia es pot estendre més enllà dels 10 dies si no hi ha resolució completa de la clínica.

	CODI DOCUMENT: GIN-PM-106	Revisió: 01 Pàgina nº 8 de 21 Data última revisió: 01/12/2023
PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS		

QUA-IM-004. Rev.08

Recurrències: Si existeixen pocs símptomes, es pot optar per l'abstenció terapèutica. També es pot realitzar un tractament episòdic amb les pautes següents:

- Aciclovir 200mg x 5 cops al dia / 400mg/8h / 800mg/12h al durant 5 dies o 800mg/8h durant 2 dies
- Valaciclovir 500mg/12h durant 3 dies o 1000mg/24h durant 5 dies.
- Famciclovir 125mg/12h durant 5 dies o dosis inicial de 500mg i després 250mg/12h durant 2 dies o 1000mg/12h durant 1 dia.

Si les recurrències son freqüents, es pot realitzar un tractament supressor. Aquest consisteix en una teràpia oral que redueix significativament (70-80%) les recurrències i redueix també la transmissió durant el període asimptomàtic fins un 95%. S'ha de considerar si recurrències freqüents (6 o més l'any) o severes o afectació psicològica greu. Cal tenir confirmació virològica. Té una durada de 6 a 12 mesos i consisteix en:

- Aciclovir 400mg/12h o 200mg 5 cops al dia
- Famciclovir 250mg/12h
- Valanciclovir 500mg/24h o 1g/24h

Malaltia aguda i severa: Hi ha casos que poden requerir ingrés hospitalari. Caldrà iniciar aciclovir ev. 5-10mg/kg/8h durant 2-7 dies fins milloria i després canvi a teràpia oral per completar 10 dies de tractament.

Durant la gestació: La teràpia antiviral en embarassades s'utilitza per tractar una malaltia greu, disseminada, o una primoinfecció, o bé per evitar una recurrència al final de l'embaràs i prevenir un herpes neonatal. De les teràpies antiretrovirals, l'aciclovir és la més recomanada. Tot i que no està autoritzat en l'embaràs, es considera segur inclús en el primer trimestre. El famciclovir i el valaciclovir son teràpies de segona línia ja que l'evidència és més limitada.

- Primoinfecció / primer episodi genital no primari: Aciclovir 400mg/8h durant 5 dies + tractament supressor al final de l'embaràs.
- Recurrència: Si la recurrència és lleu i abans de les 36 setmanes, es pot fer tractament simptomàtic ja que l'eficàcia del tractament antiretroviral només ha demostrat reduir la durada dels símptomes d'1 a 2 dies. Si les recurrències son freqüents, severes, o hi ha risc de part prematur, es tractarà amb aciclovir oral 400mg/8h durant 5 dies o aciclovir ev 5mg/kg/8h 10 dies en casos molt greus.
- Tractament supressor: redueix l'excreció asimptomàtica, les recurrències al voltant del part i les taxes de cesàries per VHS. No obstant, no elimina per complet el risc de transmissió perinatal. Tractar amb **aciclovir 400mg/8h des de la setmana 36 fins el part si:**
 - Primoinfecció durant l'embaràs
 - Primer episodi genital no primari durant l'embaràs
 - Recurrència ≥36 setmanes: fins al final del part.

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

Es casos de gestació gemel·lar, es podria iniciar el tractament supressor a partir de les 32 setmanes donat el risc de prematuritat.

Via del part:

- Vaginal: qualsevol primer episodi <28 setmanes de gestació que no té símptomes ni signes d'herpes genital al part. Pacient amb herpes recurrent sense lesions actives al moment del part. En aquests casos, cal evitar parts instrumentats ja que la disrupció de la barrera cutània del recent nascut pot afavorir la infecció en cas d'excreció asimptomàtica.
- Cesària electiva: episodis primaris o no primaris >28 setmanes o presència de lesions en el moment del part. El benefici de la cesària es redueix si la ruptura de membranes >4h. Cal saber que la cesària no prevé el 100% de les infeccions. Lesions actives no genitals (perianals, a cuixes o esquena) en episodis recurrents no son una indicació de cesària.

