

TRATAMIENTO DE LA DONOVANOSIS (GRANULOMA INGUINALE, GRANULOMA VENEREUM) CON AZITROMICINA

Dres. Cornelio Arévalo Modes,* Mary Carmen Ferreiro* e Ignacio Arévalo Rodríguez**

Cornelio Arévalo Morles, Mary Carmen Ferreiro, Ignacio Arévalo Rodríguez. **Tratamiento de la Donovanosis (Granuloma Inguinale, Granuloma Venereum) con Azitromicina.** Derm. Venez, 1999, 37: 58-63

RESUMEN

Estamos presentando los resultados favorables obtenidos con la administración de azitromicina en cuatro pacientes con granuloma venereum atendidos recientemente en el Centro Venereológico, Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas. Hubo excelente tolerancia a la droga y resolución completa, rápida y definitiva de las lesiones en todos los casos por lo que los autores se proponen continuar ensayando el antibiótico, ajustando el régimen de dosificación al tipo clínico, extensión y duración de las lesiones, incluyendo la posibilidad de dosis únicas de 1 g para el tratamiento de úlceras pequeñas iniciales.

Palabras clave: Donoanosis, granuloma inguinale, granuloma venereum, asitromicina.

ABSTRACT

We are reporting the azithromycin' high efficacy in four cases of granuloma inguinale recently seen in the University Hospital of Caracas Center of Venereology. There was excellent tolerance to the drug. The authors have the purpose to continue using the antibiotic, adjusting the dose to clinical type, extension and duration of the disease, including the possibility of single doses in early small lesions.

Key words: donovanosis, granuloma inguinale, granuloma venereum, azithromycin.

INTRODUCCION

La donovanosis (granuloma inguinale, granuloma venereum) es una enfermedad ligeramente contagiosa de evolución crónica lentamente progresiva. Las lesiones iniciales son úlceras de superficie granulomatosa y bordes engrosados y elevados que tienden a evertirse.^{1,3} Al transcurrir el tiempo, las lesiones pueden tornarse exuberantes (carnosas o verrugosas, es el tipo clínico hipertrófico), esclerosas o necróticas.^{1,3} Las localizaciones genitales, perianales e inguinales, constituyen la casi totalidad de los casos, aunque ocasionalmen-

te se han observado localizaciones cutáneas o mucosas extragenitales y, raramente, enfermedad sistémica con compromiso de huesos, hígado y bazo.^{1,3}

El agente causal Calymmatobacterium granulomatis es una bacteria Gram negativa que no ha sido enteramente caracterizada.² No se cultiva en los medios corrientes de laboratorio clínico; sin embargo, con un gran esfuerzo investigativo se logró su crecimiento en embrión de pol lo.^{4,5} En frojis de tejido afectado teñidos con Giemsa, aparece agrupada en espacios quísticos dentro del citoplasma de macrófagos y ocasionalmente en leucocitos polimorfonucleares o plasmocitos. Se reproduce en múltiples focos dentro del histiocito hasta que la vacuola con-

tiene 20 a 30 elementos que maduran y luego son liberados al romperse la célula infectada. La bacteria madura posee una cápsula bien formada.^{1,3} La microscopía electrónica ha confirmado la estructura capsular del microorganismo y su parasitismo en el citoplasma de los macrófagos.^{6,7}

La azitromicina es un antibiótico que resulta de la inserción de un grupo N-metil en el anillo lactónico de la eritromicina. Es ácido estable y tiene una biodisponibilidad del 37%; se distribuye ampliamente en los tejidos alcanzando altos niveles intracelulares.^{8,10} Se concentra preferencialmente en los focos de infección con abundante infiltrado celular inflamatorio, y penetra y es retenida en macrófagos y polimorfo-

* Centro Venereológico, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas.

** Médico Rural del Centro de Salud de Río Chico.

nucleares.¹⁷² Estas evidencias experimentales sugieren que las células fagocíticas podrían transportar y liberar la droga en los sitios de infección e inflamación, constituyendo un aporte adicional de antibiótico al lugar y momento deseados.

histiocitario denso con abundantes leucocitos polimorfonucleares, y la bacteria causal se multiplica dentro del citoplasma del macrófago.^{2,23} Con esta motivación tomamos la iniciativa de tratar los cuatro pacientes que a continuación describimos.

coloreada dentro de espacios quísticos intracitoplasmáticos (Foto 3). La histología demostró pronunciada hiperplasia epitelial, abundante neoformación capilar, denso y difuso infiltrado celular histio-plasmocitario y numerosos leucocitos



Fotos 1, y 2. Paciente 1, lesión perianal granulomatosa de 3 x 1 cms.

