



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Respuesta completa al tratamiento con doxiciclina en pacientes con infección por VIH-1 con proctitis por linfogranuloma venéreo

Eva Heras^{a,*}, Josep M. Llibre^a, Elisa Martró^{b,d}, Jordi Casabona^{c,d}, Raquel Martín^e y Guillem Sirera^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

^c ICO-CEEISCAT, Institut Català d'Oncologia (ICO), Centre estudis epidemiològics de les infeccions de transmissió sexual i sida de Catalunya, Barcelona, España

^d CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

^e Department of Infectious Diseases, Aalborg Hospital, Aarhus University Hospital, Aalborg, Denmark

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de enero de 2010

Aceptado el 12 de julio de 2010

Palabras clave:

Linfogranuloma venéreo

Chlamydia trachomatis

Doxiciclina

R E S U M E N

Objetivos: Describir las características de una serie de 15 casos con proctitis por linfogranuloma venéreo (LGV) en varones con infección por VIH-1, valorando la respuesta al tratamiento con doxiciclina durante 21 días.

Pacientes y métodos: Estudio observacional que describe una serie de casos con LGV diagnosticados en la Unidad de VIH del Hospital Germans Trias i Pujol entre marzo del 2008 y abril del 2009.

Resultados: Se incluyeron un total de 15 pacientes, todos ellos hombres y que mantenían relaciones sexuales con hombres (HSH), con infección por el VIH-1 y sintomatología de proctitis aguda/subaguda. En todos los casos se determinó *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) en muestra rectal mediante técnica de PCR, que después del tratamiento con doxiciclina oral (100 mg/12 h) durante 21 días se negativizó. Por técnica de hibridación reversa se confirmó el serovar L2 en todas las muestras.

Conclusiones: El diagnóstico de la proctitis por LGV precisa de una elevada sospecha por parte del clínico, puesto que su presentación clínica es habitualmente inespecífica. El tratamiento con doxiciclina en el LGV erradica la *C. trachomatis* en pacientes VIH.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Lymphogranuloma venereum proctocolitis in men with HIV-1 infection

A B S T R A C T

Introduction: We present a series of 15 cases with lymphogranuloma venereum (LGV) with the aim of evaluating the response to a 21-day oral course of doxycycline (100 mg twice daily).

Patients and methods: It is an observational study where we describe a series of cases with LGV diagnosed in the Hospital Germans Trias i Pujol's HIV Unit between March 2008 and April 2009.

Results: All our patients were HIV infected men who had sex with men with proctitis in 80% of the cases. In all of them *Chlamydia trachomatis* was determined by PCR on rectal swab specimens, with a negative result after 21 days of treatment with doxycycline. Serovar L2 was confirmed in all the specimens with the reverse hybridization technique.

Discussion: A high index of clinical suspicion is the mainstay to the early diagnosis of LGV since the clinical presentation remains unspecific. The treatment with doxycycline eradicates *C. trachomatis* in HIV patients with LGV.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Lymphogranuloma venereum

Chlamydia trachomatis

Doxycycline

Introducción

El linfogranuloma venéreo (LGV) es una infección de transmisión sexual causada por *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) de

las variedades serológicas L1, L2, L3. Se trata de una infección endémica en países tropicales incluyendo África, en el sudeste Asiático, y en América central y del sur. En el 2003 se comunicó un brote de LGV con una nueva cepa L2b entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en Rotterdam, Holanda¹. Desde entonces se han descrito otros brotes de LGV en Norte América, Australia y distintas ciudades Europeas^{2,3}. Los dos primeros casos detectados en España fueron diagnosticados en Barcelona en el año 2004⁴.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evahmu@hotmail.com (E. Heras).

Tabla 1

Resumen de las características de los pacientes con linfogranuloma venéreo.

