

Lymphogranuloma venereum – report of cases, review and presentation of European diagnostic and treatment guidelines

Ziarnica weneryczna pachwin – opis przypadków, omówienie oraz przedstawienie europejskich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia

Aleksandra Kobusiewicz^{1,2}, Małgorzata Dominiak², Wojciech Bienias², Andrzej Kaszuba², Anna Zalewska-Janowska¹, Aleksandra Lesiak², Joanna Narbutt²

¹Department of Psychodermatology, Interdepartmental Chair of Clinical Immunology and Rheumatology, Medical University of Lodz, Poland

²Department of Dermatology, Pediatric and Oncologic Dermatology, Medical University of Lodz, Poland

¹Zakład Psychodermatologii, Międzywydziałowa Katedra Immunologii Klinicznej i Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2021, 108, 218–226

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.108608>

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
Aleksandra Kobusiewicz
Zakład Psychodermatologii
Międzywydziałowa Katedra
Immunologii Klinicznej
i Reumatologii
Klinika Dermatologii,
Dermatologii Dziecięcej
i Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny
w Łodzi
tel.: +48 692490379
e-mail: kobusiewicz.aleksandra@
gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Lymphogranuloma venereum is a sexually transmitted disease caused by *Chlamydia trachomatis* L1-3. There has been an increase in the incidence of lymphogranuloma venereum among homosexual men who have sex with men (MSM) in recent years.

Objective: To present two cases of lymphogranuloma venereum patients with different clinical manifestations, and to review the literature.

Case reports: A 26-year-old patient was admitted to the Department of Dermatology because of erythematous changes in the groin and lower abdomen. The patient was diagnosed with lymphogranuloma venereum. Due to the lack of clinical improvement during the treatment with doxycycline, the treatment was modified to include rifampicin, resulting in the resolution of lesions. A 24-year-old MSM patient was admitted to the Department of Dermatology for the treatment of syphilis and HIV infection detected in the gastroenterological department and diagnosed because of intestinal ailments. Due to pelvic lymphadenopathy, an examination for *C. trachomatis* was performed to confirm infection. Treatment with doxycycline was initiated, resulting in relief of intestinal ailments.

Conclusions: Due to the rarity and diverse morphology of lesions, LGV is a diagnostic and therapeutic challenge.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Ziarnica weneryczna pachwin jest chorobą przenoszoną drogą płciową, wywołaną przez *Chlamydia trachomatis* L1-3. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby zachorowań na ziarnicę weneryczną pachwin wśród homoseksualnych mężczyzn (*men who have sex with men* – MSM).

Cel pracy: Przedstawienie dwóch przypadków pacjentów z ziarnicą weneryczną pachwin o różnym obrazie klinicznym oraz przegląd piśmiennictwa.

Opisy przypadków: Pacjent 26-letni został przyjęty do Kliniki Dermatologii z powodu guzowatych zmian rumieniowych w obrębie pachwin i podbrzusza, u którego zdiagnozowano ziarnicę weneryczną pachwin.

Ze względu na brak poprawy klinicznej w czasie terapii doksycykliną zmodyfikowano leczenie, włączając rifampicynę, i uzyskano ustąpienie zmian. Dwudziestoczteroletni MSM pacjent został przyjęty do Kliniki Dermatologii w celu leczenia zakażenia kiłą oraz HIV wykrytego na oddziale gastroenterologicznym, diagnozowanego z powodu dolegliwości jelitowych. Ze względu na limfadenopatię miednicy mniejszej wykonano badanie w kierunku *C. trachomatis*, potwierdzające zakażenie. Wdrożono leczenie doksycykliną i uzyskano ustąpienie dolegliwości jelitowych.

Wnioski: Z powodu rzadkiego występowania oraz różnorodnej morfologii zmian chorobowych ziarnica weneryczna pachwin stanowi wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne.

Key words: lymphogranuloma venereum, *Chlamydia trachomatis*, doxycycline, proctitis.