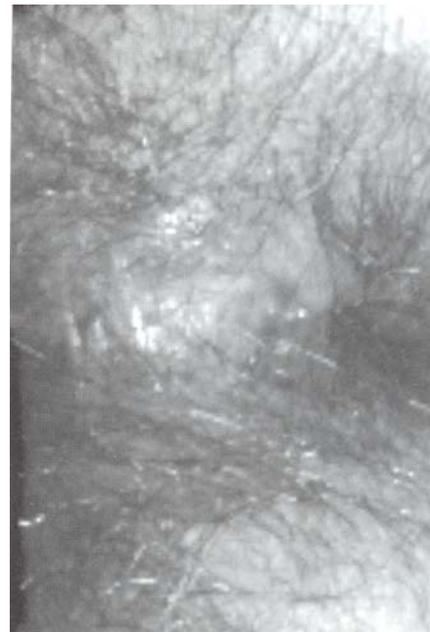


Foto 2.

In vitro la azitromicina es activa contra un amplio espectro de microorganismos que incluye variadas especies capaces de sobrevivir y multiplicarse en el citoplasma de las células fagocíticas como *Toxoplasma gondii*, complejo *Mycobacterium avium*, *Legionella pneumophila*,¹³ y comprende también varios agentes causales de enfermedades de transmisión sexual. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Haemophilus ducreyi*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp, *Treponema pallidum* y buena proporción de *Bacteroides* spp.¹⁴

Las propiedades antimicrobianas y farmacológicas de la azitromicina antes descritas y la experiencia clínica hasta ahora acumulada en el campo de las enfermedades de transmisión sexual,^{15,22} hacen atractivo su empleo en una enfermedad como la Donovanosis que tiene una histopatología caracterizada por un infiltrado plasmocitario

Descripción de los pacientes

1. Paciente del sexo masculino de 30 años de edad; vigilante privado; conducta homosexual pasiva. Consultó por presentar lesión perianal casi asintomática de 6 meses de evolución. La lesión tuvo un crecimiento lento y progresivo a pesar de que al comienzo el paciente recibió varias inyecciones de penicilina. Al examen físico: fuerte complejión y buen estado general. Desde el margen del ano hacia el periné presentaba lesión alargada, ovalada, de 3x1 cm, superficie granulomatosa erosionada o ulcerada en pequeñas áreas, rosado pálido, borde engrosado y evertido en ciertos segmentos (Fotos 1 y 2). Examen de campo oscuro negativo. En los frotis coloreados con giemsa se encontró en algunos macrófagos numerosos cuerpos de Donovan y formas bacterianas con estrecha areola no



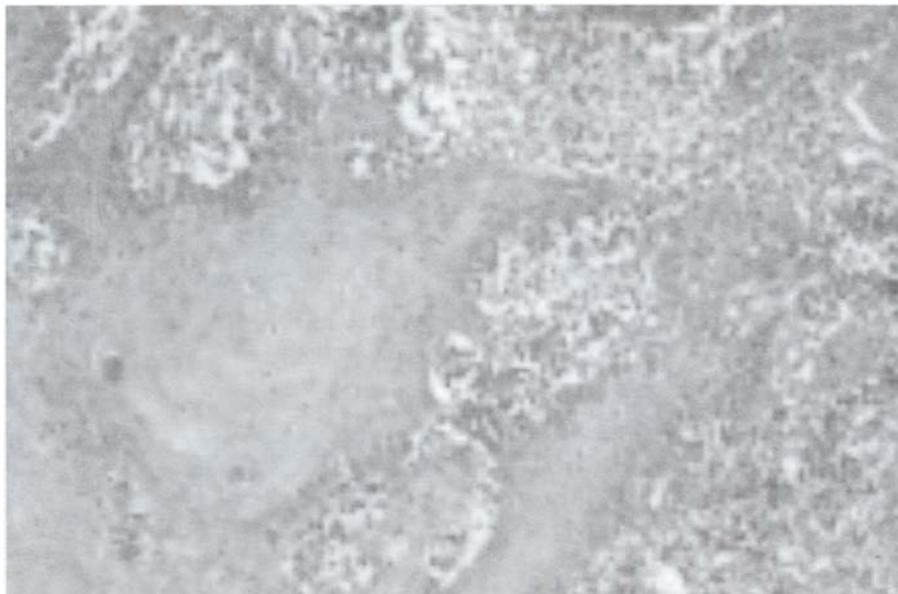
Foto 3. Frotis de tejido coloreado con Giemsa mostrando macrófagos con la bacteria en su citoplasma.

polimorfonucleares entremezclados con el infiltrado inflamatorio y en las luces y paredes de los capilares sanguíneos (Fotos 4 y 5). VDRL reactivo 1 dilución, ac-VIH negativo. El paciente fue tratado, con azitromicina durante 5 días. 1 g el primer día,

patías satélites. 11 días de evolución, aparecida 3 días después de relación sexual con amiga casual. Examen de campo oscuro negativo, VDRL no reactivo. Observación de C granulomatis en frotis de lesión teñido con giemsa. Fue trata-

lución completa de la lesión una semana después del tratamiento.