Paciente	Carga viral	CD4	TARGA*	Síntomas	Inicio síntomas	Duración síntomas (meses)	Colonoscopia	PCR de <i>C. trachomatis</i> Frotis rectal	Control post-tratamiento de PCR de <i>C. trachomatis</i> F. rectal	Serovar de <i>C. trachomatis</i>	PCR de <i>N. gonorrhoeae</i>
1	< 50	660	Sí	Proctitis	Mayo 2008	1	Sí	+	Sí (negativo)	L2	–
2	< 50	449	Sí	Proctitis	Junio 2008	5	Sí	+	No realizado	L2	–
3	54.000	358	Sí	Dolor abdominal	Marzo 2008	2	Sí	+	Sí (negativo)	L2	–
4	83.000	360	Sí	Proctitis	Abril 2008	2	Sí	+	Sí (negativo)	L2	+
5	100	414	Sí	Proctitis	Marzo 2008	1	No	+	No realizado	L2	–
6	< 50	535	Sí	Proctitis	Diciembre 2007	3	Sí	+	Sí (negativo)	L2	–
7	2.000	686	Sí	Úlcera perianal	Marzo 2008	1	No	+	Sí (negativo)	L2	–
8	< 50	1300	Sí	Proctitis	Febrero 2008	6	Sí	+	Sí (negativo)	L2	–
9	37.000	608	No	Proctitis	Junio 2008	1	Sí	+	Sí (negativo)	L2	–
10	< 50	445	Sí	Proctitis	Junio 2008	6	No	+	Sí (negativo)	L2	–
11	65.000	757	No	Proctitis	Octubre 2008	2	No	+	No realizado	L2	–
12	5.300	571	No	Proctitis	Noviembre 2008	1	No	+	Sí (negativo)	L2	+
13	< 50	874	Sí	Asintomático			No	+	No realizado	L2	–
14	< 50	529	Sí	Proctitis	Septiembre 2008	8	Sí	+	Sí (negativo)	L2	–
15	< 50	795	Sí	Proctitis	Enero 2009	1	No	+	Sí (negativo)	L2	–

Carga viral: número de copias de ARN de HIV; TARGA*: tratamiento antiretroviral de gran actividad; NR: no realizado

Como rasgo característico los brotes ocurrieron mayoritariamente en HSH.

A raíz de la nueva situación epidemiológica en Cataluña el LGV se considera una Enfermedad e Declaración Obligatoria Individualizada (EDO) desde 2007⁵. Según estudios epidemiológicos el factor de riesgo más importante identificado para contraer la infección por LGV es la coinfección por VIH-1⁶.

En un estudio publicado en 2009 y que incluía pacientes HSH, se evidenció que prácticamente no existe reservorio de casos asintomáticos de LGV, siendo su prevalencia a nivel anorectal del 0,9%. En este trabajo la mayoría de pacientes con LGV a nivel rectal presentaban síntomas⁷.

Clínicamente el LGV, se puede presentar como un síndrome inguinal con linfadenitis inguinal o como un síndrome rectal caracterizado por una proctitis o proctocolitis ulcerosa que frecuentemente puede llevar a un diagnóstico erróneo. Según las guías norteamericanas de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) el tratamiento debe realizarse con doxiciclina oral durante 21 días⁸. Otro estudio reciente confirma esta práctica, evidenciando que en la proctitis por LGV, el ARN de la *C. trachomatis*, en muestras rectales, persiste aún a los 16 días de tratamiento⁹. A diferencia del ADN de *Chlamydia* que puede persistir en muestras rectales durante un período prolongado, incluso después de un tratamiento correcto, el ARN solo puede estar producido por una bacteria metabólicamente activa¹⁰.

Las complicaciones tardías que se pueden derivar de una infección ano-rectal no tratada pueden ser graves e incluyen abscesos, fístula anal y estenosis rectal. Por otra parte, en ausencia de tratamiento, la cadena epidemiológica de transmisión sexual se mantiene activa. Por todo ello, además de considerar la posibilidad de esta enfermedad ante una clínica de proctitis, también es muy importante completar correctamente los 21 días de tratamiento con doxiciclina oral. El objetivo del estudio es presentar una serie de 15 casos con LGV, valorando posteriormente la respuesta al tratamiento con doxiciclina.

Pacientes y métodos

Se describen las características de una serie de HSH con infección por VIH-1 con proctocolitis por LGV valorados en la Unidad de VIH de nuestro hospital. Durante el período de marzo del 2008 a abril del 2009, se diagnosticaron 15 casos de proctocolitis por LGV. El diagnóstico de LGV se realizó en el servicio de Microbiología del mismo hospital en base a los resultados de PCR de *C.*

trachomatis en muestras de exudado rectal, procediendo posteriormente a su genotipado. Para el diagnóstico molecular, el escobillón rectal se conservó en un medio adecuado (multi-Collect Specimen Collection Kit, Abbott Molecular, Des Plaines, IL, EE.UU.), y tras la extracción del ADN, se realizó una técnica de amplificación de ácidos nucleicos con formato de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (Abbott RealTime™ CT/NG Assay, Abbott Molecular) para la detección simultánea *C. trachomatis* (plásmido críptico) y *N. gonorrhoeae* (gen *opa*). En las muestras positivas para *C. trachomatis*, se procedió al genotipado en tres pasos mediante reactivos de Labo Bio-medical Products B.V. (EV Rijswijk, The Netherlands)^{11,12}: 1) PCR multiplex de la región VD2 del gen *omp1* y el plásmido críptico; 2) detección del producto amplificado por enzoinmunoensayo mediante una sonda específica para confirmar la presencia de *C. trachomatis*; y 3) hibridación reversa del producto amplificado correspondiente al gen *omp1* con sondas específicas de serogrupo y serovar.

