

Linfogranuloma Venéreo- 160 Anos de Progressos Clínicos e Laboratoriais

René Garrido Neves¹, Omar Lupi da Rosa Santos²

RESUMO

O linfogranuloma venéreo (LGV) é uma doença infecto-contagiosa, de transmissão sexual, causada pela *Chlamydia trachomatis*. É mais freqüente nas regiões tropicais e subtropicais, áreas de menor desenvolvimento sócio-econômico e maior promiscuidade sexual.

PALAVRAS-CHAVE: Linfogranuloma venéreo, infecções por clamídias

SUMMARY

Lymphogranuloma venereum (LGV) is an acute to chronic sexually transmitted infectious disease with transient genital lesions followed by significant regional lymphadenopathy as well as systemic manifestations. LGV may progress to late fibrosis and tissue destruction in untreated cases. The causative organism is *Chlamydia trachomatis*. It is more frequent in tropical and subtropical climates, in areas of low socioeconomic development or great sexual promiscuity.

KEYWORDS: Lymphogranuloma venereum, clamydial infections

SINONÍMIA

A doença recebeu numerosos nomes, sendo conhecida desde a antiguidade pelos romanos que a chamavam *struma* e pelos árabes que a designavam como *althaun*.¹ As denominações mais modernas sempre procuraram ressaltar algumas de suas características principais: comprometimento ganglionar, quase sempre inguinal, evolução subaguda, supuração em focos múltiplos e a possível influência climática. Destacam-se os termos doença de Nicolas-Favre-Durand, bubão climático, bubão *d'embilé*, bubão escrofuloso, úlcera venérea adenógena, poroade-

nite inguinal supurada benigna, linfadenopatia inguinal epidêmica, linfogranulomatose inguinal subaguda e linfogranuloma inguinal.^{2,3}

HISTÓRICO

A descrição pioneira é atribuída a Wallace que, em 1833, descreveu a doença nas regiões subtropicais e tropicais da África e Ásia. A importância da adenite foi reconhecida por Chassaigne (1859) e Valpeau (1865), mas a perfeita individualização da doença foi efetuada por Nelaton (1890). A etiologia tuberculosa foi proposta por Leyers (1894), seguindo uma analogia clínica e, por Marion e Gandy (1901), devido ao quadro histopatológico. Somente em 1913, Durand, Nicolas e Favre estabeleceram definitivamente a conceituação da doença, afastando a etiologia tuberculosa e identificando a origem venérea.

Frei realizou, em 1905, o teste intradérmico com o antígeno preparado com o pus de lesões. Grace (1934) obteve antígeno após inoculação em cérebro de ratos e Rake e cols. (1940) produziram o antígeno com material de inoculação em saco vitelino. Page (1968) caracterizou as duas espécies de clamídia.

ETIOPATOGENIA

As clamídias são bactérias Gram-negativas, imóveis, parasitas intracelulares obrigatórios, medindo de 0,3 a 1,0 micra. A infecção ocorre através dos corpos elementares que se diferenciam rapidamente em corpos reticulares, presentes já na 5ª hora da infecção. No citoplasma, multiplicam-se por divisão binária em microcolônias ou inclusões, que envolvem o núcleo e produzem a lise celular em 72 horas.⁴ Diversos autores vêm demonstrando a alta taxa de recombinação genômica espontânea entre as clamídias.^{5,6}

O gênero *Chlamydia* pertence a ordem *Chlamydiales*, família *Chlamydiaceae*, e compreende duas espécies: *trachomatis* e *psittaci*. As clamídias produzem infecção no homem e aves (psitacose, ornitose) e têm predileção para linfonodos, aparelho

¹ Professor Titular de Dermatologia - Faculdade de Medicina/UFRJ. Chefe do Serviço de Dermatologia do Instituto Nacional do Câncer (INCA).