Słowa kluczowe: ziarnica weneryczna pachwin, *Chlamydia trachomatis*, doksycyklina, proctitis.

INTRODUCTION

Lymphogranuloma venereum (LGV), climatic bubo, or Durand-Nicolas-Favre disease, is a sexually transmitted disease caused by *Chlamydia trachomatis* serological types L1-3 [1]. The most common serological subtype of *C. trachomatis* causing LGV in Europe is L2b [2]. This disease occurs most commonly in tropical and subtropical areas, mainly in Africa, Asia and South America [3, 4]. There are no precise data on prevalence and incidence in the world, but there has been a significant increase in the number of LGV cases since 2003 in developed countries as a cause of severe symptoms of proctitis and proctocolitis [5–7]. It is likely that the number of unrecognized and unreported cases of LGV in Europe and other parts of the world is high due to the lack of proper diagnosis and epidemiological surveillance [8]. LGV is mainly reported in HIV-infected men having sex with men (MSM) [9]. In recent years, there has been an increase in the comorbidity of LGV with other sexually transmitted diseases, including hepatitis C, and a decrease in the number of HIV positive LGV patients due to easier access to pre-exposure prophylaxis (PrEP) [7]. LGV infections in heterosexual people in Europe are very rare [10]. There are limited reports of LGV in heterosexual women in whom the disease may be asymptomatic due to anatomical conditions and is diagnosed at a more advanced stage [11–13].

OBJECTIVE

Presentation of two cases of patients with lymphogranuloma venereum of different clinical manifestations and a review of the latest literature on this issue.

WPROWADZENIE

Ziarnica weneryczna pachwin (*lymphogranuloma venereum* – LGV) zwana również dymienicą, bubo lub chorobą Duranda-Nicolasa-Favre’a, jest chorobą przenoszoną drogą płciową, wywołaną przez serologiczne typy L1-3 *Chlamydia trachomatis* [1]. Najczęstszym serologicznym podtypem *C. trachomatis* wywołującym LGV w Europie jest L2b [2]. Choroba ta najczęściej występuje na terenach zwrotnikowych i podzwrotnikowych, głównie w Afryce, Azji i Ameryce Południowej [3, 4]. Brakuje dokładnych danych dotyczących chorobowości oraz zapadalności na świecie, jednak od 2003 roku zanotowano znaczny wzrost liczby przypadków LGV w krajach rozwiniętych jako przyczyna ciężkich objawów zapalenia odbytnicy (*proctitis*) i okrężnicy (*proctocolitis*) [5–7]. Prawdopodobnie liczba nierozpoznanych oraz niezgłoszonych przypadków LGV w Europie i innych częściach świata jest wysoka z powodu braku odpowiedniej diagnostyki i nadzoru epidemiologicznego [8]. LGV jest głównie opisywana u mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (*men having sex with men* – MSM) zakażonych wirusem HIV [9]. Ostatnio obserwuje się wzrost współchorobowości LGV z innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową, w tym wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu C, a zmniejszenie liczby pacjentów HIV-pozytywnych z LGV ze względu na łatwiejszy dostęp do profilaktyki przedekspozycyjnej (*pre-exposure prophylaxis* – PrEP) [7]. Zakażenia LGV u osób heteroseksualnych w Europie są bardzo rzadkie [10]. Istnieją pojedyncze doniesienia przypadków LGV u heteroseksualnych kobiet, u których choroba może przebiegać bezobjawowo ze względu na anatomiczne uwarunkowania i jest rozpoznawana w bardziej zaawansowanym stadium [11–13].