Situacions especials en l'embaràs:

- Si s'observen lesions actives en una pacient en treball de part molt avançat o que denega cesària: aciclovir 5mg/kg/8h ev. Es desconeix si aciclovir intrapart redueix el risc d'infecció neonatal per VHS. A més caldrà evitar qualsevol tècnica invasiva.
- Infecció VHS en RPM preterme: un episodi primari o un primer episodi no primari en RPMp té un risc de morbiditat perinatal significativa ja que la RPM augmenta el risc de transmissió vertical. No obstant això, no hi ha evidència sobre quin és el millor moment per finalitzar la gestació i cal una discussió multidisciplinària. Generalment, fins la setmana 34 s'hauria de realitzar maneig expectant i tractament amb aciclovir 5mg/kg/8h durant 5 dies. Si el part està indicat en les 6 setmanes següents, es recomana cesària tot i que els efectes protectors d'aquesta no estan demostrats amb ruptura de membranes >6h. A partir de les setmanes 34, es recomanaria finalitzar mitjançant cesària. Si la RPM es produeix en episodis de recurrència, les recomanacions d'esperar a les 34 setmanes son més sòlides ja que el risc de transmissió és molt menor.
- Realització de procediments obstètrics prenatals: els procediments vaginals en presència de lesions herpètiques (cerclatges, biòpsia corial...) s'haurien d'evitar o endarrerir fins haver realitzat 5-10 dies de tractament amb aciclovir. Procediments transabdominals no estan contraindicats.

No es recomana realitzar cultius setmanals en embarassades amb herpes genital confirmat. Les serologies permeten detectar dones amb risc (si son seronegatives i la parella es seropositiva). Caldrà evitar relacions sexuals no protegides al tercer trimestre.

Tractament de parelles sexuals: si asimptomàtics, insistir en mesures preventives i educar en el reconeixement precoç de símptomes. Si simptomàtics, tractar seguint el mateix esquema anterior.

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

Consells per reduir la transmissió: cal explicar la necessitat de l'abstinència sexual durant brots i ús de mètodes barrera, així com la possibilitat de transmissió sexual durant períodes asimptomàtics, sent major els primers 12 mesos posteriors al contagi. S'ha de recomanar la realització de serologies a les parelles asimptomàtiques per avaluar el risc de transmissió. L'ús de preservatiu no protegeix el 100%. Les dones embarassades seronegatives per VHS-2 amb parelles amb antecedents d'herpes genital haurien d'evitar les relacions sexuals al tercer trimestre.

SEGUIMENT:

Si el tractament administrat és empíric, cal realitzar un seguiment per avaluar els resultats de les proves diagnòstiques i la necessitat de reevaluar el tractament.

2. XANCRE SIFILÍTIC (sífilis primària):

Etiologia: infecció per *Treponema pallidum*.

Transmissió: es transmet via sexual, per sang contaminada, transplacentària o a través del canal del part.

Manifestacions clíniques: El xancre sifilític es presenta en l'àrea de penetració del *Treponema pallidum*, que quan s'adhereix a la superfície exposada i després d'un període d'incubació de 10-90 dies, indueix la formació de l'úlcer. El xancre sifilític es caracteritza per ser una úlcer única, de forma ovalada, vores regulars, fons net sense exsudat, base indurada a la palpació i no dolorosa (figura 3). Sense tractament persisteix entre 3 i 6 setmanes i cura sense deixar cicatriu. Normalment s'associa a una adenopatia no dolorosa de consistència gomosa. Tan la sífilis secundària com terciària, que apareixen pel pas de les espiroquetes per la circulació sistèmica fins als teixits, no solen cursar amb úlceres genitals, però poden coexistir amb la sífilis primària fins en un 15-35% dels casos.

Diagnòstic: el diagnòstic de la sífilis primària es basa en clínica. La prova complementària d'elecció és detecció d'ADN mitjançant **PCR múltiplex**. La tècnica clàssica de microscòpia de camp fosc no està disponible al nostre centre.

S'han de realitzar també **proves serològiques**, tot i que solen ser negatives en aquest estadi de la malaltia i s'han d'interpretar tenint en compte el temps aproximat de contagi, fase de malaltia, tractaments previs i tractaments de la parella sexual. Existeixen 2 tipus:



Figura 3: Xancre dur vulvar de sífilis primària.

Font: Adhikari. *Syphilis in Pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2020.

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

- No treponèmiques: RPR (*Reagin Protein Reagent*) i VDRL (Veneral Disease Research Laboratory). **Screening**. Positivitzen a la segona setmana d'infecció. Indiquen activitat de la malaltia, útils pel diagnòstic i seguiment però en fase primària poden donar falsos negatius i poden donar falsos positius en embarassades, malalties immunològiques i infeccions per VEB i paludisme.
- Treponèmiques: Quimioluminiscència (CLIA) o FTA-ABS/MHA-TP/ TP-EIA. TPHA (hemaglutinació passiva): positivitzen a la tercera setmana d'infecció, indiquen contacte amb agent infeccios. Proves **confirmatòries**. Solen persistir positives tota la vida.

Al protocol del nostre centre es realitza primer una prova treponèmica (CLIA) i, si és positiva, es realitza una prova no treponèmica (RPR) i una altra treponèmica (TPHA). La interpretació de les proves es mostra a la taula 2:

CLIA*	RPR	TPHA	Interpretació
Negatiu	NP	NP	No sífilis
Positiu	Negatiu	Negatiu	Probable fals positiu. Valorar segons clínica.
	Negatiu**	Positiu	Infecció curada
	Positiu	Positiu	Sífilis provada***
	Positiu	Negatiu	Sífilis probable. Valorar segons clínica.

