

DONOVANOSIS EXTRAGENITAL: A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

EXTRAGENITAL DONOVANOSIS: A CASE REPORT AND REVIEW.

Dra. Isis Cecilia Velarde Mora

Médico Residente de Dermatología, Hospital Santo Tomás.

Asesor: Dr. Reynaldo Arosemena S.

Médico Funcionario del Servicio de Dermatología, Hospital Santo Tomás.

RESUMEN:

La Donovanosis o Granuloma venéreo es una enfermedad de transmisión sexual (ETS), que se localiza generalmente en la piel de las regiones genitales y en área perianal. Se caracteriza por un nódulo poco doloroso, que se extiende y forma úlceras grandes con una base de tejido de granulación de color rojo carnosos, friable y bordes irregulares bien definidos. El agente causal es la *Klebsiella granulomatis*. La prevalencia es de 0.4 - 52%. El diagnóstico se realiza por clínica y la detección de los cuerpos de Donovan en el frotis del tejido.

Se trata de una paciente de 29 años que presentó neoformaciones que confluyeron en grandes placas granulomatosas, no dolorosas en la piel del abdomen inferior, de un año de evolución. Asociado a ello, refirió pérdida de peso de aproximadamente 40 libras y fiebre no cuantificada, ocasional. Al examen físico se encontró una dermatosis caracterizada por grandes placas granulomatosas, rojas, friables, localizadas en bajo vientre y una pequeña placa granulomatosa sobresaliendo del ombligo. A la palpación, el abdomen está duro. No se encuentra lesiones en los genitales externos ni internos. Se realiza frotis de la lesión, encontrándose Cuerpos de Donovan.

Palabras claves: Granuloma inguinal, *Klebsiella granulomatis*, cuerpo de Donovan, enfermedad de transmisión sexual.

ABSTRACT:

Donovanosis or venereal granuloma is a sexually transmitted disease, generally localized in the skin of the genital region and the perianal area. It is characterized by a non painful nodule, that extends and forms big ulcers with a base of red, thick and friable granulomatous tissue with well defined irregular borders. The causal agent is known as *Klebsiella granulomatis*. It's prevalence is of 0.4-52%. The diagnostic is realized clinically and by the detection of Donovan's bodies in tissue smears.

This is a case of a 29 year-old woman who showed neoformations which involved into big nonpainful granulomatous plaques in the skin of the inferior abdomen with one year history. Associated with it, the patient reported weight loss of approximately 40 pounds and occasional fever (not quantified). On physical examination a localized dermatosis was discovered on the abdomen characterized by huge, red and friable granulomatous plaques localized in the low abdomen and a small granulomatous plaque protruding from the navel. The abdominal felt hard when palpitated. No lesions were found on the internal or external genitals. Smears of the lesion showed Donovan's bodies.

Keywords: Granuloma inguinale, *Klebsiella granulomatis*, Donovan's bodies, sexually transmitted disease.

INTRODUCCIÓN

La Donovanosis es una enfermedad de transmisión sexual, cuyo agente etiológico es *Klebsiella granulomatis*. En el 90 % de los casos, su localización más común es en área genital, un 10 % se localiza en región inguinal, de 5 % a 10 % de los casos en región perianal y 1 % a 5 % en sitios distantes o localización extragenital, con una muy baja infectividad. Presentamos una paciente de 29 años, con lesiones granulomatosas, friables, rojas en piel de abdomen, compatibles con las lesiones de Donovanosis. Por su localización extragenital poco común, es importante el diagnóstico y tratamiento oportuno, para evitar complicaciones y hasta la muerte.

Historia Clínica:

1. Enfermedad actual:

Paciente femenina de 29 años, panameña, ama de casa, que refiere historia de neoformaciones que confluyeron en grandes placas granulomatosas, en abdomen inferior, de un año de evolución. Asociado a pérdida de peso de aproximadamente 40 libras, fiebre no cuantificada, esporádica de seis meses de evolución y constipación de cuatro meses de evolución.

