

POLIMORFISMO CLÍNICO DE LINFOGRANULOMA VENÉREO ANORRECTAL EN LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

LUCIANA LA ROSA¹, LAURA VIDLER LÓPEZ², ANDREA C. ENTROCASSI^{3, 4}, BRIAN SANTOS²,
DOLORES CAFFARENA¹, MARCELO RODRÍGUEZ FERMEPIN^{3, 4}

¹Centro Privado de Cirugía y Coloproctología, ²División Cirugía, Hospital Fernández,

³Cátedra de Microbiología Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires,

⁴Instituto de Investigación en Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen Desde 2003, en los países desarrollados han aumentado las comunicaciones sobre casos de linfogranuloma venéreo con cuadros clínicos diferentes de la forma inguinal clásica. Las presentaciones anorrectales, hasta hace poco atípicas, predominan en hombres infectados por HIV que tienen sexo con hombres. El objetivo de este trabajo es informar sobre la presencia de esta infección en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y describir sus variadas manifestaciones clínicas. En el contexto de una pesquisa sistemática de la infección rectal por clamidias, en apenas un trimestre fueron identificados ocho casos de linfogranuloma venéreo por *Chlamydia trachomatis* biovar LGV en hombres HIV positivos que tienen sexo con hombres. Las manifestaciones anorrectales más frecuentes fueron pujo, tenesmo, urgencia evacuatoria y secreción mucosa o hemopurulenta. En su mayoría presentaban proctitis leve o moderada, acompañada en algunos casos de lesiones perianales. Dados el polimorfismo y la inespecificidad de las manifestaciones clínicas del linfogranuloma venéreo rectal, se advierte sobre la circulación de esta infección en nuestro medio. En caso de detectar *Chlamydia trachomatis*, es importante genotipificarla para el correcto diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y también para su vigilancia epidemiológica. Si la genotipificación no es posible, se debe considerar el caso como producido por el biovar LGV y aplicar el tratamiento correspondiente.

Palabras clave: proctitis, linfogranuloma venéreo, *Chlamydia trachomatis*, HIV, hombres que tienen sexo con hombres, infecciones de transmisión sexual

Abstract *Clinical polymorphism of anorectal lymphogranuloma venereum in Buenos Aires City.* From 2003 to date there has been a rising number of reports from developed countries on cases of lymphogranuloma venereum with anorectal localization in HIV-infected men who have sex with men. This localization differs from the classical inguinal abscesses which are typical of the disease in the tropics. The objective of this work is to document the presence of anorectal lymphogranuloma venereum in Buenos Aires and to describe its varied clinical manifestations. In the context of a systematic survey of rectal chlamydial infection, in just one trimester, eight cases of lymphogranuloma venereum caused by *Chlamydia trachomatis* biovar LGV were identified in HIV-infected men who have sex with men. The most frequent anorectal manifestations were pus, tenesmus, rectal urgency, and mucous or haemopurulent discharge. The proctitis was mostly mild or moderate and, in some cases, it was accompanied by perianal lesions. Given the great polymorphism and unspecificity of the clinical manifestations of the disease, we warn on the presence of this form of rectal lymphogranuloma venereum in our setting. If *Chlamydia trachomatis* is detected, it should be genotyped, not only for the correct diagnosis and treatment but also for epidemiological surveillance. Where genotyping is not available, the disease must be considered as caused by the LGV biovar and treated accordingly.

Key words: proctitis, lymphogranuloma venereum, *Chlamydia trachomatis*, HIV, men who have sex with men, sexually transmitted infections

El linfogranuloma venéreo es una enfermedad sistémica ocasionada por la infección por cepas del biovar LGV de *Chlamydia trachomatis*. Esta bacteria de crecimiento

intracelular obligado se clasifica en genotipos del A al L, organizados en dos biovars o biotipos: TRIC y LGV. Los genotipos A, B y C producen tracoma ocular, los genotipos del D al K causan infecciones sexualmente transmisibles de localización genital, rectoanal y ocular, y los genotipos L1, L2 y L3, pertenecientes al biovar LGV, son los responsables del linfogranuloma venéreo, también transmisible sexualmente. Se estima que la infección por

Recibido: 19-III-2018

Aceptado: 14-V-2018

Dirección postal: Luciana La Rosa, José Antonio Cabrera 3840 8° A, 1186 Buenos Aires, Argentina

e-mail: lucianalarosa@gmail.com

Chlamydia trachomatis afecta anualmente a cien millones de personas en el mundo^{1,2}.