Taula 2: Interpretació de proves serològiques de la sífilis.

Font: Protocol de sífilis congènita. Valoració del nadó fill de mare amb serologia luètica positiva. (HUGTiP).

* Els anticossos CLIA apareixen als 10 dies de l'aparició del xancre. Si són negatius, en cas de sospita clara es recomana repetir la CLIA al cap de 7-10 dies més.

**Sempre es descarta fenomen prozona per dilució de la mostra

*** Si títol $\geq 1/8$ amb clínica, pensem en forma activa. Si títol $< 1/8$ pensem en forma latent

En fer el diagnòstic de sífilis, s'han de descartar altres ITS, en particular el VIH. També cal valorar l'estat vacunal de VHB i vacunar si cal.

Tractament: **Penicil·lina G benzatina 2.4 milions**, dosi única IM. Alternativa: doxiciclina 100mg/12h via oral durant 15 dies.

- **En gestants:** cal repetir una dosi de penicil·lina G benzatina 2.4 milions al cap d'una setmana degut a les alteracions farmacocinètiques en l'embaràs. En dones al·lèrgiques a la penicil·lina, està indicat dessensibilitzar-les i després realitzar el tractament.

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

Si la sífilis ≥ 1 any d'evolució o de duració desconeguda: Penicil·lina G benzatina 2.4 milions IM, 1 injecció setmanal durant 3 setmanes. Alternativa: doxiciclina 100mg/12h via oral durant 30 dies.

Cal evitar relacions sexuals fins que la pacient i la parella hagin completat el tractament i estiguin asimptomàtics.

Seguiment: després del tractament de sífilis primària, secundària o latent precoç, es recomana un control clínic per comprovar desaparició de símptomes als 10-14 dies, així com un seguiment mitjançant tests serològics no treponèmics (VDRL/RPR) mensualment durant els primers 3 mesos i després als 6, 12 i 24 mesos. La titulació dels tests no treponèmics ha d'anar en descens en els següents 6 mesos. **Sol·licitar primera visita a la UMI – unitat d'ITS per realitzar el seguiment.**

Control de contactes: cal fer una búsqueda de contactes sexuals per avaluació diagnòstica. La fase en la que es troba la malaltia delimita el període de cerca de contactes sexuals:

- Sífilis primària: contactes sexuals durant els 3 mesos previs a l'inici de símptomes.
- Sífilis secundària: contactes sexuals dels 6 mesos previs a l'inici dels símptomes.
- Sífilis latent precoç: contactes sexuals dels 12 mesos previs a l'inici dels símptomes.

Cal recordar que és una **malaltia de declaració obligatòria**.

Sífilis en gestants: veure protocol específic (“PROTOCOL DE SÍFILIS CONGÈNITA I VALORACIÓ DEL NADÓ FILL DE MARE AMB SEROLOGIA LUÈTICA POSITIVA “)

3. **XANCROIDE, xancre tou:**

Etiologia: *Haemophilus ducreyi* (cocobacil gramnegatiu).

Transmissió: via sexual.

Manifestacions clíniques: després d'un període d'incubació de 3-7 dies, apareix una úlcera, tova, molt dolorosa, de fons exsudatiu purulent-necròtic, vores serpiginoses i base friable (figura 4). Poden ser múltiples i en aquest cas solen ser bilaterals i simètriques, en mirall o “en petó” (per autoinoculació, figura 5). Pot associar-se a flux vaginal anòmal o metrorràgia. A pocs dies de l'aparició de l'úlcera, fins en el 50% de pacients es desenvolupa una adenopatia unilateral molt inflammatòria i supurativa.



PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

Diagnòstic: la PCR és el test més sensible i específic. Es recomana realitzar serologia per VIH i sífilis al diagnòstic i als 3 mesos.

Tractament: Azitromicina 1g via oral dosis única, ceftriaxona 250mg IM dosis única (preferible en gestants), ciprofloxacino 500mg/12h via oral 3 dies (contraïndicada en gestants) o eritromicina 500mg/6h via oral 7 dies.

Estudi de contactes: cal fer una cerca de contactes sexuals per avaluació diagnòstica de fins a 10 dies anteriors a l'aparició de símptomes. Caldrà realitzar tractament a les parelles sexuals independentment dels símptomes

Seguiment: cal fer un seguiment als 7 dies de tractament. La milloria simptomàtica es sol observar als 3 dies i la reepitelització a la setmana. Es recomana realitzar serologies per VIH i sífilis als 3 mesos.

A la taula 3 es mostra un diagnòstic diferencial clínic de les úlceres de transmissió sexual més freqüents.