CASE REPORTS

Case I

A 26-year-old male patient was admitted to the Department of Dermatology because of erythematous lesions located in the groin and lower abdomen, with a tendency to soften and penetrate the skin (fig. 1). Superficial exfoliation was observed on the periphery of lesions, and discharge of purulent contents in the central part of the tumor. Lesions appeared about 4 weeks before hospitalization. Lesions were not accompanied by gastrointestinal symptoms of the lower intestine. In the medical history, the patient reported risky homosexual contact 5 months ago, during his visit to Italy. On admission, the patient was in good general condition, with no fever and no signs of infection; physical examination showed enlarged, warm inguinal lymph nodes, painful on palpation, forming bundles and adhering to the skin. During hospitalization, a panel of basic laboratory tests for syphilis, chlamydia, HIV, HCV, HBV, urinalysis were performed, and a swab was taken from the purulent content evacuated from the tumor for culture.

Laboratory tests revealed anemia, leukocytosis, increased values of inflammatory parameters, IgA, IgG and IgM antibodies to *Chlamydia trachomatis*, erythrocyturia, and *Staphylococcus aureus* was cultured from the purulent discharge. *Chlamydia trachomatis* infection was confirmed by PCR from a lymph node swab.

Based on the clinical picture and the results of the investigations, lymphogranuloma venereum was diagnosed and the treatment with doxycycline 200 mg daily in two divided doses for 21 days was started. During the outpatient check-up, the patient did not respond to treatment with doxycycline, and the skin lesions resolved. It was decided to include rifampicin 600 mg daily for a period of 3 weeks. One month after the end of treatment, skin lesions disappeared. The patient remains under the care of the Department of Dermatology and Venereology.

CEL PRACY

Przedstawienie dwóch przypadków pacjentów z *lymphogranuloma venereum* o różnym obrazie klinicznym oraz przegląd najnowszego piśmiennictwa dotyczącego tego zagadnienia.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek I

Pacjent 26-letni został przyjęty do Kliniki Dermatologii z powodu guzowatych zmian rumieniowych zlokalizowanych w obrębie pachwin i podbrzusza z tendencją do rozmiękania i przebicia do skóry (ryc. 1). Na obrzeżach zmian obserwowano powierzchowne złuszczenie, a w części centralnej guza wyciek treści ropnej. Pierwsze zmiany pojawiły się około 4 tygodnie przed hospitalizacją. Zmianom nie towarzyszyły objawy gastroenterologiczne ze strony dolnego odcinka jelita. W wywiadzie pacjent zgłosił ryzykowny kontakt homoseksualny 5 miesięcy temu, w tym czasie przebywał we Włoszech. Przy przyjęciu pacjent był w stanie ogólnym dobrym, bez gorączki oraz cech infekcji, w badaniu przedmiotowym zaobserwowano powiększone, ucieplone węzły chłonne pachwinowe, bolesne przy palpacji, tworzące pakiety i przylegające do skóry. Podczas hospitalizacji wykonano szereg podstawowych badań laboratoryjnych oraz badań w kierunku kiły, chlamydii, HIV, HCV, HBV, badanie ogólne moczu, oraz pobrano wymaz z treści ropnej ewakuowanej z guza w celu wykonania posiewu.

W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano niedokrwistość, leukocytozę, podwyższone wartości parametrów stanu zapalnego, przeciwciał przeciwko *Chlamydia trachomatis* w klasie IgA, IgG i IgM, erytrocyturię oraz wyhodowano *Staphylococcus aureus* z treści ropnej. Zakażenie *Chlamydia trachomatis* potwierdzono badaniem PCR z wymazu z treści węzła chłonnego.

Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań rozpoznano ziarnicę weneryczną pachwin oraz włączono leczenie doksycykliną w dawce 200 mg/dobę

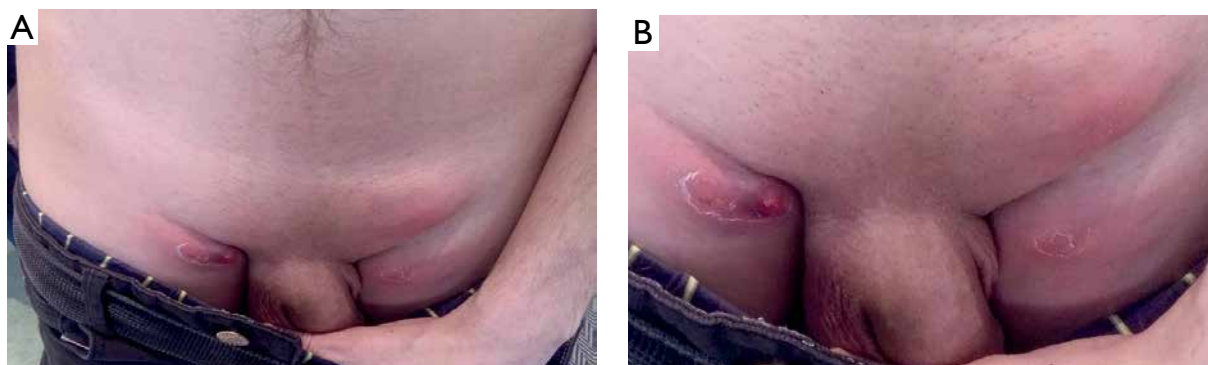


Figure 1. A, B – Nodular erythematous lesions located in the groin and lower abdomen with a tendency to soften and penetrate the skin
Rycina 1. A, B – Guzowate zmiany rumieniowe zlokalizowane w obrębie pachwin i podbrzusza z tendencją do rozmiękania i przebicia do skóry

Case 2

A 24-year-old male patient was admitted to the Department of Dermatology due to a newly diagnosed infection with syphilis and HIV. These diseases were diagnosed in the gastroenterological ward, where the patient was brought up because of recurring bleeding from the lower gastrointestinal tract for several months, constipation, periodic abdominal pain and fever, as well as a significant loss of normal body weight. According to the records, the patient was monitored for inflammatory bowel disease. The abdominal ultrasound examination (US) showed no abnormalities. Magnetic resonance imaging showed a thickening of the rectal wall up to the max. thickness of 16 mm, suggesting inflammatory changes; prominence of the right-sided wall of the rectum – probably a forming fistula and numerous small and moderately enlarged lymph nodes in the surrounding fatty tissue and in the antesacral space in the upper part, max. diameter of 20 mm. Numerous enlarged lymph nodes on both sides in the groin were also found. The fiberoptic colonoscopy revealed: "(...) redness and swelling in the perianal area with a visible ostium of two fistulas – currently inactive. The entire rectal mucosa is swollen, reddened, without a vascular pattern, with numerous deep ulcers, an ostium of a fistula is visible." Histopathological examination of the large intestine (rectum) showed no disturbances in the architecture of the mucosa, inflammatory infiltration consisting of lymphocytes and neutrophils, and presence of erosions. There was no displacement of the base of the glands from the muscle, nor granulomas – the presentation did not allow for the diagnosis of chronic inflammatory bowel disease and indicated focal active colitis. Laboratory tests revealed an increased level of inflammatory parameters, positive syphilitic reactions – RPR, TPHA. HIV Ag/Ab were also detected. In the gastroenterology ward, the patient was treated with metronidazole. After treatment, the patient was referred for further venereological treatment.

Syphilis was confirmed in the dermatology ward and treatment with benzathine penicillin at the dose of 2.4 million IU in 3 doses every 7 days was initiated. After consultation with a specialist in infectious diseases, an in-depth diagnosis of HIV infection was performed: HIV-RNA, HIV genotyping, HLA B27, and CD4 lymphocyte determination. The level of CD4 T cells was 395 cells/ μ l. A specific treatment was initiated as recommended (narleprevir, emtricitabine, tenofovir). Hepatitis B and C viral infections were excluded. Because of the presence of intestinal complaints and pelvic lymphadenopathy, stool tests were performed for *C. trachomatis* using the PCR method. The infection was confirmed, and then treatment with

w dwóch dawkach podzielonych przez 21 dni. Podczas kontroli ambulatoryjnej pacjent nie odpowiedział na leczenie doksycykliną, zmiany skórne nadal się utrzymywały. Zdecydowano o włączeniu rifampicy w dawce 600 mg/dobę przez 3 tygodnie. Miesiąc po zakończeniu leczenia stwierdzono ustąpienie zmian skórnych. Pacjent jest pod dalszą opieką poradni dermatologicznej i wenerologicznej.