Cuando la infección rectal es sintomática, según los genotipos involucrados, se puede manifestar como una forma leve de proctitis (generalmente por el biovar TRIC) u otra de mayor gravedad que se manifiesta por urgencia evacuatoria, tenesmo, proctalgia, mucorrea y proctorragia (habitualmente por el biovar LGV)³⁻⁵. La tipificación de la cepa de *Chlamydia trachomatis* presente en la mucosa rectal permite diferenciar entre biovar LGV y no LGV. Las cepas del biovar LGV tienen la capacidad de penetrar tanto piel como mucosas y diseminarse hacia los ganglios linfáticos y de este modo causar la enfermedad sistémica ulcerativa conocida como linfogranuloma venéreo.

Si bien el linfogranuloma venéreo es una enfermedad endémica de zonas tropicales y subtropicales, con muy baja incidencia en el resto del mundo, se ha observado desde 2003 un aumento de las infecciones por cepas del biovar LGV a nivel mundial. La mayoría de los pacientes que cursan la enfermedad con localización rectal son hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y presentan serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV+)⁴. El compromiso rectal se considera una forma clínica emergente en los países desarrollados⁶⁻⁹. La información respecto de esta infección en América Latina es escasa^{10,11}.

Un trabajo efectuado en la ciudad de Buenos Aires¹², Argentina detectó infección por *Chlamydia trachomatis* de localización anal en el 2.9% de 492 HSH asintomáticos. Sin embargo, se desconoce la prevalencia de *Chlamydia trachomatis* y los genotipos involucrados en la infección anorrectal sintomática en Argentina.

Se presenta una serie de ocho casos de linfogranuloma venéreo con variadas manifestaciones anorrectales causados por *Chlamydia trachomatis* biovar LGV¹³. El

objetivo de este trabajo es documentar la detección de casos de linfogranuloma venéreo ano-rectal en un corto período de tiempo en nuestro medio y alertar acerca del polimorfismo clínico de esta entidad.

Casos clínicos

Entre septiembre y noviembre de 2017, en el contexto de un estudio colaborativo y prospectivo (aún en curso) de pesquisa sistemática y tipificación de *Chlamydia trachomatis* rectal, detectamos ocho casos de infección por el biovar LGV en pacientes con antecedentes y síntomas compatibles con proctitis secundaria a infecciones de transmisión sexual. Los pacientes incluidos en el estudio provenían de dos centros asistenciales (uno público y otro privado) especializados en coloproctología de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación, Hospital Fernández y los pacientes firmaron un consentimiento informado. Las muestras obtenidas fueron procesadas para la detección y caracterización molecular de *Chlamydia trachomatis* en el laboratorio de la Unidad de Estudios de *Chlamydiae* y Otras Infecciones del Tracto Genital de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Todos los pacientes eran HSH, su edad promedio era 31.4 (rango: 22 a 36) años. Todos eran HIV+ en tratamiento antirretroviral de alta eficacia y presentaban antecedente de sexo anal receptivo y oro-anal no protegido una a dos semanas antes del comienzo de los síntomas. Ninguno refirió contacto con otro de los pacientes incluidos en el estudio. Los ocho manifestaron síntomas anorrectales compatibles con proctitis: pujo, tenesmo, urgencia evacuatoria y secreción mucosa o hemopurulenta. La apariencia endoscópica de la proctitis fue de diversa magnitud: en cinco casos, leve a moderada y en tres, grave. Una de estas últimas había sido interpretada en otro centro como enfermedad inflamatoria intestinal. Uno de los pacientes con proctitis leve presentaba un tumor inflamatorio rectal asociado. Dos tenían manifestaciones perianales (una úlcera y una fístula). En cinco casos se constató asociación con una o más infecciones de transmisión sexual (Tabla 1).

El tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta la consulta fue menor de un mes en todos los casos, con excep-

TABLA 1.— Antecedentes epidemiológicos y características clínicas de los pacientes HSH HIV+.

