

## GRANULOMA VENEREO ASOCIADO A CANCER DE LOS GENITALES

Dr. Rafael Medina <sup>1</sup> y Dr. Oscar Reyes <sup>2</sup>.

El informe que es presentado en la actualidad, se refiere a un grupo de pacientes con lesiones genitales, la mayoría hombres, en quien se efectuó el diagnóstico de granuloma venéreo basado en la comprobación del agente causal y por otra parte, se constataron en cortes histológicos alteraciones epiteliomatosas de tipo espino-celular, en diferentes grados de avance. Estos hallazgos de concurrencia de las dos afecciones en una misma área cutánea o mucosa, los cuales fueron señalados hace unos años por Mc.Kay,<sup>13</sup> Alexander,<sup>1</sup> Saltztein,<sup>17</sup> Rajam,<sup>16</sup> y Goldberg,<sup>8,9</sup> han vuelto a tener vigencia debido al incremento incidental de la enfermedad venérea en referencia, observada últimamente en algunos países, entre ellos el nuestro.

La infección por granuloma venéreo, de frecuente asiento en áreas genitales y peri-genitales de hombres y mujeres, ha sido motivo de discrepancias, en el grupo de dermato-venereólogos dedicados a su estudio, relativas a la interpretación de algunos de sus aspectos. Es así que aún no está esclarecida la manera de efectuarse el contagio; no existe una explicación de los curiosos cambios observados en la incidencia epidemiológica, en comparación con las otras enfermedades venéreas, ni se conocen los factores que conducen a su diseminación sistémica. Muy interesante ha sido la hipótesis planteada en los últimos años, respecto a la posibilidad de que la donovanosis genital sea capaz de estimular procesos epiteliomatosos malignos. El fundamento de es-

- 
- (1) Director del Instituto Nacional de Venereología. Dep. Venereología. Dirección de Salud Pública. M.S.A.S. Caracas. Prof. de la Cátedra de Dermatología. Escuela de Medicina Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela.
  - (2) Profesor y jefe de Laboratorio de Histopatología de la Cátedra de Dermatología. Escuela de Medicina "Luis Razetti". Universidad Central de Venezuela.

ta hipótesis se encuentra en los hechos siguientes: a) mayor número de cánceres genitales detectados en las poblaciones donde el granuloma venéreo es endémico, y b) la comprobación de las dos afecciones en un mismo sitio del organismo. A ello podría añadirse, que al revisar detenidamente la historia de los pacientes, se tiene la impresión de que el proceso granulomatoso se inició primero.

El material humano de estudio estuvo integrado por 11 hombres y 3 mujeres, quienes presentaban ulceraciones en genitales externos o en zonas cercanas y con lapsos variables evolutivos. En la mayoría de los casos el diagnóstico clínico inicial fue de granuloma venéreo. El diagnóstico microbiológico de certeza se llevó a efecto por la puesta en evidencia de *Donovania granulomatis*, en forma intra y extracelulares en frotis por aposición teñidos por el método de Giemsa (fig. 1).

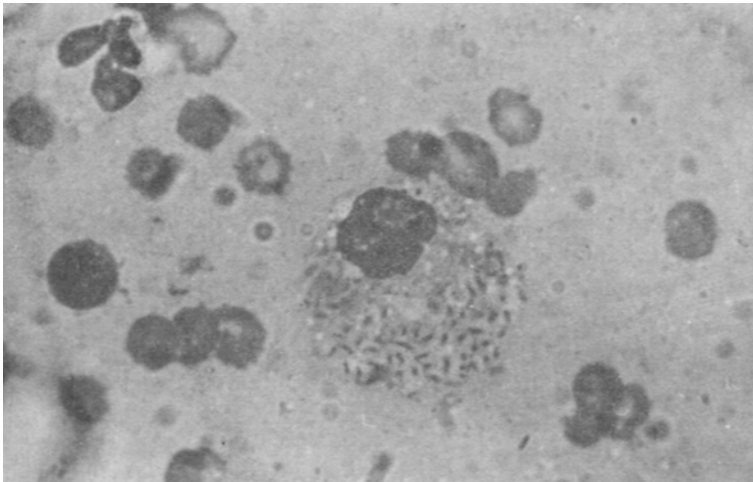


Figura 1

En los cortes histológicos se constataron alteraciones propias de carcinoma espino-celular. En la mayoría de las lesiones de granuloma venéreo, la ulceración es un hallazgo muy frecuente, con un fondo habitualmente necrótico y purulento. La dermis ocupada por un denso y difuso infiltrado linfo-histiocitario, con variable cantidad de neutrófilos los cuales invaden las paredes vasculares. El número de plasm-