2. Historia Anterior

- Antecedentes personales patológicos:
 - ✓ Enfermedades: Asma (dos crisis al año).
 - ✓ Alergias: Niega.

- ✓ Medicamento: Niega.
- ✓ Cirugías: Niega.
- ✓ Hospitalizaciones: Niega.

- Antecedentes personales no patológicos:
 - ✓ Tabaquismo: Niega.
 - ✓ Alcohol: Niega
 - ✓ Drogas: Té de marihuana para el tratamiento del Asma.
- Antecedentes heredofamiliares: Negados.

3. Revisión por aparatos y sistemas:

Los datos relevantes en cuanto a la sintomatología son:

- Generales: Pérdida de peso de 40 libras en seis meses, fiebre no cuantificada y esporádica de seis meses de evolución.
- Gastrointestinal: Constipación desde hace cuatro meses.
- Gineco-Obstétricos:
 - ✓ Número de compañeros sexuales: 3 (dos en el último año, a la vez).
 - ✓ Enfermedad de transmisión sexual: niega.
 - ✓ G2P2C0A0

Piel y mucosas: Lesiones que iniciaron como un nódulo pequeño, confluyendo en grandes placas granulomatosas y una pequeña alrededor del ombligo de un año de evolución.

Examen Físico:

- Signos Vitales: PA:110/70 Fc: 80x' Fr: 16x'
- Estado general: consciente, alerta, cooperadora, orientada en las tres esferas, cuya edad aparente concordaba con la edad cronológica.
- Cabeza: normocefálica, sin exostosis, hundimientos, alopecia ni cicatrices.
- Ojos: pupilas normorreactivas a la luz e isométricas, escleras anictérica y sin hemorragias. Fondo de ojo sin hallazgos patológicos.
- Oídos: conducto auditivo externo permeable, sin secreciones ni lesiones.
- Nariz: fosas nasales permeables, tabique central, sin rinorrea o rinorragia.
- Boca: mucosa oral hidratada, sin lesiones.

- Cuello: cilíndrico, simétrico, sin limitaciones al movimiento, sin ingurgitación yugular, masas ni adenopatías.
- Tórax: simétrico, sin tirajes ni retracciones.
- Corazón: ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos ni galope.
- Pulmones: ruidos pulmonares normales con buena entrada y salida de aire, sin ruidos agregados.
- Abdomen: dermatosis localizada en abdomen caracterizada por grandes placas granulomatosas, rojas, friables, localizadas en bajo vientre y una pequeña placa granulomatosa sobresaliendo del ombligo. Ruidos hidroaéreos levemente disminuidos. A la palpación abdominal, dolorosa y dura en el área de las placas granulomatosas. (Ver figura N° 1 y N° 2).



Figura N° 1. Fotografía de la paciente (antes de iniciar tratamiento médico): Se observa una pequeña placa granulomatosa sobresaliendo del ombligo y grandes placas granulomatosas, friables, no dolorosas en abdomen inferior de la paciente.



Figura N° 2. Fotografía de la paciente (acercamiento de las lesiones antes de iniciar tratamiento médico): Grandes placas granulomatosas, friables, no dolorosas en abdomen inferior.

- Genitales externos e internos: sin lesiones, sin secreciones.
- Músculo-esquelético: extremidades simétricas sin edema ni lesiones.
- Neurológico: Glasgow 15/15. Pares craneales con función conservada. Pruebas cerebelosas sin alteraciones. Tono muscular normal. Fuerza muscular normal. Sensibilidad superficial y profunda conservada. Reflejos bicipitales, tricipitales, patelares y aquilianos 2/4 en las cuatro extremidades. Sin signos meníngeos ni de focalización. No clono, no Babinski ni Hoffman

DIAGNÓSTICO DE TRABAJO:

1. Granuloma Venéreo.
2. Metástasis a piel de un Carcinoma Visceral

Laboratorios:

En el Hemograma presentó leucocitosis con predominio de neutrófilos, anemia hipocrómica. Ver tabla N°1.