En un estudio reciente¹³ este ensayo ha demostrado tener la misma eficacia en la detección de las serovares causantes de LGV que la técnica de PCR en tiempo real basada en el gen *pmpH*; además, esta técnica está comercializada y ofrece los controles apropiados para garantizar la validez de los resultados obtenidos.

Resultados

Todos los pacientes fueron hombres HSH, procedentes de Cataluña, mayoritariamente de la provincia de Barcelona. Ninguno de ellos había viajado al trópico durante los últimos 60 días. Todos los casos fueron valorados en la consulta de proctología de la Unidad de VIH. Algunos habían sido derivados a nuestra Unidad después de meses de sintomatología digestiva inespecífica atendida ambulatoriamente. Como se muestra en la *tabla 1*, el primer caso fue diagnosticado en marzo del 2008, y hasta febrero del 2009 se confirmaron 14 casos adicionales. La edad media fue de 43 años (rango: 30-53 años). Todos presentaban infección por VIH-1, y doce de ellos recibían tratamiento antiretroviral. En ocho casos la carga viral plasmática de VIH-1 fue indetectable (< 50 copias/ml), con una media de 622 células T CD4 (rango: 358-1.300). En el momento del diagnóstico, 14 pacientes presentaban sintomatología intestinal, con una duración media de la clínica de 2,73 meses (1 a 8 meses). El 80% de los casos presentaban proctitis (definida como inflamación de la mucosa rectal que causa dolor rectal, tenesmo, o rectorragias). Uno de ellos refirió dolor abdominal con alteración del ritmo deposicional y fiebre. El examen físico externo reveló una úlcera perianal

en un paciente. En 8 casos (53%) se realizó una colonoscopia, y sólo dos de ellos tenían otras pruebas de imagen complementarias como una tomografía (TC) abdominal y una resonancia magnética (RM). En la TC abdominal se objetivó la presencia de adenopatías retroperitoneales e ilíacas y en la RM del otro paciente se apreció una lesión infiltrativa en la pared anterior del recto, así como adenopatías en cadenas ilíacas e inguinales planteando el diagnóstico diferencial con el linfoma. Todos ellos presentaban una PCR positiva para *C. trachomatis* en muestras rectales. En relación al genotipado, todos ellos tenían el serovar L2. Concomitantemente y con la intención de descartar otras enfermedades de transmisión sexual se practicó una PCR de gonococo en muestras rectales en todos los casos que fue positiva en 2 (13%) de ellos. Todos los pacientes recibieron tratamiento con doxiciclina oral 100 mg/12 h durante 21 días, y la mediana de seguimiento post tratamiento fue de 6 semanas. Se realizó un control de PCR de *C. trachomatis* post tratamiento con doxiciclina en 10 pacientes confirmando la negativización en todos ellos. Se llevó a cabo un estudio de contactos en 4 casos índice sin identificar ningún contacto sintomático. De los contactos estudiados la PCR de *C. trachomatis* serovar L2 en muestra rectal fue positiva en un solo caso, recibiendo también tratamiento con doxiciclina oral 100 mg/12 h durante 21 días.

Discusión

Se describe una serie de 15 casos de proctocolitis por LGV en HSH con infección por VIH-1, sin relación conocida entre ellos, aunque coincidente temporalmente con los brotes de LGV identificados en Cataluña¹⁴. Los casos se fueron diagnosticando a lo largo de 12 meses, lo que nos sugiere la presencia de una epidemia persistente de transmisión de LGV entre este colectivo, no suficientemente identificada. Probablemente el mayor número de casos diagnosticados se deba simplemente al aumento de la atención respecto a esta patología después de atender los casos iniciales, y a la búsqueda activa con técnicas específicas de la presencia de *C. trachomatis* en muestras rectales. Es importante recordar, que esta infección no se diagnostica si no se cursan las muestras adecuadas y se aplican las técnicas específicas, ya que los cultivos habituales cursados en muestras rectales no identificarán este patógeno. Por otra parte, incluso la imagen endoscópica es inespecífica, pudiendo ser confundida con una colitis por citomegalovirus o herpes, con una enfermedad inflamatoria intestinal o con ciertos tumores. En este sentido la importante infiltración linfocitaria en las biopsias puede llevar al patólogo a sospechar la presencia de un linfoma, especialmente en pacientes con infección por VIH-1 donde el riesgo de aparición de linfoma extranodal se encuentra significativamente incrementado. El diagnóstico del LGV precisa de una alta sospecha clínica puesto que su presentación puede ser inespecífica.

Las técnicas moleculares basadas en la detección del genoma de este microorganismo mediante PCR en tiempo real¹⁵ o bien PCR e hibridación¹³ representan actualmente una alternativa práctica, rápida y sensible al cultivo celular para el diagnóstico de la infección por *C. trachomatis*, y permiten además su genotipado.