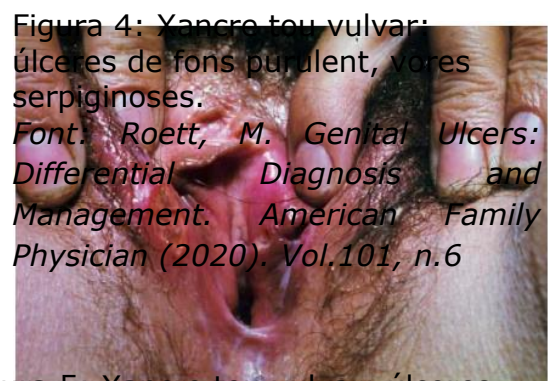


Figura 4: Xancro tou vulvar: úlceres de fons purulent, vores serpiginoses.
 Font: Roett, M. *Genital Ulcers: Differential Diagnosis and Management. American Family Physician (2020). Vol.101, n.6*

Figura 5: Xancro tou vulvar: úlceres "en petó" de distribució simètrica, per autoinoculació.

Font: Zaballos Diego P, et al. *El chancroide. Piel 2002;17(6):242-53*

	Sífilis	Xancroide	Herpes
Agent	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	VHS 1 i 2
Incubació	10-90 dies	3-7 dies	2-12 dies
Número	Única	Múltiple	Múltiple
Forma	Elíptica	Abigarrada	Policíclica
Consistència	Indurada	Tova	Tova
Disposició	Sobreelevada	Profunda	Superficial
Fons	Net	Irregular necròtic	Net
Símptomes	No dolorosa	Molt dolorosa	Dolorosa
Adenopaties	Bilaterals indolores	Unilateral dolorosa	Bilaterals doloroses

Taula 3: diagnòstic diferencial clínic de les úlceres de transmissió sexual més freqüents.

Font: Murillo, E. de E. (2018). *Protocolo diagnóstico y tratamiento de las úlceras genitales. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 12(59), 3474-3479.*

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

4. LINFOGRANULOMA VENERI

Etiologia: *Chlamydia trachomatis* (serotips L1, L2, L3). És típic de Sud-est asiàtic, Àfrica i del Carib.

Transmissió: via sexual.

Manifestacions clíniques: Es presenta en 3 fases. Després d'un període d'incubació de 1-4 setmanes, apareix una petita pàpula d'aspecte botonós, tova i indolora, que es pot erosionar adoptant un aspecte d'úlcera herpetiforme, que tanca espontàniament als pocs dies. Normalment passa desapercebuda. En una segona fase, al cap de 2-6 setmanes, apareixen masses adenopàtiques a la regió inguino-femoral confluents, doloroses i que poden drenar espontàniament amb trajectes fistulosos (figura 6). Poden cursar amb febre i malestar general. En dones, es pot afectar el recte, la vagina, el cèrvix i la uretra per dificultat de drenatge limfàtic. Pot aparèixer una fesa terciària, anomenada síndrome anogenital-rectal, que es caracteritza amb processos inflamatoris amb tendència a cronificar com proctocolitis, abscessos, fístules i estenosis del recte, així com edema i fibrosis esclerosant per limfangitis progressiva.



Figura 6: Linfogranuloma veneri.

Font: Ferreiro, M. et al. *Úlceras genitales. Dermatología Venezolana. Vol. 42, Nº 3, 2004.*

Diagnòstic: PCR amb amplificació d'àcids nucleics específic per *C. trachomatis* serotips L1, L2, L3) a partir de l'exsudat de la lesió primària o aspirat de nòduls. Cal descartar altres ITS, en particular el VIH, i valorar l'estat vacunal de VHB.

Tractament: **Doxiciclina 100mg/12h** via oral durant **21 dies**. Alternativa, **preferible en gestants: Azitromicina 500 mg, 2 comprimits cada 7 dies durant 21 dies**. No es recomana el drenatge quirúrgic del complex adenopàtic. Es mantindrà abstinència sexual fins que tan la pacient com la parella sexual hagin completat el tractament i estiguin asimptomàtiques.

Estudi de contactes: Cal examinar els contactes sexuals dels 60 dies anteriors a l'aparició de símptomes. Cal realitzar tractament independentment de la clínica.

Seguiment: es recomana realitzar seguiment dels casos amb almenys una visita per determinar adherència al tractament, resolució de signes i símptomes, així com seguiment dels contactes.

Cal recordar que és una **malaltia de declaració obligatòria**.

5. GRANULOMA INGUINAL. Donovaniosis

Etiologia: *Klebsiella granulomatis* (bactèria gram negativa). Molt infreqüent al nostre medi.

Transmissió: Via sexual.