² Mestre e Doutorando em Dermatologia - Faculdade de Medicina/UFRJ. Professor Assistente de Dermatologia da Universidade Gama Filho. Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação em Dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Endereço para Correspondência: Omar Lupi da Rosa Santos

Rua Barão de Mesquita, 850/411, Bloco D

CEP: 20540-004 - Rio de Janeiro/RJ

ocular, pulmões, aparelho gênito-urinário, gastrointestinal e articulações.

A *Chlamydia trachomatis* pertencente aos sorotipos L1, L2 e L3 é o agente causal do linfogranuloma venéreo. Outros sorotipos causam o tracoma, conjuntivites de inclusão e oftalmias de recém-natos (sorotipos A-C), além das uretrites e exocervites (sorotipos D-K). Este último grupo pode participar da síndrome de Reiter, composta por gastroenterite, conjuntivite, uretrite e poliartrite. As diferentes manifestações destes sorotipos dependem da diversidade na estrutura molecular do DNA, capaz também de conferir uma identidade imunopatogênica a cada cepa da *Chlamydia trachomatis*.^{7,8}

As Clamídias já foram consideradas como grandes vírus ou rickettsias, sendo visíveis na microscopia óptica comum. Os receptores para heparina e heparan sulfato, presente nas células eucarióticas, são essenciais para a infectividade da *Chlamydia trachomatis*. Anticorpos monoclonais contra o heparan sulfato bloqueiam totalmente a infectividade dos corpos elementares.⁹ Os linfócitos CD4 + e CD8+ participam ativamente na reação imunológica contra as clamídias,^{10,11} apesar da ausência da transformação blástica das células CD4+ induzida por antígenos específicos para *Chlamydia trachomatis*.¹²

EPIDEMIOLOGIA

O LGV é mais comum nas regiões tropicais e subtropicais, mas pode ser observado, raramente, em outras áreas do mundo.¹³ A transmissão sexual é, via de regra, a forma do contágio. A maior incidência ocorre no grupo etário entre 20 e 30 anos, sendo mais comum no sexo masculino. As prostitutas e homossexuais tinham, antigamente, papel preponderante na transmissão da doença.¹⁴ Atualmente, a maior liberdade sexual e o reconhecimento da existência de portadores são modificaram este conceito, tornando mais difícil controlar e efetuar a profilaxia do LGV.

Os inquéritos sorológicos realizados em populações europeias aparentemente saudáveis revelaram uma baixa incidência do LGV. Panizza et al.¹⁵ observaram 6 casos da doença em 1 ano de avaliação sorológica da população da Sicília, Itália. Em Paris, Scieux et al.¹⁶ detectaram 27 casos, em 6 anos.

Avaliação efetuada em uma clínica de atendimento a doenças sexualmente transmissíveis em Ruanda estudou 210 casos de úlceras genitais. O LGV foi a doença venérea menos frequente, totalizando 23 casos (11%). Outras doenças detectadas foram sífilis (40%), cancroide (24%) e herpes genital (17%); sendo que 59% dos paciente apresentavam sorologia positiva para o HIV.¹⁷ A concomitância de doenças venéreas pôde ser melhor avaliada no estudo realizado por Sischy et al.¹⁸ em 1170 pacientes africanos, onde 34% dos portadores do LGV apresentavam sorologia positiva para sífilis.

Inquérito epidemiológico realizado em Niterói (Brasil), entre 1948 e 1978, detectou 361 casos do LGV, constituindo

0,26% de todos os 21.860 atendimentos dermatológicos realizados e 2,41% pacientes avaliados no setor de doenças sexualmente transmissíveis. Cerca de 91% dos casos de LGV ocorreram no sexo masculino, 63% eram solteiros e não houve diferença significativa quanto ao grupo étnico. A queixa principal mais comum foi a adenopatia inguinal. A lesão ulcerada inicial foi referida por 19,4% dos pacientes e febre foi detectada em 8,3% dos casos. A maioria dos portadores do LGV eram operários, serventes e comerciantes. Estudo semelhante realizado na cidade do Rio de Janeiro (Brasil), entre 1973 e 1979, detectou 44 casos do LGV, 0,004% do total dos atendimentos dermatológicos. As avaliações epidemiológicas realizadas nestas duas cidades brasileiras permitiram detectar um declínio gradativo do LGV, mantendo-se como a quarta doença venérea mais frequente depois da uretrite gonocócica, sífilis e cancroide.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A exteriorização das lesões ocorre após período de incubação variável de 1 a 2 semanas. As condições predisponentes das outras doenças de transmissão sexual são também aceitas para o linfogranuloma venéreo, a saber: fimose, intertrigo, eczema, balanite, balanopostites, uretrites, vulvovaginites e proctites.