bitos es variable, aumentando en las lesiones de mayor antigüedad, en las cuales también se observa acantosis e incluso, hiperplasia pseudotumoral y fibrosis. En los casos estudiados, el tumor epitelial invadía la lesión inicial venérea, la desplazaba y solamente en algunas oportunidades se observaron cambios histológicos propios de granuloma venéreo simultáneamente con lesiones tumorales. La intensidad de la proliferación, invasión y atipicidad celular tuvo variaciones, pero casi todas las alteraciones oscilaron entre los grados II y III de la clasificación de Broders (figs. 4, 6 y 12).

Las otras enfermedades venéreas, especialmente sífilis y chancro blando fueron descartadas, la primera, por el examen de linfa al fondo oscuro y reacciones serológicas (VDRL y FTA-Abs.) practicadas en forma seriada por un tiempo prudencial y la segunda, por la investigación del H. ducreyi en frotis teñidos por el método de Gram.

Seguidamente haremos un breve recuento de cada uno de los pacientes, exponiendo los datos considerados de mayor interés.

Caso 1) M. T. B., mujer de 23 años de edad. Soltera. Desde los 16 años viene teniendo contactos sexuales con diferentes sujetos. Es referida de un Servicio Antivenéreo por presentar extensa ulceración genital. Refiere que la enfermedad comenzó hace dos años y fue tratada inicialmente en un Servicio Sanitario con ampollas que no recuerda nombre y con las cuales obtuvo cierta mejoría. Meses después, en razón de cierto agravamiento, fue tratada en otro Servicio Médico con inyecciones de estreptomina, lográndose una notoria, pero no completa recuperación. Así se mantuvo por un tiempo, en el cual volvió a desempeñar sus actividades sexuales anteriores. Desde hace seis meses empezó a extenderse la pequeña lesión que había persistido y por ese motivo es referida para estudio.

Examen clínico: amplia ulceración de fondo irregular, vegetante, de bordes precisos, que cubren casi toda la cara externa e interna del labio mayor y menor derechos y se extiende un poco hacia la mucosa vulvar. En secretante y mal oliente. Adenopatías medianas en tamaño, en ambas regiones inguinales; duras y móviles.

Frotis por aposición: D. granulomatis presentes abundantes. Estudio histológico: carcinoma espino-celular, grado II.

Caso 2) L. Q. 31 años de edad. Soltero. Consulta por presentar desde hace 5 meses ulceración chancrosa genital. la cual ha sido tratada con cremas locales e inyecciones de penicilina. Refiere contactos sexuales frecuentes y variados y que ha sufrido blenorragia en dos oportunidades anteriores, tratadas en Servicios Antivenéreos.

Examen clínico: úlcera en surco bálando-prepucial, redondeada, base medianamente indurada, superficie irregular y secretante (fig. 2). No dolorosa al tacto. Pequeñas adenopatías en ingle izquierda.



Figura 2

Frotis: D. granulomatis presentes. Biopsia para estudio histológico: carcinoma espino-celular, grado II.

Caso 3) G. C. 44 años. Casado. Prácticas de homosexual pasivo desde hace muchos años. Motivo de consulta: ulceración alargada en surco inguino-crural. Refiere que la enfermedad se inició hace dos años y era una pequeña úlcera en margen derecha del orificio anal que luego fue extendiéndose lentamente hacia el perineo. Ha sido tratado con sulfamidados, penicilina y terramicina, obteniéndose solamente mejoría. Desde hace unos meses las lesiones se han extendido.

Clínica: ulceración de fondo vegetante, base muy indurada que cubre gran parte del surco inguino-crural izquierdo. Dolorosa al tacto y fétida (Fig.3). Cicatrices deprimidas en lado izquierdo del orificio anal. Adenopatías pequeñas y duras en ambas ingles.



Figura 3

Frotis por aposición: *Donovania granulomatis* presentes abundantes. Estudio histológico: Carcinoma espino-celular, grado I.

Caso 4) P. R., mujer de 29 años de edad. Casada. Referida por presentar ulceración genital de 3 años de evolución. Refiere que ha tenido 3 embarazos, partos a término; para su actual afección ha recibido tratamiento en varios Servicios Sanitarios con antibióticos diversos.