Manifestacions clíniques: després d'un període d'incubació de fins a 40 dies, apareix una úlcera o diverses pàpules eritematoses que conflueixen i s'ulceren desenvolupant un teixit de granulació que sagna amb facilitat i amb vores evertides. No associa

	CODI DOCUMENT: GIN-PM-106	Revisió: 01 Pàgina nº 15 de 21 Data última revisió: 01/12/2023
PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS		

QUA-IM-004. Rev.08

adenopaties, tot i que hi pot haver un nòdul subcutani regional que ho simuli. Cura amb cicatriu atròfica. Sense tractament es cronifica evoluciona destrucció de teixits circumdants i fins i tot pot causar elefantiasis.

Diagnòstic: detecció de cossos de donovan a l'exudat o a la biòpsia.

Tractament: **doxiciclina 100mg/12h via oral durant 21 dies** o fins la resolució de les lesions. Alternatives: azitromicina 1g setmanal durant 21 dies o cotrimoxazol 800/160mg/12h durant 21 dies. En gestants: eritromicina 500mg/6h durant 21 dies o fins la resolució de lesions.

Seguiment: cal realitzar un seguiment fins la resolució completa de signes i símptomes i realitzar control durant 6 mesos.

Estudi de contactes: les parelles sexuals hauran de ser identificades i estudiades. Només realitzaran tractament si es confirma la infecció.

b) MALALTIES INFLAMATÒRIES SISTÈMIQUES


1. **ÚLCERA DE LIPSCHÜTZ** (úlcera vulvar aguda, ulcus vulvae acutum):

Epidemiologia: Dones joves de 10-15 anys, sexualment inactives.

Etiologia i fisiopatologia: desconegudes. Sembla ser una manifestació clínica d'una reacció d'hipersensibilitat a una infecció viral o bacteriana amb dipòsit de complexos immunitaris als vasos de la dermis, amb activació de la via del complement, microtrombosis i la necrosis tissular conseqüent. Els microorganismes relacionats son el Virus d'Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus, Salmonella typhi, virus influenza i Mycoplasma.

Manifestacions clíniques: Es caracteritza per l'aparició sobtada i ràpida (en hores o pocs dies) d'una o diverses úlceres a nivel de llavis majors, majors a 1cm, ben definides i envoltades d'una zona eritematosa (figura 7). Les úlceres solen ser toves, tenen una base purulenta grisàcia, de vores sobreleevades i nítides i son molt doloroses. Solen afectar mucoses oposades, en forma que s'ha denominat "en petó", i poden estar acompanyades de



	CODI DOCUMENT: GIN-PM-106	Revisió: 01 Pàgina nº 16 de 21 Data última revisió: 01/12/2023
PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS		

QUA-IM-004. Rev.08

disúria i fins i tot símptomes sistèmics (astènia, malestar general, febre, cefalea). Hi ha 2 formes d'aparició:

- Gangrenosa: úlceres profundes. S'associen a simptomatologia sistèmica. Habitualment bilaterals, en mirall, amb fons necròtic. Presentació més habitual.
- Miliar / Herpetiforme: úlceres múltiples i superficials, fibrinoses, amb vores eritematoses que cicatritzen ràpid i sense seqüeles. No s'associa a simptomatologia sistèmica.

Les úlceres solen resoldre en 15 dies i no recidiven. Si son recurrents, s'ha de descartar la malaltia de Behçet.

La majoria de vegades les úlceres discorren amb símptomes sistèmics inespecífics com febre, miàlgies i síndrome gripal. Tot i que en la majoria dels casos no es troba agent infeccios causant, el patogen més freqüentment identificat seria el VEB, causant de mononucleosis infecciosa. S'ha determinat que el VEB pot ser causant de les úlceres tant per citotoxicitat directa de l'epiteli vulvar com a través d'una resposta immunològica que es manifesta amb les úlceres. Altres agents infecciosos causants poden ser el CMV, influenza A, mycoplasma...

Figura 7: Úlcera de Lipschütz: base grisàcia, distribució "en petó"

Font: Mourinha V, Costa S, Urzal C, Guerreiro F.

Lipschütz ulcers: uncommon diagnosis of vulvar ulcerations. BMJ Case Rep. 2016 Feb 15;2016:bcr2015214338.

Diagnòstic: El diagnòstic es basa en la sospita clínica i l'exclusió d'altres malalties. S'ha de fer una bona i curosa anamnesis sobre història sexual. Cal preguntar per malalties sistèmiques, amb atenció particular a símptomes neurològics, gastrointestinals, genitourinaris i oculars. A l'exploració física és important buscar lesions orals i a la pell així com explorar la presència de faringitis, palpar limfadenopaties, esplenomegàlia... Cal destacar que l'ús de l'espècul no ha de ser rutinari, ja que tot i que poden estar presents lesions vaginals, la seva troballa no canviaria el maneig de la pacient i pot causar un gran desconfort en les pacients.