O local da inoculação passa, quase sempre, despercebido. Cerca de 25% dos pacientes relatam lesão discreta, conhecida como microcancro de inoculação, com o aspecto de vesícula, erosão, pápula-erosada, exulceração ou simples edema de coloração violácea.¹⁹ O sulco balanoprepucial e a face interna dos pequenos lábios são as localizações habituais. A porta de entrada, outras vezes, está situada na região anal, retal, bucal e perineal, principalmente em homossexuais masculinos.^{6,20} Outras áreas acometidas são as tonsilas palatinas²¹ e regiões submármia, nasogeniana e umbilical.^{2,22}

A adenopatia representa o elemento objetivo mais importante do exame clínico. Surge dias ou semanas após a lesão inicial e, na maioria das vezes, é unilateral e inguinal. Há uma periaadenite que reúne vários linfonodos acometidos, de início eritematoso, tornando-se depois violácea. Na evolução natural do processo, surgem pontos de flutuação, correspondendo aos focos de necrose ou abscesso, que fistulizam e dão saída a material purulento espesso.^{2,22} O aparecimento de vários orifícios fistulosos explica a comparação feita com espumadeira ou "bico de regador". A cadeia ganglionar mais acometida no homem é a inguinal e, na mulher, a crural e ilíaca, acompanhando a drenagem linfática, que é diferente em cada sexo. A área inguinal, quando acometida, pode apresentar o chamado "sinal do sulco". Consiste na adenomegalia inguinocrural exuberante transpassada por uma região inalterada, que corresponde ao ligamento inguinal, emprestando ao local o aspecto de "uma cabeça de parafuso".

As manifestações clínicas pertencem a dois tipos básicos: genitais e gênito-anorretais. O coito anal propicia a implantação

do germe diretamente na mucosa retal. Há inflamação da mucosa, possível ulceração e corrimento sanguinolento ou mucopurulento fétido. A retite é acompanhada de constipação.^{6,20} Além da adenite que domina o quadro clínico, podemos observar: uretrites, vulvovaginites, exocervicites, proctites, retites, abscessos, fissuras, fístulas, vegetações polipóides e elefantíase genital.²

Manifestações sistêmicas são comuns e acompanham o quadro genital. Ocorrem cefaléia, náuseas, febre, calafrios, anorexia, prostração e mialgias. O LGV pode se acompanhar de artralgias, pneumonia atípica, eritema nodoso, erupção escarlatiforme, meningite, meningoencefalite e ceratoconjuntivite.^{22,23}

A elefantíase da vulva, pênis, bolsa escrotal e períneo representa manifestação tardia, rara em nossos dias. A síndrome estiomênica, constituída por ulceração vulvar seguida de esclerose e hipertrofia tegumentar, pode ocorrer em pacientes com LGV, mas também na tuberculose e sífilis.^{19,22} O tratamento inadequado facilita o surgimento das manifestações tardias, características da síndrome anorretal descrita por Gersild: abscessos pararetais, fístulas, fístulas retovaginais, ulcerações, retrações e esclerose (Fig. 1). A retite estenosante pode produzir



Fig. 1 - Fístulas e abscessos pararetais em paciente com LGV. (Cortesia do Dr. Sérgio Schrader Serpa).