Tabla N°1

Biometría Hemática	
Leucocitos	15100
Neutrófilos	78.5%
Linfocitos	16%
Monocitos	5%
Hemoglobina	7.6 g/dl
VCM	74.6 fl
Hematocrito	23.4 %

Fuente: Expediente del paciente.

Creatinina dentro de los límites normales.

Serología: HIV negativo. VDRL no reactor.

Se realizó la *impronta*, donde se encontró elementos inflamatorios mixtos y algunos grupos de células epiteliales sin atipia y regular cantidad de macrófagos con bacilos pequeños bipolares (*Cuerpos de Donovan*). Ver figura N°3.

La biopsia reportó infiltrado inflamatorio mixto y marcada neoformación vascular. No hay evidencia de infiltración neoplásica, impresiona Granuloma piógeno.

Diagnóstico: **Granuloma Venéreo en Abdomen.**

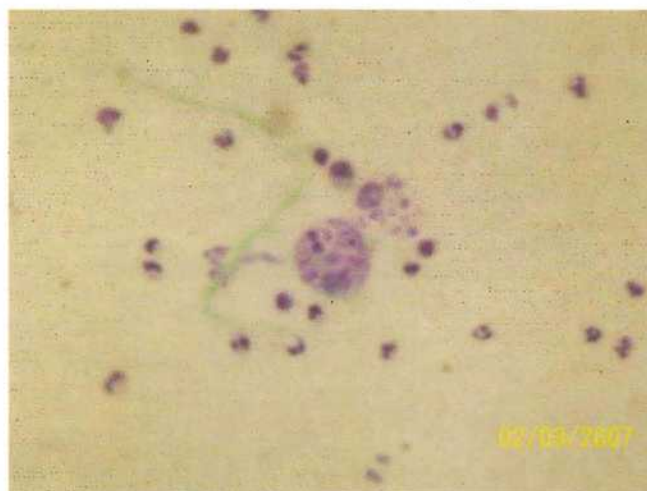


Figura N°3. Fotografía de la impronta de la paciente: Se observa macrófagos con bacilos pequeños bipolares (*Cuerpos de Donovan*).

Tratamiento:

La paciente fue tratada con doxiciclina 100 mg dos veces al día por tres meses y medio. A la semana de tratamiento las lesiones habían comenzado a disminuir. A los tres meses y medio de tratamiento, las lesiones desaparecieron, quedando solo cicatrices residuales. Ver figura N°4.



Figura N° 4. Fotografía de la paciente a los tres meses y medio de tratamiento con doxiciclina.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

DEFINICIÓN:

Enfermedad ulcerativa crónica, indolente, progresiva y autoinoculable, que afecta a la piel de las regiones genitales y área perianal.¹⁻⁵

HISTORIA:

En 1881 Mc Leod (India) hizo la primera descripción de la lesión como ulceraciones con elefantiasis de los genitales. En 1905, Donovan descubre, en macrófagos y en células epiteliales del estrato de Malpighii, el agente etiológico y lo nombra "cuerpos de Donovan". Es confundido con el Linfogranuloma venéreo cuyo agente etiológico es la *Chlamydia trachomatis* serotipo L.⁴⁻¹⁷

EPIDEMIOLOGÍA:

Tiene una prevalencia de 0.4 – 52 %. Es endémico en ambientes tropicales y subtropicales : oeste de Nueva Guinea, El Caribe, sureste de India, sureste de Asia, Australia Central (aborígenes), sur de África, Zambia, Sudamérica (Brasil). Es raro en Estados Unidos donde es mayor en negros que en blancos, con una incidencia de 100 casos/año. No tiene predilección de sexo. Tiene un periodo de incubación de un día a un año. Tiene una alta incidencia entre los 20-40 años de edad. Antecedente de viajes a zonas endémicas con exposición sexual.^{6,8-10,18-20}

La principal vía de transmisión es por contacto sexual. Es frecuente que coexistan con otras enfermedades de transmisión sexual.^{1,9,10,18.}

Otras vías de transmisión no sexual (lo cual es controversial) es la autoinoculación, vía fecal y por el canal de parto. Goldberg postula, en este aspecto, que es un comensal del tracto gastrointestinal y que en la vagina es infectado por autoinoculación.¹⁸