4. Peluquero de 18 años de edad, desde los 15 años lleva conducta homosexual intensa y promiscua. Nos consulta por presentar lesiones perianales de 6 meses de evolución:



Fotos 4 y 5. Cortes histológicos coloreados con HE mostrando hiperplasia epitelial marcada, neoformación capilar, denso y difuso infiltrado celular histioplasmocitario y numerosos leucocitos neutrófilos.

seguido de 0,5 g diariamente por 4 días más. Recibió un total de 3 g. A la semana de haber cumplido el tratamiento se observó completa re-resolución de la lesión con ligera atrofia e hipocromía local (Foto 6). No hubo efectos adversos. Después el paciente fue tratado con penicilina benzatínica (7,2 x 10 UI) por sífilis temprana latente. En evaluación clínica efectuada 4 meses después del tratamiento se apreció restitutum ad integrum de la parte anatómica anteriormente afectada, VDRL y ac-VIH no reactivos.

do con 1 g de azitromicina v.o. dosis única, observándose rápida regresión de la lesión hasta su completa resolución en una semana.

3. Paciente de 53 años de edad; obrero, divorciado, conducta hetero-sexual. Nos consulta por presentar lesión genital de 15 días de evolución que había persistido más o menos estacionaria y asintomática. Era una úlcera pequeña, ovalada de 0,7 x 0,5 cm, borde lineal eritematoso algo elevado y parte interior con mamelones elevados finamente granulosos, localizada en el lado izquierdo de la mucosa prepucial (Foto 8). Ausencia de adenopatías satélites. Examen de Campo oscuro negativo y VDRL no reactivo. Presencia de C granulomatis en coloreados con Giemsa. Se trató con 1 g de azitromicina por v.o. en dosis única con excelente tolerancia y respuesta favorable reflejada por reso-

Foto 5.



Foto 6. Paciente 1, completa resolución de la lesión después del tratamiento.

2. Paciente de 30 años de edad. Soltero, obrero, conducta heterosexual. Consulta a nuestro centro por úlcera irregularmente ovalada, fondo finamente granuloso de 0,8 x 0,4 cm de diámetro, localizada en el lado derecho de la mucosa prepucial (Foto 7), no acompañada de adeno-



Foto 7. Paciente 2, úlcera con fondo finamente granuloso en lado derecho de la mucosa preputial.



Foto 8. Paciente 3, lesión temprana de granuloma venereum.

múltiples placas y nódulos excrecentes, vegetantes, malolientes, de superficie erosionada, finamente granulosa, enrojecida y friable; estrecha y linealmente agrupados en el centro del pliegue incluyendo margen del ano y bordes de la flexura interglútea (Fotos 9 y 10). En frotis de tejido lesionado coloreados con

Giemsa se encontraron abundantes formas típicas de C granulomatis. VDRL no reactivo, prueba de Elisa para VIH positiva. Hematología con valores normales. El paciente fue tratado con azitromicina, 1 gel primer día, luego 0,5 g/d por 8 días más (total 5 g), observándose regresión rápida y progresiva de las le-

siones hasta la completa resolución en el lapso de 4 semanas (Foto 11). Respuesta que se ha mantenido y constatado en controles clínicos periódicos efectuados en los dos años transcurridos después del tratamiento.