completa oclusão intestinal, simulando quadros de neoplasia anorretal.²⁴

As manifestações tardias parecem ser mais frequentes nas mulheres, como decorrência da anatomia genital feminina e da drenagem linfática, que tornam mais difícil e demorado o diagnóstico do LGV. No sexo masculino, manifestações tardias anorretais decorrem, geralmente, do coito anal.^{1,6,20} O'Farrell et al.²⁵ observaram que a acurácia do diagnóstico clínico do LGV em homens é de 66%, superior a observada em outras doenças sexualmente transmissíveis. A mesma análise realizada no sexo feminino demonstrou que o LGV é a doença venérea de mais difícil diagnóstico entre moléstias que cursam com ulceração genital.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico diferencial deve incluir principalmente o cancroide, sífilis, tuberculose ganglionar (escrofuloderma), doença da arranhadura do gato e doença de Hodgkin. A sífilis e o cancroide apresentam lesões ulceradas e adenopatia com características clínicas e evolutivas distintas. A presença do *Treponema pallidum* ou do *Haemophilus ducreyi*, em material colhido das lesões, além das reações sorológicas para sífilis, facilitam o diagnóstico. Nos casos de superposição do LGV com outras doenças de transmissão sexual, o diagnóstico é mais complexo. Nestes casos, a anamnese, o exame clínico e os exames complementares laboratoriais devem ser analisados criteriosamente, visando estabelecer com segurança a concomitância das moléstias.

O escrofuloderma, quando atinge a cadeia ganglionar inguinal ou inguinocrural, pode representar diagnóstico diferencial importante. A adenite é tórpida, arrastada, sem sinais flogísticos exuberantes e não-dolorosa. A existência de foco de tuberculose entre contatos ou mesmo pessoal, o teste tuberculínico, o exame histopatológico, a cultura para o *Mycobacterium tuberculosis* e a inoculação em cobaias permitem o diagnóstico da tuberculose. A doença da arranhadura do gato é precedida por traumatismo pelas unhas do animal. A doença de Hodgkin acomete várias cadeias ganglionares e tem seu diagnóstico confirmado pelo exame histopatológico.

O diagnóstico do LGV pode ser complementado pelos seguintes exames:

- 1) exame bacteriológico direto e cultura
- 2) exame sorológico: reação de fixação de complemento e imunofluorescência
- 3) teste de Frei
- 4) exame histopatológico

O exame bacteriológico visa identificar os corpúsculos intracelulares de Gamma-Miyagawa, usando diversos corantes: Giemsa, fucsina e iodo. A microscopia de contraste de fase e a microscopia eletrônica não são utilizadas na rotina laboratorial. A cultura da *Chlamydia trachomatis* pode ser obtida inoculando material oriundo do gânglio no saco vitelino de ovos embrionários de galinha ou em cultura de células irradiadas e previamente tratadas com cytochalasina B (McCoy, Hela 229, L 929).

A reação de fixação do complemento representa o método diagnóstico mais utilizado atualmente. A reação não é específica, indicando apenas a existência de anticorpos contra as duas espécies de clamídia. Deve ser avaliado de maneira pareada, com a realização de dois exames no intervalo de quinze dias. Desta forma, pode-se observar um aumento significativo da titulação correspondendo à atividade da doença.²⁸ A imunofluorescência representa um método sensível de diagnóstico, mas exige um laboratório mais aparelhado e especializado para ser efetuada. Os anticorpos monoclonais demonstraram ser um método extremamente sensível e de alta especificidade no diagnóstico do LGV, capaz inclusive de evitar reações sorológicas cruzadas entre os sorotipos L1, L2 e L3 e outros sorotipos da *Chlamydia trachomatis*.²⁷

O teste intradérmico de Frei pode ser efetuado com o pus colhido do bubão, através de material oriundo de símios (Instituto Pasteur) e com material proveniente da cultura efetuada em ovos embrionários de galinha (Lygranum®). O preparo, a partir do pus retirado por punção, é de simples realização bastando adicionar soro fisiológico cloretado na proporção de 1/5, tindalizar a solução, filtrar e adicionar ácido fênico a 0,5%. O teste de Frei é feito inoculando 0,1 ml da solução por via intradérmica. A resposta positiva é representada por nódulo com mais de 5 mm e halo eritematoso, que surge após 48 horas e pode permanecer de 1 a 3 semanas. A baixa sensibilidade e especificidade do exame, aliados à dificuldade em obter-se comercialmente o antígeno, tornaram o teste cada vez menos usado.^{26,28}