Es recomana incloure sempre una PCR per excloure infecció per VHS i considerar descartar també les altres malalties de transmissió sexual causants d'úlceres com sífilis, xancroide i limfogranuloma veneri. Segons la clínica, es pot considerar realitzar una analítica completa i fer serologies per VEB. Es farà el diagnòstic d'úlcera de Lipschütz quan totes les proves complementàries siguin negatives.

Tractament: és un procés autolimitat amb resolució entre 1 i 3 setmanes. L'objectiu del tractament és alleujament del dolor i evitar les cicatrius. Per tant, el maneig es basarà en l'administració d'**AINES** i/o antipirètics via oral i **corticoides locals en crema** (Clovate 0,5 mg/g crema. Es poden incloure preparats amb lidocaïna i procaïna). Es pot recomanar banys d'aigua calenta, que poden ajudar amb el dolor i alliberar material necròtic adherit. En casos greus es pot associar corticoides sistèmics. La majoria de pacients poden ser tractades a nivell ambulatori, tot i que si no és possible el control del dolor o el dolor impedeix la micció poden requerir ingrés per sondatge i analgèsia endovenosa. Caldrà valorar tractament antibiòtic en aquells casos amb signes de sobreinfecció o en afectacions extenses. Antivirals com l'aciclovir són inefectius. En casos d'úlceres amb base necròtica i esfacel, valorar realització de desbridament quirúrgic.

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

Seguiment: Les pacients han de rebre un seguiment per avaluar la bona resolució de les úlceres i pel resultat dels cultius. Si presenten recurrències, serà important realitzar un seguiment i descartar altres malalties sistèmiques com la malaltia de Behçet.

2. **MALALTIA DE BEHÇET:**

Etiologia: És una malaltia multisistèmica, crònica i d'etiologia desconeguda classificada en el grup de vasculitis d'afectació a vas sanguini de mida variable i no associada a ANCA. Sol aparèixer als 20-40 anys.

Característiques de l'úlceres genital: úlceres doloroses **recurrents** amb superfície oberta, vores ben definides, de mida variable i base necròtica groguenca (figura 8). Solen estar envoltades d'eritema i curen deixant cicatriu. Normalment es localitzen a la vulva, menys freqüentment a vagina i excepcionalment a cèrvix. Poden causar RAO.

Diagnòstic: El diagnòstic es basa en criteris clínics i exclusió d'altres malalties, no hi ha cap prova diagnòstica específica. La darrera revisió dels criteris diagnòstics ICD-10 el 2014 es mostra a la taula 4.



Figura 8: Úlceres genital de malaltia de Behçet

Font: Yesudian, P. D.; Edirisinghe, D. N.; O'Mahony, C. (2007). Behçet's disease. *International Journal of STD & AIDS*, 18(4), 221–227.

Criteris de classificació ICD-10 revisats (2014)	
Úlceres orals: menors, majors o herpetiformes - mínim 3 episodis en un període de 12 mesos	2 punts
Úlceres genitals (úlceres o cicatritzacions aftoses)	2 punts
Manifestacions oculars: uveïtis anterior, posterior o vasculitis retinina diagnosticada per oftalmòleg	2 punts
Manifestacions cutànies: eritema nodós, fol·liculitis, lesions papulo-pustuloses o nòduls acneïformes en pacients sense tractaments amb corticoides.	1 punt
Manifestacions vasculares: trombosis arterials o venoses, flebitis superficials o aneurismes.	1 punt
Manifestacions neurològiques: compromís del SNC, compromís del SNP	1 punt
Prova de patèrgia positiva (hipersensibilitat cutània - aparició de pústula estèril 24 o 48 hores posterior a punció amb agulla) (opcional)	1 punt

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

Taula 4: Criteris de classificació ICBD revisats (2014)

Font: *International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar;28(3):338-47.*

Pel diagnòstic de la malaltia de Behçet es requereixen **≥4 punts**.

Per tant, cal realitzar una exploració física curosa i dirigida als diferents aparells. A nivell genital, les úlceres vaginals i del cervix poden ser asimptomàtiques, així que si el dolor no ho impedeix és recomanable realitzar exploració amb l'espècul.

Com a proves complementàries, cal realitzar:

- Anàlítica sanguínia completa: hemograma, bioquímica general, proves de coagulació, reactants de fase aguda (VSG, PCR) marcadors de citòlisis (LDH; CPK), proteïnes totals, albúmina, estudi immunològic bàsic (immunoglobulines, C3, C4), HLA-B51.
- Estudi bàsic d'orina.
- També caldrà realitzar una PCR i un cultiu de l'úlceres per descartar ITS.

Tractament: El tractament de la malaltia de Behçet ha de ser multidisciplinar. No obstant, el tractament de les úlceres genitals i orals es basa en mesures tòpiques que es poden iniciar al moment del diagnòstic, ja que altres medicacions més potents són inefectives. El tractament d'aquestes es basa en ús de corticosteroides tòpics i analgesia amb AINEs. El tacrolimus tòpic també pot ser útil en lesions orals i genitals. Com a medicacions orals, es pot utilitzar colchicina 0.6mg/8h o dapsona 100mg/24h.