Clínica: ulceración de fondo granuloso, base infiltrada y bordes precisos que asienta en horquilla vulvar y se extiende un poco al perineo y también la mucosa vaginal. Adenopatías gruesas y duras en región inguinal izquierda

Frotis por aposición: *D. granulomatis* presentes. Estudio histológico: epiteloma espino-celular grado I (Fig. 4).

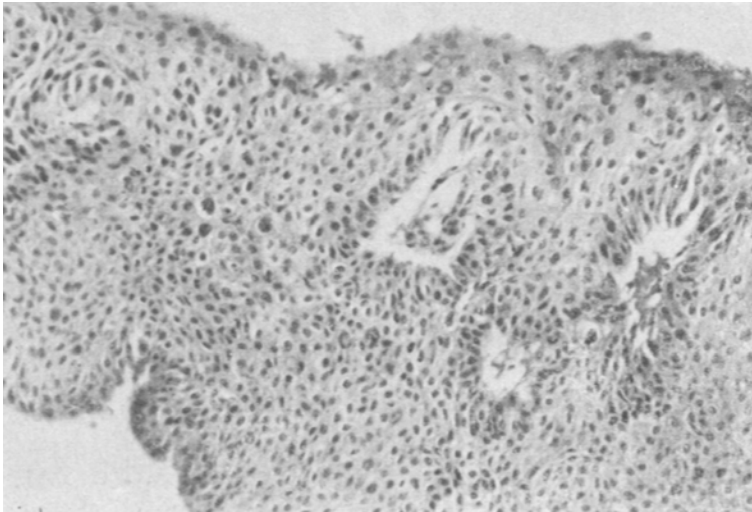


Figura 4

Caso 5) E. P. 52 años de edad. Casado. Es referido por presentar ulceración genital de 9 meses de evolución. En sus antecedentes dice haber sufrido blenorragia hace unos 20 años y fue tratado en un Servicio de Sanidad. Contactos sexuales los realiza con cierta frecuencia con distintas mujeres.

Clínica: ulceración de la parte derecha del surco balano-prepucial, que se extiende al glande y a la cara interna del prepucio; los bordes son muy marcados; secretante; base muy infiltrada (fig. 5). Adenopatías gruesas y móviles en ambas regiones inguinales.

Frotis por aposición: abundantes *D. granulomatis*. Histopatología: epiteloma espino-celular, grado III (fig. 6).

Caso 6) D. G. R. 43 años. Casado. Contactos sexuales esporádicos con prostitutas. En la actualidad presenta úlcera peneana de 4 meses de evolución. Automedicado con curas locales. Antecedentes venéreos: blenorragia en dos oportunidades anteriores; tratado con penicilina en Servicios de Sanidad. Serología no reactiva.

Clínica: ulceración en surco balano-prepucial, fondo granuloso, bordes gruesos y base indurada. Pequeñas adenopatías se palpan en ambas regiones inguinales.



Figura 5

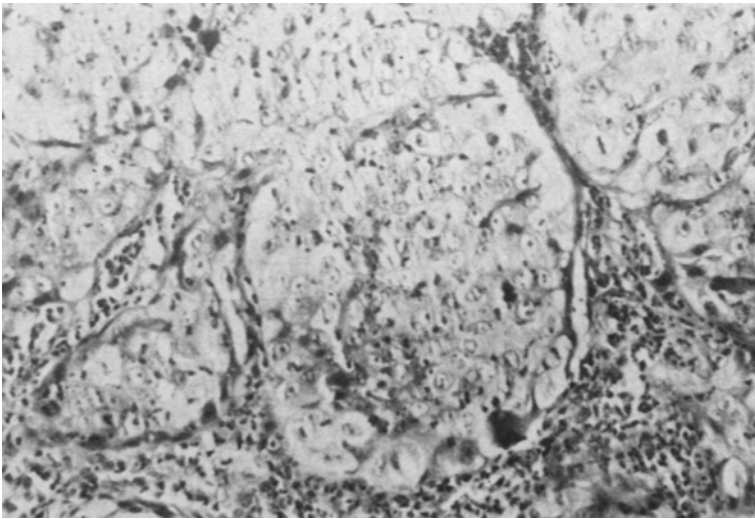


Figura 6

Frotis por aposición: D. granulomatis presentes. Histopatología: denso y difuso infiltrado linfo-plasmocitario con neutrófilos y eosinófilos. Hiperplasia epitelial carcinomatosa.