Przypadek 2

Pacjent 24-letni został przyjęty do Kliniki Dermatologii z powodu nowo wykrytego zakażenia kiłą oraz HIV. Choroby rozpoznano na oddziale gastroenterologicznym, gdzie pacjent trafił z powodu nawracających od kilku miesięcy krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, zaparć, okresowo pojawiających się bólów brzucha i gorączki, a także znacznej utraty masy ciała. Według dokumentacji pacjent był obserwowany w kierunku nieswoistej choroby zapalnej jelit. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej nie wykazano nieprawidłowości. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego z odchyłem stwierdzono pogrubienie ściany odbytnicy do grubości maks. 16 mm sugerujące zmiany zapalne; uwypuklenie prawobocznej ściany odbytnicy – prawdopodobnie tworzącą się przetokę oraz liczne, drobne i miernie powiększone węzły chłonne w okolicznej tkance tłuszczowej oraz w przestrzeni przedkrzyżowej w części górnej o średnicy maks. 20 mm, poza tym liczne, powiększone węzły chłonne obustronnie w pachwinach. W fiberokolonoskopii stwierdzono: „(...)zaczernienie i obrzęk okolicy okołodbytowej z widocznym ujściem dwóch przetok – aktualnie przetoki nieaktywne. Błona śluzowa odbytnicy na całej powierzchni obrzęknięta, zaczerwieniona, bez rysunku naczyniowego, z licznymi głębokimi owrzodzeniami, uwidoczniono ujście przetoki.” W badaniu histopatologicznym wycinków jelita grubego (odbytnicy) stwierdzono brak zaburzeń architektoniki śluzówki, naciek zapalny złożony z limfocytów i granulocytów obojętnochłonnych oraz obecność nadżerek. Nie wykazano odsunięcia podstawy gruczołów od błazki mięśniowej ani ziarniaków – obraz nie upoważniał do rozpoznania przewlekłej nieswoistej choroby zapalnej jelita i wskazywał na *focal active colitis*. W badaniach laboratoryjnych z odchyłem stwierdzono podwyższony poziom parametrów zapalnych, dodatnie odczyny kiłowe – RPR, TPHA, wykryto także HIV Ag/Ab. Na oddziale gastroenterologii stosowano u pacjenta antybiotykoterapię metronidazolem. Po leczeniu mężczyznę skierowano do dalszego leczenia wenerologicznego.

Na oddziale dermatologii potwierdzono kiłę i wdrożono leczenie penicyliną benzatynową w dawce 2,4 mln j.m. w 3 dawkach co 7 dni. Po konsultacji ze specjalistą chorób zakaźnych wykonano pogłębioną diagnostykę zakażenia HIV: HIV-RNA, genotypowanie HIV, HLA B27, oznaczenie limfocytów CD4. Wykazano poziom limfocytów T CD4 wynoszący 395 kom./ μ l. Wdrożono leczenie swoiste zgodnie z zaleceniami (narleprevir, emtrycytabina, tenofowir). Wykluczono zakażenia wirusowe wątroby

doxycycline was started for 21 days. During the outpatient check-up 1 month after the end of the treatment, intestinal complaints had subsided. The patient remains under the care of the Acquired Immunodeficiency Clinic and the Dermatological Clinic.