PATOGENIA:

Mal conocida. Tiene una baja infectividad por lo cual, la transmisión es por exposición repetida. En sólo el 12 % a 52 % de los casos, se encuentra lesiones en las parejas de los pacientes afectados. La lesión inicial es una pequeña pápula o nódulo que contiene células mononucleares con vacuolas citoplasmáticas con microorganismos las cuales pueden romperse y liberar cuerpos bipolares de Donovan, con morfología cocoide, cocobacilar u bacilar.^{1,3-6,9,10,14,16-19}

CLÍNICA:

La lesión inicial es una pápula o nódulo pequeño subcutáneo que posteriormente se ulcera a los

pocos días. Es indolente o presenta leve dolor.^{1,3-6,16,18-20}

La úlcera tiene una base con tejido de granulación de color rojo carnosos y friable con bordes irregulares muy bien definidos. Se expande lentamente de semanas a meses. Es altamente vascular con tendencia al sangrado.^{18,20}

Puede ocurrir destrucción extensiva presentándose un exudado fétido, el cual es característico de la Donovanosis Necrótica.¹⁸⁻²⁰

Las lesiones inguinales sólo ocurren en un 10 % y casi siempre con síntomas genitales.

Se puede producir autoinoculación o propagación directa a superficies cutáneas próximas, además, puede ocurrir sobreinfección por anaeróbicos, lo cual causa dolor y exudado de olor fétido.^{18,20}

Morfología clínica:^{9-10,18-21}

Existen cuatro variedades de lesiones cutáneas:

- **Ulcerovegetante** (más común): que se caracteriza por un nódulo, poco doloroso, que se extiende y forma úlceras grandes exuberantes que se va extendiendo, la cuales son limpias, de base friable y márgenes elevados.
- **Nodular**: presenta nódulos rojos y blandos que surgen del sitio de inoculación y eventualmente se ulceran y presentan una superficie granulosa rojo brillante. Casi siempre pruriginoso.

Se confunde, el nódulo con un nódulo linfático, el cual se le llama Pseudobubón.

- **Cicatrizal o esclerótica**: son úlceras secas que se desarrollan sobre placas cicatriciales que pueden ser asociadas a linfedema, que se extiende asociado a la propagación de la infección
- **Hipertrófica o verrugosa**: Es rara, caracterizada por masas vegetantes largas que pueden asemejarse a lesiones en coliflor o verrugas.

La elefantiasis como edema de los genitales externos, es frecuente en los estadios tardíos de la enfermedad.

DISTRIBUCIÓN GENITAL:

En los hombres se localiza más frecuentemente en el pene, escroto, prepucio o glándula. En las mujeres en los labios menores, Monte de Venus, horquilla vulvar, cérvix (10 %).

Las ulceraciones se propagan después por extensión directa o autoinoculación a la piel inguinal o perineal.^{5,18}

Distribución Extragenital:^{5,18,19}

1. La linfadenopatía sólo ocurre cuando el nódulo linfático se agranda secundario a infección bacteriana o pseudobubones (6 %).
2. En la cavidad oral (boca, labios, garganta, cara) o tracto gastrointestinal por autoinoculación o extensión directa.
3. En el bazo, pulmones, hígado, hueso, órbita por diseminación hematógena, que puede llevar a la muerte.

Etiología:

El agente etiológico es la *Klebsiella granulomatis*. Es un bacilo gram negativo pleomórfico, intracelular encapsulado, mide de 1-2 por 0.5 a 0.7 micras. Puede encontrarse en vacuolas en el citoplasma de grandes células mononucleares. Los cuerpos de Donovan tienen una densidad bipolar, lo que le da una apariencia de imperdible cerrado. Antes conocida como *Calymmatobacterium granulomatis*, y también llamada, *Donovania granulomatis*. Fue aislada en cultivos de monocitos humanos y de células Hep-2, dándole caracterización del organismo. También se realizó una descripción detallada filogénica de *C. granulomatis* basada en resultados de estudios moleculares llamándola *Klebsiella granulomatis comb. nov.*^{1,3-5,7,10-14,18,21}