Los estudios serológicos (inmunofluorescencia) presentan importantes limitaciones, puesto que no distinguen entre serotipos, y tampoco distinguen entre infecciones pasadas y actuales¹⁶. La positividad de la serología frente a *C. trachomatis* en los casos de linfogranuloma venéreo es inferior al 30%, dado que precisa entre 3–4 semanas para positivizarse, y por lo tanto, no es suficiente como técnica diagnóstica definitiva a corto plazo. La sospecha clínica y el diagnóstico precoz de la proctitis por LGV en HSH es esen-

cial para poder prevenir sus complicaciones, evitar la realización de exploraciones complementarias caras e invasivas, y reducir su propagación. Debe incluirse siempre en el diagnóstico diferencial ante un HSH con infección por VIH que presente sintomatología intestinal inespecífica, un cuadro sindrómico de proctitis, o úlceras rectales. Aunque la incidencia de LGV sea mayor en países de clima tropical, su presentación en países industrializados no debe hacer desestimar esta posibilidad ante un paciente con los síntomas previamente mencionados. Es importante insistir en el buen cumplimiento del tratamiento completo con doxiciclina durante 21 días, puesto que de ello dependerá la erradicación de la infección por *C. trachomatis*. La cifra de linfocitos T CD4 posiblemente tenga un papel trascendente en la obtención de una respuesta completa al tratamiento. Si bien todos nuestros pacientes tenían cifras de CD4 superiores a 350, sería importante conocer cual sería la respuesta en pacientes con una marcada inmunodepresión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz HM, Dees J, Thio HB, Thomeer MG, et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of Chlamydia trachomatis serovar L2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis.* 2004;39: 996-1003.
2. Ward H, Martin I, Macdonald N, Alexander S, Simms I, Fenton K, et al. Lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:26-32.
3. M, de Barbeyrac B, Sednaoui P, Scieux C, Lemarchand N, Kreplak G, et al. Rectal lymphogranuloma venereum surveillance in France 2004-2005. *Euro Surveill.* 2006; 11:155-6.
4. Vall-Mayans M, Noguier I. Brotes de linfogranuloma venéreo entre hombres homosexuales en Europa, 2003-2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:135-9.
5. Generalitat de Catalunya. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya. Núm. 4743-19.10.2006.
6. Van der Bij AK, Spaargaren J, Morré SA, Fennema HS, Mindel A, Coutinho RA, et al. Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2006;42: 186-94.
7. Ward H, Alexander S, Carder C. The prevalence of lymphogranuloma venereum infection in men who have sex with men: results of a multicentre case finding study. *Sex Transm Infect.* 2009;85: 173-5.
8. Centers for Disease Control and Prevention; Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep.* 2006; 55:1-94.
9. De Vries HJ, Smelov V, Middelburg JG, Pleijster J, Speksnijder AG, Morré SA. Delayed microbial cure of lymphogranuloma venereum proctitis with doxycycline treatment. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:53-6.
10. Gerard HC, Branigan PJ, Balsara GR, Heath C, Minassian SS, Hudson AP. Viability of Chlamydia trachomatis in fallopian tubes of patients with ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1998;70:945-8.
11. Quint KD, van Doorn LJ, Kleter B, de Koning MN, van den Munckhof HA, Morre SA, et al. A highly sensitive, multiplex broad-spectrum PCR-DNA-enzyme immunoassay and reverse hybridization assay for rapid detection and identification of Chlamydia trachomatis serovars. *J Mol Diagn.* 2007;9:631-8.
12. Quint K, Porras C, Safaeian M, González P, Hildesheim A, Quint W, et al. Evaluation of a novel PCR-based assay for detection and identification of Chlamydia trachomatis serovars in cervical specimens. *J Clin Microbiol.* 2007; 45:3986-91.
13. Quint KD, Bom RJ, Bruisten SM, van Doorn LJ, Nassir Hajjipour N, Melchers WJ, et al. Comparison of three genotyping methods to identify Chlamydia trachomatis genotypes in positive men and women. *Mol Cell Probes.* 2010;24: 266-70.
14. Vall-Mayans M, Caballero E. Linfogranuloma venéreo: una causa emergente de proctitis en hombres homosexuales en Barcelona. *Rev Clin Esp.* 2009;209:78-81.
15. Chen CY, Chi KH, Alexander S, Martin IM, Liu H, Ison CA, et al. The molecular diagnosis of lymphogranuloma venereum: evaluation of a real-time multiplex polymerase chain reaction test using rectal and urethral specimens. *Sex Transm Dis.* 2007; 34:451-5.
16. Mabey D, Peeling RW. Lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect.* 2002;78:90-2.