Discusión

La asociación trimetoprim-sulfametoxazol (80-400 mg), 2 tabletas cada 12 horas durante 10-15 días, es el tratamiento actualmente recomendado;^{2-3,24,25} su efectividad es demostrada por la desaparición de la bacteria en frotis de la lesión en los primeros 5 días de tratamiento y la resolución de las lesiones en 1 a 3 semanas; sin embargo, un curso terapéutico de 10 a 15 días de duración lleva implícito la posibilidad de omisiones de las tomas o discontinuación antes del tiempo prescrito con el consiguiente riesgo de recidivas y fracasos; las alternativas representadas por tetraciclina o eritromicina (0,5 g c/6 hs doxiciclina (100 mg c/12 hs) y gentamicina (1 mg im c/ 12 hs o 2 mg im c/8 hs), también de-ben ser administradas en múltiples dosis diarias durante varias semanas para que sean curativas.^{2-3,26}

En una casuística de 10 pacientes, la norfloxacin administrada por vía oral a la dosis de 400 mg dos veces al día durante un tiempo promedio de 7,3 días y un rango de 2-11 días, dio resultados satisfactorios patentizados por respuesta rápida, ausencia de efectos adversos y curación del 100%, sin embargo, en 9 de los 10 pacientes con lesiones hipertróficas verrugosas de 3 meses de evolución, se requirió 11 días de tratamiento para lograr la curación.²⁷

Los pacientes 1 y 4 de nuestra casuística, presentaban lesiones ulcerogranulomatosas crónicas de más de 6 meses de evolución, las cuales se resolvieron rápida, completa y definitivamente con restituir la parte afectada con cursos de azitromicina de 5 y 9 días, respectivamente. Igual respuesta favorable se observó con dosis única de 1 g del antibiótico en los pacientes 3 y 4 que presentaban lesiones inicia-



Fotos 9 y 10. Paciente 4, múltiples placas y nódulos excrecentes en flexura interglútea.

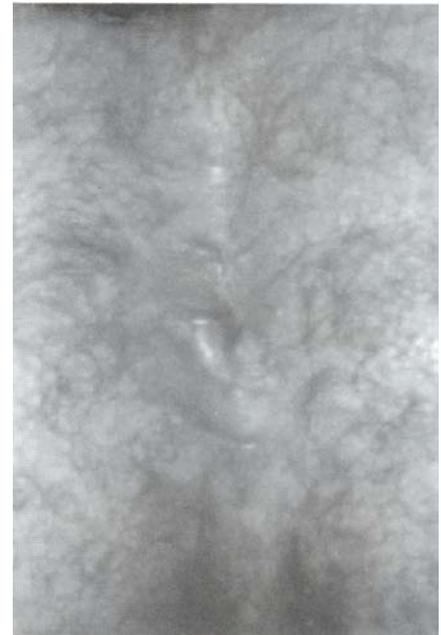


Foto 11. Paciente 4, completa resolución de las lesiones después del tratamiento.

les de la enfermedad de menos de dos semanas de evolución.

En Venezuela estos serían los primeros casos de granuloma venéreo tratados con azitromicina. La excelente respuesta observada amplía el ámbito de las aplicaciones clínicas de la droga y estimula a continuar su uso ajustando los esquemas de dosificación al tipo clínico, extensión y duración de las lesiones, incluyendo la posibilidad del empleo de dosis única de 1 g en lesiones tempranas de la enfermedad.

El primer paciente de nuestra casuística fue objeto de reciente publicación en revista inglesa.²⁸ Investigadores australianos en un número mayor de pacientes también han comprobado el alto valor curativo de la azitromicina en Donovanosis.^{29,30}

BIBLIOGRAFÍA

- Rajam RV and Rangiah PN. Donovanosis, (Granuloma, inguinale, Granuloma Venereum) WHO Monograph No. 24, Geneva, 1954.
- Hart G.: Donovanosis. In Holmes KK, Mardh PH, Sparling PP et al (eds). Sexually Transmitted Diseases. New York, Mc Graw Hill, 1990 (2° ed). pp: 273-77.
- Niemi Pla, Engelkens HJH, Van Der Meijden WI, Stolz E.: Donovanosis (Granuloma inguinale) Still Exists. Int J Dermatol. 1992; 31; 244-246. -
- Anderson K: The cultivation from granuloma inguinale of a microorganism having the characteristics of Donovan bodies in the yolk sac of chick embryos. Science. 1943; 97: 560-61.
- Anderson K.: De Mombreun WA, Goodpasture EW.: An etiologic consideration of Donovanosis granulomatis cultivated from granuloma inguinale (three cases) in embryonic yolk. J Exp. Med 1945; 81: 25-41.
- Dodson RD, Fritz GS, Huber WR, Rudolph A, Knox M, Wai-fong L.: Donovanosis: A morphologic study. J Invest. Dermatol. 1974; 62: 611-614.
- Kuperski J, Papadimitriou JM, Phillips P.: Ultrastructure of Calymmatobacterium granulomatis in lesions of granuloma inguinale. J Infect Dis. 1980; 142: 744-49.
- Lode FC: The Pharmacokinetics of Azithromycin and their Clinical Significance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991; 10: 807-12.
- Neu HC.: New Macrolide Antibiotics: Azithromycin and Clarithromycin. Ann Intern Med. 1992; 116: 517-19.
- Rodvol KA and Piscitelli SC.: New Oral Macrolide and Fluoroquinolone: An Overview of Pharmacokinetics, Interactions, and Safety. CID 1993; 17 (Suppl I): S 192-9.
- Panteix G, Guillaumond B, Hart R, Desbos A, Sapin V, Leclercq M, Perrin-Fallole M.: In-vitro concentration of azithromycin in human phagocytic cells. J Antimicrob Chemother. 1993, 31 (suppl E): 1-4.
- Retsema JA, Bergeron JM, Girard D, Milisen WB, Girard AE.: Preferential concentration of azithromycin in an infected mouse high model. J Antimicrob Chemother. 1993; 31 (Suppl E): 5-16.
- Peters DH, Friedel HA, McTavish D.: Azithromycin. A Review of its Antimicrobial. Activity, Pharmacokinetic Properties. and Clinical Efficacy. Drugs 1992; 44: 750-799.
- Sherrard J, Thin RN.: Azithromycin in the Treatment of Sexually Transmitted Dis-