Complicaciones:

La complicación más seria es el desarrollo de un carcinoma escamoso y de células basales (0.25 %). El carcinoma escamoso es difícil de distinguir de donovanosis (histológicamente).^{3-5,18}

Al curarse puede dejar fibrosis extensa, fimosis, deformidad y discapacidad funcional. Si no es tratado, ocurre progresión extragenital, lo cual es fatal.^{7,18}

Un nódulo subcutáneo grande puede parecerse a un ganglio linfático y se le llama Pseudobubón.

También puede producirse úlceraciones profundas, lesiones cicatriciales crónicas, linfedema (elefantiasis del pene, escroto, vulva), proliferación epitelial exuberante semejante macroscópicamente a carcinoma.^{3-7,18,20}

Pruebas de laboratorio:^{2,3,9,10,13,16,17}

- Frotis de tejido con Giemsa, Wright o de Leishman se encuentra los cuerpos de Donovan.
- PCR en investigación.
- Cultivo: No cultivable, frecuente la sobreinfección microbiana y puede haber coinfección con otra ETS.
- Impronta o preparación del homogeneizado de tejido: Biopsia en sacabocado teñida con Wright o Giemsa en donde se encuentran los cuerpos de Donovan en citoplasma de macrófagos. La identificación Cuerpos de Donovan, nos da el diagnóstico.
- Histopatología: Se encuentra acantosis extensa, infiltrado dérmico denso, sobre todo de células plasmáticas e histiocitos. Es patognomónico, encontrar células grandes mononucleares que contienen inclusiones citoplasmáticas (**Cuerpos de Donovan**).^{1,3,4,13,18,20,21}

Dx diferencial:

El diagnóstico diferencial de la Donovanosis se basa en descartar las enfermedades que producen úlceras genitales, como son:^{3-8,18,19}

1. Chanco sifilítico: Se observa una úlcera indolora en el sitio de la inoculación cuyo agente etiológico es *Treponema pallidum*.
2. Chanco blando: Es una úlcera dolorosa en el lugar de la inoculación, generalmente en genitales externos, y desarrollo de linfadenopatía regional supurativa. El agente etiológico es *Haemophilus ducreyi*.
3. Linfogranuloma venéreo: Se caracteriza por una lesión genital primaria transitoria seguida de una linfadenopatía regional supurativa multilobulada, cuyo agente etiológico es *Chlamydia trachomatis* variedad *lymphogranuloma serotipo L1, L2, L3*.
4. Úlcera herpética crónica: son lesiones que aparecen sobre una placa eritematosa sembrada de vesículas, que se rompen formando erosiones, causada por el *Virus Herpes Simple 1 y 2*.

5. Tuberculosis cutánea: inicia con una pápula en el punto de inoculación, la cual aumenta de tamaño formando una úlcera indolora con una base granular superficial y múltiples abscesos diminutos, o puede estar cubierta de una gruesa costra, cuyo agente etiológico es *Mycobacterium tuberculosis*
6. Amebiasis cutánea: inicia con una pápula indurada que evoluciona a una úlcera dolorosa desgarrada, de olor fétido y cubierta de pus o restos necróticos, causada por *Entamoeba histolytica*.
7. Carcinoma epidermoide: lesión que inicia con una mácula, papula o placa hiperqueratósica descamativa y muy bien delimitada, de color rosado o rojo.

PRONÓSTICO:

Poca tendencia a la cicatrización espontánea. Después de tratamiento con antibióticos, ocurre cicatrización con despigmentación de la piel reepitelizada. Puede ocurrir recaídas a los 6-18 meses después de terminado el tratamiento. En lesiones no tratadas, continúa diseminándose por años. En hueso, puede dar metástasis a columna vertebral simulando Tuberculosis o Actinomicosis.^{3,4,18,20}

TRATAMIENTO:

- Doxiciclina 100 mg vía oral, dos veces al día, por lo menos tres semanas.
- Trimetoprim-sulfamethoxazole dos tabletas, vía oral, dos veces al día, por lo menos tres semanas.