Seguiment: davant d'una sospita de malaltia de Behçet, cal demanar una primera visita amb el servei de reumatologia.

3. **MALALTIA DE CROHN METASTÀSICA:**

Etiologia: la malaltia de Crohn metastàsica (MCM) que es defineix com lesió cutània granulomatosa que apareix en qualsevol àrea de la pell separada del sistema gastrointestinal. Pot aparèixer amb o sense manifestacions gastrointestinals. És una entitat molt infreqüent.

Característiques clíniques: es caracteritza per un comportament molt heterogeni, tant en l'expressió clínica com a en l'afectació a la qualitat de vida de les pacients. La presentació genital pot anar des d'úlceres profundes i eritematoses (figura 9) fins a úlceres lineals ("knife-like") localitzades a plecs inguinal, gluti o interlabial (figura 10). Trajectes fistulosos des de l'intestí a la pell suprajacent poden confondre's amb úlceres. Pot aparèixer edema difús, dur, indolor i inespecífic a



PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

llavis majors. Poden aparèixer adenopaties bilaterals doloroses. Les úlceres poden aparèixer en altres localitzacions cutànies.

Diagnòstic: es basa en una combinació d'un quadre clínic compatible amb antecedents de malaltia de Crohn i el diagnòstic histològic mitjançant una biòpsia, en la que s'observen granulomes no caseïficans típics de la malaltia.

Tractament: no existeix un tractament establert donada la heterogeneïtat del seu comportament i la infreqüència de presentació. Es basa en el tractament de la malaltia intestinal subjacent i en l'aplicació de corticoides, tan locals com sistèmics associats a altres immunosupressors o biològics. S'han reportat casos que han requerit de cirurgia.

Seguiment: davant la sospita de malaltia de Crohn metastàtica, caldrà realitzar una consulta amb el servei de malalties de l'aparell digestiu pel seu diagnòstic i tractament acurat.



Figura 10: úlcera lineal al plec gluti en pacient amb malaltia de Crohn.

Font: Susan Leu; Patricia K. Sun; et.al. *Clinical Spectrum of Vulva Metastatic Crohn's Disease*. (2009). 54(7), 1565–1571.

4. **EXANTEMA FIX MEDICAMENTÓS**

Etiologia: és una reacció al·lèrgica medicamentosa de fisiopatogènia desconeguda. Hi ha diversos medicaments descrits que poden causar-lo, entre els quals: AINEs, salicilats, anticonceptius orals, paracetamol, metamizol, benzodiazepines, alguns antibiòtics (sulfamides, cotrimoxazol, amoxicil·lina, ampicil·lina, eritromicina, azitromicina, doxiciclina, clindamicina, tetraciclina...) i alguns antiepilèptics com la carbamazepina.

Característiques clíniques: es caracteritza per aparició d'una màcula arrodonida o ovalada, edematosa i vermella o violàcia, ben delimitada després de minuts o hores de l'exposició al fàrmac desencadenant. Poden evolucionar a lesions ampolloses causant erosions secundàries molt doloroses. Pot afectar qualsevol zona de pell i mucoses. Quan es retira el fàrmac, les lesions desapareixen en un parell de setmanes deixant una hiperpigmentació residual marró fosca/violeta que pot persistir durant mesos o anys. Sol aparèixer sempre en la mateixa localització després de la ingesta del fàrmac causant de forma característica, tot i que pot estendre's a altres localitzacions.

Diagnòstic: és un diagnòstic clínic, basat en la distribució de les lesions, la morfologia i els antecedents de l'administració de fàrmacs i resolució al retirar-lo. Es poden realitzar proves complementàries com les proves de provocació oral, proves de contacte i un estudi histològic mitjançant biòpsia, que fa el diagnòstic definitiu.

Tractament: consisteix en la retirada de l'agent causant. Es pot realitzar tractament simptomàtic amb analgèsia corticoides tòpics i, en casos greus, pot ser necessari desbridat el teixit necròtic.