DISCUSSION

So far, 3 cases of LGV in Poland have been reported. The first case of LGV L2b diagnosed in 2017 was a patient with enlarged inguinal nodes with coinfections with syphilis and HCV [14]. In 2018, two additional cases of *C. trachomatis* L2b were confirmed in MSM men aged 47 and 36, HIV negative and without concomitant sexually transmitted diseases. Both patients had enlarged inguinal lymph nodes and lower gastrointestinal complaints such as anal and rectal mucosa ulcerations and bleeding [15]. All patients were treated with doxycycline in accordance with the current recommendations, with a satisfactory therapeutic effect.

Clinical presentation of the disease

The essence of the disease is thrombophlebitis leading to necrosis of lymph nodes collecting lymph from the site of primary infection, and development of inflammation of surrounding tissues. The infection may spread through the bloodstream to the central nervous system.

The course of the disease involves several stages. In the first period, the primary symptom is the primary lesion. The second period, called bubo, is characterized by acute inflammation of vessels and lymph nodes that collect the lymph from the area of the primary symptom. During this period, the anorectal syndrome may occur [3, 16]. In the late stage of the disease, permanent complications in the form of elephantiasis (*esthiomene*) are observed. The incubation period is 1 to 4 weeks. At the site of *Chlamydia* penetration into the skin, the primary symptom is formed in the form of a papule or vesicle that breaks down rapidly into a superficial ulcer, often covered with serous-purulent discharge. The primary lesion in men is most often located on the glans, foreskin, frenulum area and in front of the urethra. In women, it can appear on the vulva, cervix or vagina. The lesion may appear in the oral cavity or around the anus and rectum, accompanied by diarrhea, bloody discharge and presence of multiple rectal erosions. The primary symptom in its typical genital area is often ignored, and the lesion heals quickly within a week, even without treatment. It can leave fibrosis or skin discoloration at the site of the ulcer behind [4].

Depending on the patient's immune system and cellular response to infection, the disease may self-

typu B i C. Ze względu na występowanie u pacjenta dolegliwości jelitowych i limfadenopatii miednicy mniejszej wykonano badanie kału w kierunku *C. trachomatis* metodą PCR. Potwierdzono zakażenie, a następnie wdrożono leczenie doksycykliną przez 21 dni. Podczas kontroli ambulatoryjnej 1 miesiąc po zakończeniu terapii stwierdzono ustąpienie dolegliwości jelitowych. Pacjent jest pod dalszą opieką poradni nabytych niedoborów odporności oraz poradni dermatologicznej.

OMÓWIENIE

Dotychczas opisano w piśmiennictwie 3 przypadki LGV w Polsce. Pierwszym przypadkiem LGV L2b rozpoznany w 2017 roku był pacjent z powiększonymi węzłami pachwinowymi ze współwystępującymi zakażeniami kiłą i HCV [14]. W 2018 roku potwierdzono dwa dodatkowe przypadki *C. trachomatis* L2b u mężczyzn MSM w wieku 47 lat i 36 lat, HIV-ujemnych oraz bez współistniejących chorób przenoszonych drogą płciową. U obu pacjentów stwierdzono powiększone węzły chłonne pachwinowe oraz dolegliwości z dolnego odcinka przewodu pokarmowego w postaci owrzodzeń śluzówki odbytu i odbytnicy oraz krwawień [15]. U wszystkich pacjentów włączono leczenie doksycykliną zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami z zadowalającym efektem terapeutycznym.

Obraz kliniczny choroby

Istotą schorzenia jest zakrzepowe zapalenie naczyń chłonnych prowadzące do martwicy węzłów chłonnych zbierających chłonkę z miejsca pierwotnego zakażenia oraz tworzenia stanu zapalnego otaczających tkanek. Infekcja może rozprzestrzeniać się drogą krwiopochodną do ośrodkowego układu nerwowego.