Caso	Edad	Sexo anal no protegido	Sexo oro-anal	Sifilis	Gonorrea	Otras ITS	HPV	Secreción	Tenesmo	Proctitis	Tumor	Fístula/ úlcera anal	Símil EII
1	26	Sí	Sí	No	No	No	No	Hemopurulenta	Sí	Leve	No	No	No
2	31	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Hemopurulenta	Sí	Grave	No	No	No
3	36	Sí	Sí	No	No	No		Hemática	Sí	Leve	No	No	No
4	33	Sí	Sí	No	No	<i>Gardnerella vaginalis</i>	Sí	Hemopurulenta	Sí	Leve	No	Fístula	No
5	22	Sí	No	No	Sí	No	No	Serosa	Sí	Leve	Nódulo rectal	No	No
6	28	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Hemopurulenta	Sí	Grave	No	Úlcera	Sí
7	36	Sí	Sí	No	No	No	No	Hemopurulenta	Sí	Moderada	No	No	No
8	31	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Hemopurulenta	Sí	Grave	No	No	No

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres; HIV+: Serología positiva para el virus de inmunodeficiencia adquirida; ITS: Infecciones de transmisión sexual; HPV: Virus del papiloma humano; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ción del que semejaba una enfermedad inflamatoria intestinal, que llevaba 10 meses de evolución. La Tabla 1 muestra las características de los casos, los síntomas y los hallazgos endoscópicos.

La identificación del agente causal se realizó mediante pruebas moleculares aplicadas a las muestras de hisopado anal. Se extrajo el ADN por un método comercial siguiendo las instrucciones del fabricante (*Zymo Research*). Se detectó *Chlamydia trachomatis* mediante la amplificación de un fragmento del plásmido críptico utilizando PCR en tiempo real según las instrucciones del fabricante (Nanogene®), quien declara sensibilidad y especificidad superiores al 98%. Las muestras que resultaron positivas fueron tipificadas por PCR-RFLP según el protocolo de Lan y col.¹³ utilizando una PCR anidada sobre el gen *ompA* seguida de restricción enzimática. En todos los casos se logró la curación de la proctitis luego del tratamiento con doxiciclina 100 mg c/12 h por vía oral durante tres semanas². Luego de finalizado el tratamiento antibiótico, la fístula perianal observada en un caso persiste, pero asintomática, y el paciente con enfermedad de larga evolución continúa con una estenosis corta supraanal.

Discusión

Publicaciones recientes ponen en evidencia que la proctitis por *Chlamydia trachomatis* es una forma de presentación emergente del LGV^{4, 6-8, 14}. En Argentina, Bermejo y col.¹⁰ describieron un caso clínico con sospecha de LGV con manifestación anorrectal e inguinal simultánea en un paciente HIV+. Si bien en un hisopado anal se identificó *Chlamydia trachomatis* mediante PCR, no se determinó el biotipo. En 2016, durante el 87° Congreso Argentino de Cirugía, dos de las autoras de ese trabajo presentaron un caso de infección rectal por *Chlamydia trachomatis* simulando enfermedad inflamatoria intestinal y otro caso semejando un tumor maligno, pero sin confirmar el biovar LGV en ninguno de ellos.

Como en otros informes, los pacientes incluidos en el presente análisis fueron HSH HIV+ que mantuvieron prácticas sexuales anales y orales sin protección. Al igual que lo descrito en la bibliografía internacional, los casos de nuestra serie cursaron con síntomas y signos de proctitis como constipación, secreción mucopurulenta, sangrado rectal, prurito, proctalgiya, pujo, tenesmo, y el caso más grave simuló una enfermedad inflamatoria intestinal. La mucosa rectal se presentó eritematosa, friable o con úlceras. En algunos casos, se asoció a abscesos perianales, fisuras, fístulas y uno evolucionó a estenosis^{3, 5, 7, 11, 15}. En conjunto, estas observaciones reflejan el polimorfismo clínico de la enfermedad.

La proctitis es una manifestación inespecífica de diversos orígenes y el hallazgo endoscópico *per se* no es suficiente para definir su etiología, tal como se observa en esta casuística. Además, la presentación orificial es motivo de consulta frecuente y, en general, no es debida a infecciones de transmisión sexual. Por lo tanto, solo una anamnesis minuciosa permite presumir una infección por *Chlamydia trachomatis*. En esta serie, el alto nivel

de sospecha clínica de infección de transmisión sexual anorrectal y la detección de *Chlamydia trachomatis* con tipificación del biovar LGV permitieron el diagnóstico en una etapa temprana. Esto explica que hayamos detectado formas leves o moderadas de proctitis en la mayoría de los casos.

Para prevenir el avance a proctitis graves, evitar complicaciones y detener la cadena de transmisión, resulta fundamental realizar el diagnóstico preciso e instaurar el tratamiento precoz. La tipificación resultó clave para definir la duración del tratamiento, además de aportar información epidemiológica útil. Al igual que otras infecciones de transmisión sexual ulcerativas, el linfogranuloma venéreo facilita la transmisión del HIV, por lo que, ante este diagnóstico, se debe realizar su pesquisa junto con la de otras infecciones de transmisión sexual como sífilis, gonorrea y hepatitis B.