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

BIBLIOGRAFIA

1. Eusebio Murillo. 2018. "Protocolo Diagnóstico y Tratamiento de Las Úlceras Genitales." *Medicine* 12 (59): 3474–79.
2. Oliver Díaz, M, Á Santalla Hernández, S López Criado, M Naveiro Fuentes, P Duarte Maldonado, and J Fernández Parra. n.d. "Úlcera Vulvar Aguda o de Lipschütz: Comparación de 2 Casos Clínicos." *Clínica e Investigación En Ginecología y Obstetricia*. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2012.12.009>.
3. D. de Argila Fernández-Durán; F.F. Rodríguez-Vidigal (2006). *Protocolo diagnóstico y tratamiento empírico de las lesiones ulceradas en el área genital.* , 9(55), 0–3605. doi:10.1016/s0211-3449(06)74226-6
4. Tsimis, M.E. and Sheffield, J.S. (2017), Update on syphilis and pregnancy. *Birth Defects Research*, 109: 347-352. <https://doi.org/10.1002/bdra.23562>
5. Cunha Ramos M, Nicola MRC, Bezerra NTC, Sardinha JCG, Sampaio de Souza Morais J, Schettini AP. Genital ulcers caused by sexually transmitted agents. *An Bras Dermatol*. 2022 Sep-Oct;97(5):551-565. doi: 10.1016/j.abd.2022.01.004. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35868971; PMCID: PMC9453525.
6. J.M. Martín; G. Villalón; E. Jordá (2009). *Actualización en el tratamiento del herpes genital.* , 100(1), 0–32. doi:10.1016/s0001-7310(09)70053-5
7. Hammad, W. A. B., & Konje, J. C. (2021). *Herpes simplex virus infection in pregnancy – An update. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 259, 38–45. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.01.0
8. Parra-Sanchez, M. Úlceras genitales por virus herpes simplex. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.10.020
9. Roett, M. Genital Ulcers: Differential Diagnosis and Management. *American Family Physician* (2020). Vol. 101, num 6.
10. Zaballos Diego P, et al. *El chancroide. Piel* 2002;17(6):242-53
11. Ferreiro, M. et al. *Úlceras genitales. Dermatología Venezolana*. Vol. 42, Nº 3, 2004.
12. Bulur, Isil; Onder, Meltem (2017). *Behçet's Disease. Clinics in Dermatology*, (), S0738081X17301001–. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.06.004
13. Instituto de Salud Carlos III. Protocolo de vigilancia de la Sífilis. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20S%C3%ADfilis.pdf>
14. Instituto de Salud Carlos III. Protocolo de vigilancia de Linfogramuloma Venéreo. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A->

PROTOCOL DE ÚLCERES GENITALS

QUA-IM-004. Rev.08

[Z/Linfogranuloma%20venereo/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Linfogranuloma%20ven%C3%A9reo.pdf](#)

14. Adhikari, Emily H. (2020). *Syphilis in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology*, 135(5), 1121–1135. doi:10.1097/AOG.0000000000003788
 15. Vismara, Stefano A.; Lava, Sebastiano A. G.; Kottanattu, Lisa; Simonetti, Giacomo D.; Zraggen, Lorenzo; Clericetti, Caterina M.; Bianchetti, Mario G.; Milani, Gregorio P. (2020). *Lipschütz's acute vulvar ulcer: a systematic review. European Journal of Pediatrics*, (), –. doi:10.1007/s00431-020-03647-y
 16. Jill S. Huppert (2010). *Lipschutz ulcers: evaluation and management of acute genital ulcers in women.* , 23(5), 533–540. doi:10.1111/j.1529-8019.2010.01356.x
 17. Davatchi, Fereydoun; Chams-davatchi, Cheyda; Shams, Hormoz; Shahram, Farhad; Nadji, Abdolhadi; Akhlaghi, Massoomeh; Faezi, Tahreh; Ghodsi, Zahra; Sadeghi Abdollahi, Bahar; Ashofteh, Farimah; Mohtasham, Negin; Kavosi, Hoda; Masoumi, Mariam (2016). *Behcet's Disease: Epidemiology, Clinical Manifestations, and Diagnosis. Expert Review of Clinical Immunology*, (), 1744666X.2016.1205486–. doi:10.1080/1744666x.2016.1205486
 18. Yesudian, P. D.; Edirisinghe, D. N.; O'Mahony, C. (2007). *Behcet's disease. International Journal of STD & AIDS*, 18(4), 221–227. doi:10.1258/095646207780658935
 19. Calzada-Hernández J. Enfermedad de Behçet. *Protoc diagn ter pediater*. 2020;2:201-212
 20. Susan Leu; Patricia K. Sun; James Collyer; Aimee Smidt; Catherine S. Stika; Bethanee Schlosser; Ginat W. Mirowski; Arvydas Vanagunas; Alan L. Buchman (2009). *Clinical Spectrum of Vulva Metastatic Crohn's Disease.* , 54(7), 1565–1571. doi:10.1007/s10620-008-0448-y
 21. Marta Romero Gutiérrez; Mariano Alcántara Torres; Concepción Muñoz Rosas; Ana Zaida Gómez Moreno; Antonio Guardiola Arévalo; Rufo Rodríguez Merlo; José María Carrobles Jiménez (2010). *Enfermedad de Crohn metastásica.* , 33(6), 0–444. doi:10.1016/j.gastrohep.2010.03.007
- Núñez Naranjo, M. M., & Rodas Espinoza, A. F. (2014). Exantema fijo medicamentoso generalizado. *Medici*