O exame histopatológico da massa linfonodal não é um exame de alta sensibilidade para o diagnóstico do LGV. Observa-se uma reação granulomatosa com focos de necrose e microabscessos (Fig. 2). Hiperglobulinemia acentuada pode ser observada nos portadores do LGV de longa evolução.²⁸

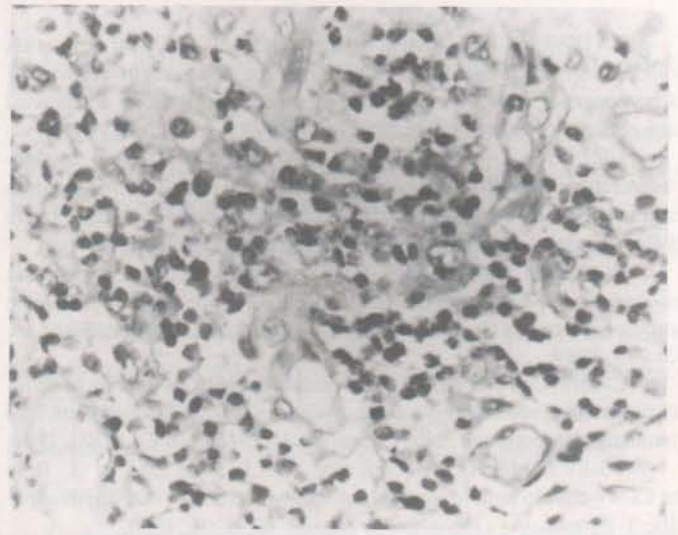


Fig. 2 - Análise histopatológica do bubão mostrando a existência de microabscessos (HE, 400 x).

TERAPÊUTICA

A) Antibióticos²⁹⁻³²: Tetraciclina: 500 mg VO cada 6 horas, durante 2 a 4 semanas; doxiciclina: 100 mg VO cada 12 horas, por 3 semanas; eritromicina: 500 mg VO cada 6 horas, por 2 a 3 semanas; tianfenicol: 500 mg (2 cápsulas) VO cada 8 horas, durante 2 a 3 semanas; sulfadiazina: 500 mg VO cada 6 horas, durante 2 a 3 semanas; sulfasoxazol: Dose inicial de 4,0 g VO e depois 2,0 g durante 2 a 3 semanas; azitromicina: 10 mg/Kg/dia por 1 a 2 semanas

B) Cirurgia: A punção e drenagem dos abscessos com agulha grossa podem ser efetuadas. A inserção da agulha deve ser feita através da pele sã circunjacente ao bubão, prevenindo, assim, a ruptura do mesmo com a formação de fístulas. A incisão e exérese dos gânglios são contra-indicadas. Dilatação e amputação parcial do reto são medidas indicadas, ocasionalmente, nos casos de retite estenosante.^{11,20} A vulvectomia e colostomia são recursos raramente utilizados.

O prognóstico deve ser considerado bom. As manifestações tardias tomam-se, cada dia, mais raras. A transformação maligna das lesões de elefantíase genital e da síndrome anorretal, mais comum no sexo feminino, é considerada excepcional.³³

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OEHME A, MUSHOLT PB, DREESBACH K. Chlamydiae as pathogen - an overview of diagnostic techniques, clinical features, and therapy of human infection. *Klin Wochenschr*, 69: 463, 1991.
2. HAYES LJ, YEARSLEY P, TREHARNE JD, et al. Evidence for naturally occurring recombination in the gene encoding the major outer membrane protein of lymphogranuloma venereum isolates of *Chlamydia trachomatis*. *Infect Immun*, 62: 5659, 1994.