Caso 7) J. G. 48 años. Homosexual pasivo. Motivo de consulta: úlcera peri-anal de dos años de evolución. Tratado en Servicios Médicos con

penicilina y terramicina. Refiere que hace 20 años recibió tratamiento con penicilina en un Servicio Antivenéreo por presentar serología reactiva fuerte.

Examen clínico: úlcera chancrosa, de bordes gruesos y base indurada en borde derecho del orificio anal. Dolorosa al tacto (Fig. 7). Adenopatías bi-inguinales de pequeño tamaño.



Figura 7

Frotis por aposición: D. granulomatis presentes en número escaso. Histopatología: numerosos islotes de hiperplasia epitelial con presencia de globos córneos. Mitosis celular y núcleos pignóticos (fig. 8). Diagnóstico: carcinoma espino-celular.



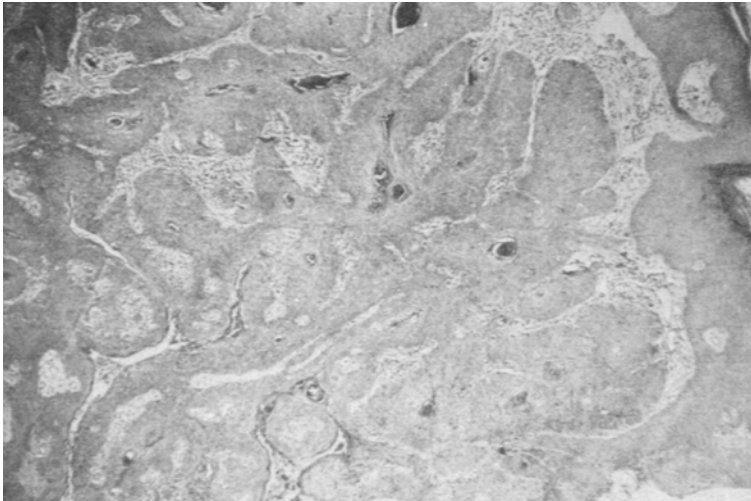


Figura 8

Caso 8) L. M. 0. 32 años. Soltero. Remitido para estudio por presentar amplia ulceración genital de un año y medio de duración. Contactos frecuentes con prostitutas por vía vaginal y también anal. Exámenes serológicos no reactivos.

Clínica: extensa ulceración del prepucio que invade parte del glande; la piel de la parte postero-inferior del pene está perforada y por allí emerge el glande (Fig. 9). La úlcera es de superficie granulosa y secretante. Dolorosa y mal-oliente.

Frotis por aposición: numerosas D. granulomatis intra y extracelulares. Histopatología: hiperplasia epitelial en forma de gruesos conos que avanzan hacia la dermis. Capa basal conservada. Presencia de células disqueratóticas. Liger hiperchromia nuclear y tendencia a la formación de globos córneos. Infiltrado linfo-histio-plasmocitario y fibrosis de la dermis. Cambios histológicos incipientes de carcinoma espinocelular.

Caso 9) U. D. 29 años. Soltero. Consulta por presentar ulceración del pene de 8 meses de evolución. Contactos frecuentes con diferentes mujeres. No refiere antecedentes venéreos.



Figura 9

Clínica: ulceración del surco balano-prepucial que cubre parte del glande, fondo irregular, secretante y base medianamente infiltrada. No se palpan adenopatías regionales.

Frotis por aposición: D. granulomatis presentes escasas. Histopatología: lesiones muy sugestivas de carcinoma espino-celular.

Caso 10) T. T. 37 años. Soltero. Es atendido por presentar ulceración dolorosa en el pene, que data de 9 meses aproximadamente. Afirma que sus contactos sexuales han sido siempre con mujeres. No ha tenido enfermedades venéreas.

Clínica: ulceración vegetante que contornea todo el reborde prepucial, base infiltrada y superficie secretante. Dolorosa a la palpación (fig. 10). No se palpan adenopatías vecinas. Histopatología: adenocarcinoma bien diferenciado.

Caso 11) J. R. 57 años. Casado. Referido por presentar ulceración genital de 6 meses de evolución. Medicado sólo con curas locales. Informa que ocasionalmente realiza contactos sexuales con prostitutas.



Figura 10

En 1938 fue tratado con inyecciones de arsenicales y sales bismúticas por sufrir chancro peneano. Hace dos años sufrió blenorragia y recibió tratamiento con penicilina.