En síntesis, se trata de la primera serie de casos de linfogranuloma venéreo anorrectal documentada en Argentina y los casos fueron detectados en un periodo de tiempo llamativamente corto. Dada su importancia para la salud pública, advertimos sobre la emergencia de esta entidad en nuestro medio y sugerimos que, ante la detección de *Chlamydia trachomatis* en anorrecto, particularmente en HSH-HIV+, en caso de no tener acceso a la identificación del genotipo, se lo considere como biovar LGV y se prescriba el tratamiento correspondiente.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Lanjouw E, Ourburg S, de Vries HJC, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS* 2016; 27: 333-48.
2. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1-137.
3. de Vries HJ, Zingoni A, Kreuter A, et al. 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015; 29: 1-6.
4. Pallawela SN, Sullivan AK, Macdonald N, et al. Clinical predictors of rectal lymphogranuloma venereum infection: results from a multicentre case-control study in the U.K. *Sex Transm Infect* 2014; 90: 269-74.
5. Stoner BP, Cohen SE. Lymphogranuloma venereum 2015: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (Suppl 8): S865-73.
6. De Vrieze NH, van Rooijen M, Schim van der Loeff MF, de Vries HJ. Anorectal and inguinal lymphogranuloma venereum among men who have sex with men in Amsterdam, the Netherlands: trends over time, symptomatology and concurrent infections. *Sex Transm Infect* 2013; 89: 548-52.
7. Rodríguez-Domínguez M, Puerta T, Menéndez B, et al. Clinical and epidemiological characterization of a lymphogranuloma venereum outbreak in Madrid, Spain: co-circulation of two variants. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 219-25.
8. Leguas H, Garcia de Olalla P, Arando M, et al. Lym-

- phogranuloma venereum: a hidden emerging problem, Barcelona, 2011. *Euro Surveill* 2012; 17. pii: 20057.
9. Parra-Sánchez M, García-Rey S, Pueyo Rodríguez I, et al. Clinical and epidemiological characterisation of lymphogranuloma venereum in southwest Spain, 2013-2015. *Sex Transm Infect* 2016; 92: 629-31.
 10. Bermejo A, Gagliardi M, Olivares L, Mazzaroni S, Cohen Sabban G. Linfogranuloma venéreo, nuevas presentaciones: a propósito de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am* 2017; 45: 59-63.
 11. Guzela VR, Gonçalves AP, Nadal LRM, Manzione TS, Manzione CR, Nadal SR. Proctite por *Chlamydia trachomatis*: importante diagnóstico diferencial de proctite ulcerativa inespecífica. *J Coloproctol (Rio J)* 2017; 37 (S1): 136-7.
 12. Pando MA, Balán IC, Marone R, et al. HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men recruited by RDS in Buenos Aires, Argentina: high HIV and HPV infection. *PLoS One* 2012; 7: e39834.
 13. Lan J, Walboomers JMM, Roosendaal R, et al. Direct detection and genotyping of *Chlamydia trachomatis* in cervical scrapes by using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1060-5.
 14. Foschi C, Marangoni A, D' Antuono A, et al. Prevalence and predictors of lymphogranuloma venereum in a high risk population attending a STD outpatients clinic in Italy. *BMC Res Notes* 2014, 7: 225.
 15. Assi R, Hashim PW, Reddy VB, Einarsdottir H, Longo E. Sexually transmitted infections of the anus and rectum. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15262-8.

[...] *Las cosas que hacen reír o sonreír hace tres, seis o diez siglos no son las mismas que ahora provocan la carcajada o suscitan la sonrisa. La marcha de un pueblo está marcada en los libros de sus humoristas. Paralelamente a la sonrisa evoluciona la angustia y la congoja ante el dolor. Muchas cosas que antes dejaban indiferentes a los hombres nos apenan y angustian ahora; mañana, es decir, dentro de un siglo, de dos siglos, cosas y espectáculos ahora corrientes habrán desaparecido, y su recuerdo llenará de horror a quienes lo evoquen.*

Azorín (José Martínez Ruiz) (1873-1967)

La evolución de la sensibilidad. Clásicos y modernos. Sexta edición.
Buenos Aires: Losada, 1961, p 32