- eases. *Rev Contemp Pharmacother.* 1994; 5: 367-372.
15. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinnsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC.: Azithromycin in the Treatment of sexually transmitted diseases. *J Antimicrob Chemother.* 1990; 25 (Suppl A): 109-114.
 16. Lassus A.: Comparative study of azithromycin in skin and soft tissue and sexually transmitted infections by *Neisseria* and *Chlamydia*. *J Antimicrob Chemother.* 1990; 25 (Suppl A): 115-121.
 17. Martin DH, Mroczkowski TT Dalu ZA, et al.: A controlled Trial of a Single Dose of Azithromycin for the Treatment of Chlamydial Urethritis and Cervicitis. *N Eng J Med.* 1992; 327: 921-5.
 18. Lauharante J, Saarinen K, Mustonen MT and Happonen HP.: Bingle dose oral azithromycin versus seven-day doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis in males. *J Antimicrob Chemother.* 1993; 31 (Suppl E): 177-83.
 19. Lister PJ, Bale handran T, Ridgway GL and Robinson AJ: Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis in men. *J Antimicrob Chemother.* 1993; 31 (Suppl E): 185-92.
 20. Waugh MA.: Open study of the safety and efficacy of a single oral dose of azithromycin for the treatment of uncomplicated gonorrhoea in men and women. *J Antimicrob Chemother.* 1993; 31 (Suppl E): 193-8.
 21. Tyndall MW, Malisa E, Ndinya-Achola JO, Plummer FA, Ronald AR.: Chancroid. In Neu HC, Young LS, Zinner SH (eds). *The New Macrolides, Azalides, and Streptogramins. Pharmacology and Clinical Applications.* New York, Marcel Derdoer, Inc, 1993. Pp: 162-166.
 22. Nerdon MS, Handsfield HH, Johnson RB.: Pilot Study of Azithromycin for Treatment of Primary and Secondary Syphilis. *Clin Infect Dis.* 1994; 19: 486-8.
 23. Pund ER, Greenblatt RB.: Specific Histology of Granuloma Inguinale. *Arch Path.* 1937; 23: 224-29.
 24. Garg BR, Lal S, Sivamani S.: Efficacy of co-trimoxazole in Donovanosis. *Br J Vener Dis.* 1978; 54: 348-349.
 25. Lal S and Garg BR.: Further evidence of the efficacy of co-trimoxazole in granuloma venereum. *Br J Vener Dis.* 1980; 56: 412-13.
 26. Maddocks I, Anders EM and Dennis E.: Donovanosis in Papua New Guinea. *Br J Vener Dis.* 1976; 52: 190-196.
 27. Ramanan C, Sarnia P, Ghorpde A, Das M.: Treatment of Donovanosis with norfloxacin. *Int J Dermatol.* 1990; 29: 248-9.
 28. Arévalo-Morles CA, Hernández I, Ferreiro MC.: Donovanosis treatment with azithromycin. *Int J STD & AIDS.* 1997; 8: 54-56.
 29. Bowden FJ, Mein J, Plunkett C, Bastian I.: A pilot study of azithromycin in the treatment of genital donovanosis. *Genitourin Med.* 1996; 72: 17-19.
 30. Mein J, Farmer B, Bastian I, Guthridge S, Bowden FJ.: Donovanosis: sequelae of severe disease and successful treatment with azithromycin. *Int J STD & AIDS.* 1996; 7: 448-451.