Clínica: ulceración excavada que asienta a nivel del frenillo y se extiende al glande y alrededor de la parte posterior del meato; la superficie es granulosa y secretante, bordes muy bien marcados, base dura y dolorosa (Fig. 11). Adenopatías gruesas en ingle derecha; duras y móviles.

Frotis por aposición: abundante *D. granulomatis* intra y extracelulares. Histopatología: epiteloma espino-celular (Fig. 12).

Caso 12) C. M. 26 años. Soltera. Motivo de consulta: ulceración en genitales de 3 meses y medio de evolución. Refiere que sus relaciones sexuales- las efectúa solamente con su compañero de vida marital.

Clínica: amplia ulceración de superficie poco vegetante, bordes altos que asienta en labio mayor derecho y se extiende a la piel vecina (fig. 13). Pequeñas adenopatías inguinales derechas.

Frotis por aposición: *D. granulomatis* presentes. Histopatología: dermis ocupada por masas tumorales aisladas y confluentes, bien de-



Figura 11

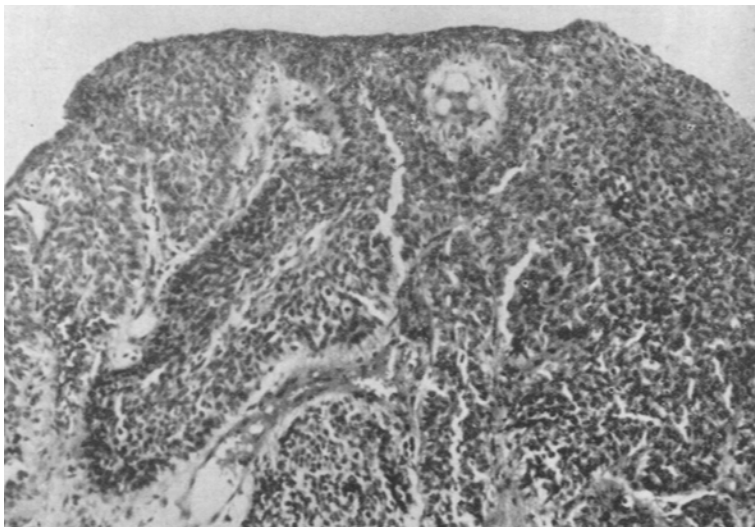


Figura 12



Figura 13

limitadas; en algunas, el centro está compuesto por células de citoplasma claro y núcleo menos coloreado y la periferia por células más basofílicas, donde se aprecian numerosas mitosis y núcleos grandes hipercromáticos. En otras masas, las células centrales presentan un citoplasma eosinofílico homogéneo, entremezcladas con neutrófilos. Otras masas están formadas exclusivamente por células basofílicas. PAS: positivo. Alcian blue: negativo. Los cambios señalados se interpretan como malignos y se plantea el diagnóstico de Hidroadeno-carcinoma.

Caso 13) V. G. V. 55 años. Soltero. Es referido para estudio por presentar extensa ulceración genital de 6 meses de haberse iniciado. Contactos sexuales los efectúa con grandes intervalos con prostitutas; en los últimos meses los viene efectuando con una mujer de mayor edad que él. Blenorragia en su juventud.

Clínica: ulceración un poco vegetante que cubre el reborde prepuccial y se extiende al glande. Pequeñas adenopatías bi-inguinales.

Frotis por aposición: D. granulomatis presentes. Histopatología: carcinoma espino-celular grado II.

Caso 14) G. V. 42 años. Soltero. Motivo de consulta, ulceración del pene de dos meses de evolución. En sus antecedentes venéreos refiere que a los 20 años de edad sufrió chancro sifilítico y fue tratado en Servicio Antivenéreo con varias inyecciones de penicilina. Contactos muy frecuentes con mujeres variadas.

Clínica: extensa úlcera de bordes infiltrados, superficie mamelonante, que sangra con facilidad, la cual asienta en cara interna del prepucio y se extiende al glande. Gruesas y dolorosas adenopatías en ambas regiones inguinales.

Frotis por aposición: D. granulomatis presentes. Histopatología: carcinoma espino-celular grado II.