ALTERNATIVA:

- Ciprofloxacina 750 mg vía oral, dos veces al día, por lo menos tres semanas.
- Tetraciclina 500 mg vía oral, cuatro veces al día, por lo menos tres semanas.
- Eritromicina 500 mg vía oral, cuatro veces al día, por lo menos tres semanas.
- Azitromicina 1g por semana, por 3 a 6 semanas. Es recomendado por su penetración dentro de los macrófagos y liberado lentamente, lo que le da una vida media larga, es activa en otras enfermedades de transmisión sexual, como son: *Haemophilus ducrey*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*.

- Otros: cloranfenicol, tiamfenicol, ceftriaxone, aminoglicosidos, estreptomycin.

Se debe continuar la antibioticoterapia hasta obtener una completa epitelización.^{1,3-5,7,11-20}

REFERENCIAS:

1. James W, Berger T. Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology, 10 th Edition, Canada. Elsevier. 2006; Chapter 14:275-77.
2. Ballard, R. Calymmatobacterium granulomatis. Mandell G, Bennett J. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Edition, Churchill Livingstone. Elsevier. 2005; Chapter 233:2748-50.
3. Samuel M, Aderogba K, Dutt N, Lambert JS, Taylor C. A hat trick of ulcerating pathogens in a single genital lesion. Int J STD AIDS. 2007;18:65-6.
4. Richens J. Donovanosis (granuloma inguinale). Sex Transm Infect. 2006;82 Suppl 4:21-2.
5. Thappa DM. Evolution of venereology in India. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2006;72:187-96.
6. Lupi O, Madkan V, Tying S K. Tropical dermatology: bacterial tropical diseases. J Am Acad Dermatol. 2006;54:559-78.
7. Gupta S, Ajith C, Kanwar AJ, Sehgal VN, Kumar B, Mete U. Genital elephantiasis and sexually transmitted infections - revisited. Int J STD AIDS. 2006;17:157-65.
8. Wu J J, Huang DB, Pang KR, Tying SK. Selected sexually transmitted diseases and their relationship to HIV. Clin Dermatol. 2004;22:499-508.
9. O'Farrell N. Donovanosis. Sex Transm Infect 2002;78:452-7.
10. O'Farrell N. Donovanosis. Int J STD AIDS. 2001; 12:423-7.
11. Birley H, Duerden B, Hart CA, Curless E, Hay PE, Ison CA, Renton AM, Richens J, Wyatt GB. Sexually transmitted diseases: microbiology and management. J Med Microbiol. 2002;51:793-807.
12. Bowden FJ, Savage J: Azithromycin for the treatment of donovanosis. Sex Transm Infect 1998; 74: 78-9.
13. Lucas S: Bacterial diseases. In: Elder DE, ed. Lever's Histopathology of the Skin. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 580-1.
14. Manders SM, Baxter JD: Granuloma inguinale and HIV: a unique presentation and novel treatment regimen. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 494-6.
15. Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. 2002; 51: 1-78.
16. Hart G: Donovanosis. Clin Infect Dis 1997; 25: 24-30.
17. Behets FM, Brathwaite AR, Hylton-Kong T, Chen CY, Hoffman I, Weiss JB, Morse SA, Dallabetta G, Cohen MS, Figueroa JP. Genital ulcers: etiology, clinical diagnosis, and associated human immunodeficiency virus infection in Kingston, Jamaica. Clin Infect Dis. 1999;28:1086-90.
18. Bologna, J. Dermatology. Second Edition. España. Mosby. 2005:1292-1293.
19. García Pérez, A. Dermatología Clínica. Quinta Edición. España. Librería Cervantes Salamanca. 1997:528-529.
20. Wolf, K. Atlas en Color y Sinopsis de Dermatología Clínica. Quinta Edición. Madrid. 2005:882-883.
21. Elder, D. Lever's Histopathology of the skin. Ninth Edition. Philadelphia. J. B. Lippincott Company. 2004:311-12.