### *Resumen y Comentarios*

El informe actual se refiere al estudio de un grupo de 14 pacientes; integrado por 11 hombres y 3 mujeres quienes portaban ulceraciones genitales o perigenitales y en cuyas lesiones se comprobó la coexistencia de granuloma venéreo y cáncer. La infección granulomatosa se puso en evidencia por el hallazgo de Donavania granulomatis en frotis por aposición, teñidos por el método de Giemsa, y por otra parte, en los cortes histológicos fueron constatadas alteraciones típicas de epitelomas espino-celulares.

La edad de los pacientes era bastante variada: 4 estaban por debajo de 30 años, 3 entre 30 y 40, 4 entre 40 y 50 y 3 por encima de 50 años.

Respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, también se observaron variantes significativas: 5 pacientes refirieron que las lesiones tenían menos de 6 meses y en 5, el inicio era mayor de año y medio. El lapso más corto fue de 2 meses y el más largo de 3 años.

El estado general se mantuvo relativamente bien en casi todos los sujetos.

En lo concerniente a la conducta sexual, el interrogatorio bien conducido reveló que de los 11 hombres, 2 eran homosexuales pasivos y la infección venérea se inició en las márgenes del ano; los restantes, incluyendo los mayores de 50 años, relataron contactos relativamente frecuentes con prostitutas y habitualmente efectuaban el acto por vía vaginal y rectal.

Respecto a las 3 mujeres, una era prostituta activa y las otras dos mantenían relaciones exclusivamente con sus maridos.

## SUMMARY

The actual report is the study of a group of 14 patients, integrated by 11 mens and 3 womens ho had genitals or peri-genitals ulcerations in which was verified association of venereal granuloma and carcinoma. The diagnosis of gramzlotomatous infection was demonstrated by the identification of *Donovania granulomatis* in smears taket from ulcerative lesions and stained by Giemsa method, and moreover, in the study of histopathology of biopsys taken from same sites, was found tipical alterations of squamous cell carcinomas in variable grades.

The patients'äge was: 4 under 30 years, 3 betwen 40 and 50 and 3 above 50 years old. With regard to the time of evolution of the disease also was observed significative variants: in 5 patients the lesions hat less than 6 months and in 5 the beginning was over one and half year. The short lapse was 2 months and the longest 3 years.

The general state maintained well in all cases.

In relations with sexual costuras of :hens, two was homosexuals; the others, including the older of 50 years revelated frecuents sexual .ontats with prostitutes and the coitus was effectuatet by the vaginal or rectal routes. I relations with the womans, one of they was prostitute and the other two had sexual contacts only with her husbands.

1. ALEXANDER, L. J. and SHIELDS, T. L.: (1953) A. M. A. Arch Derm., Syph. 67-395.
2. ANDERSON, K.; GOODPASTURE, E. W. and DE MONBREUN W. A. 1945 J. exp. Med. 81, 41.
3. ANNAMUNTHODO, H.: (1959) W. I. med. J. 8, 149.
4. BERMAN, H. and SONCK, C. E.: (1952) Amer. J. Syph. 36-501.
5. DIENTS, R. B.; GREENBLATT, R. B. and CHEN, C. H.: )1950) Amer. 1. Syph. 34-189.
6. GOLBERG, J.: (1954) Amer. J. Syph. 38-330.
7. GOLBERG, J.: 1964) Brit. J. vener. Dis. 40-140.
8. GOLBERG, J. and BERSTEIN, D.: (1964) Brit. J. vener. Dis. 40-137-

9. GOLDBERG, J. and ANNAMUTHODO, H.: (1966) Brit. J. vener. Dis. 42-205.
10. JENSEN, T.: (1953) Brit. J. vener. Dis. 29-222.
11. KERN, A. B.: (1950) Arch. Derm. Syph. 62-515.
12. LEON, L. y LEON, R: (1974) Rev. Med. Mx. Tom. LIV-N° 1190. 13)
- MACKAY, C. R. and BUNCH, W. L.: (1952) Amer. J. Syph 36-511. 14.
- RAJAM, R. V. and RANGIAH, P. N. (1952) Indian J. vener. Dis. 18-1. 15)
- RAJAM, R. V. and RANGIAH, P. N.: (1953) Indian J. vener. Dis. 19-1.
16. RAJAM, R. V. and RANGIAH, P. N.: (1955) Donovanosis. WHO Monograf Series N° 24.
17. SALTZSTEIN, S. L.; WOODRUFF, J. D. and NOVAK, E. R.: (1956) Obstet. Gynec. 7-80.
18. SCHREK, R. and LENOWITZ, H.: (1947) Cancer Res., 7-180.