Przebieg choroby jest kilkietapowy. W pierwszym okresie głównym objawem jest zmiana pierwotna. Drugi okres, zwany dymienicą, charakteryzuje się ostrym zapaleniem naczyń i węzłów chłonnych zbierających chłonkę z miejsca, gdzie wystąpił objaw pierwotny. W tym czasie może wystąpić zespół anorektalny [3, 16]. W późnej fazie choroby obserwuje się trwałe powikłania w postaci słońowacizny (*esthiomene*). Okres inkubacji wynosi od 1 do 4 tygodni. W miejscu wniknięcia chlamydii do skóry powstaje objaw pierwotny w postaci grudki lub pęcherzyka ulegającego szybkiemu rozpadowi do powierzchownego owrzodzenia, często pokrytego surowiczo-ropną wydzieliną. Zmiana pierwotna u mężczyzn najczęściej zlokalizowana jest na żołądki, napletku, okolicy wędzidełka i w przedniej części cewki moczowej. U kobiet może się pojawić na sromie, szyjce macicy lub w pochwie. Zmiana może występować w jamie ustnej lub okolicy odbytu i odbytnicy z towarzyszącą biegunką, krwistą wydzieliną oraz obecnością licznych nadżerek w odbycie. Objaw pierwotny w typowym umiejscowieniu na narządach płciowych często jest ignorowany, a zmiana ulega szybkiemu

limit without leaving tissue damage, or the untreated infection may be aggressive, with permanent sequelae and chronic nature.

Two to six weeks after the onset of the primary symptom, lymphadenopathy develops associated with pain. Lymph nodes gradually form clusters called bubo, that may adhere to the skin. The skin over nodes becomes tight, swollen, and bluish red. In the following weeks, bubo breaks down, penetrates the skin and oozes, creating fistulas and diverticula. With the formation of bubo, the patient may report malaise, fever, headaches, joint pains and motor difficulties. After bubo penetration, lesions heal, leaving a scar, and general symptoms disappear. In most cases, resolution of lymphadenitis is the last stage of the disease. In men, inguinal lymph nodes are the most frequently affected, because of appearance of the primary symptom on the penis or in the urethra [17]. Lesions are usually unilateral, in 1/3 of cases they may occur on both sides of the inguinal ligament, forming the so-called groove sign. In women, deep hip, perianal, posterior femoral and lumbosacral lymph nodes are affected, that collect lymph from the vaginal wall and cervix. Lesions are accompanied by pain in the lower abdomen, which may imitate inflammation of appendages or appendicitis, and by pain in the sacral area. In the case of involvement and enlargement of perianal lymph nodes, recto-anal syndrome may develop, consisting in the formation of fissures, abscesses and fistulas in the anal area, and narrowing of the rectal lumen, accompanied by constipation, bleeding, inflammation of the intestinal wall and symptoms of *proctocolitis* [18, 19]. LGV in the form of *proctitis/proctocolitis* can mimic the clinical and histopathological presentation of chronic inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease [20, 21]. In recent years, there has been an increase in the incidence of rectal syndrome in MSMs in Europe and the USA [6, 22, 23]. Inflammation of submaxillary and posterior cervical lymph nodes occurs when the primary symptom occurs in the mouth or throat, but such cases are extremely rare [24, 25].

Swelling, fibrosis and narrowing of the lumen of organs or the urethra caused by permanent impaired patency of the lymphatic vessels and lymphatic stagnation are late complications of the disease. One or several years after infection, massive swelling (elephantiasis) of the penis or scrotum in men and the vulva in women develops [26]. In women, there is often the growth of fibrous tissue and hardening of labia with accompanying ulcerations called *esthiomene* [13, 27].

Lymphogranuloma venereum should be differentiated from period I and II syphilis, soft ulcer, inguinal granuloma, tuberculosis, infectious mononucleosis, Hodgkin's disease and other lymphomas,

zagojeniu w czasie tygodnia, nawet bez leczenia. Może pozostawić po sobie zwłóknienie lub przebarwienie skóry w miejscu owrzodzenia [4].

W zależności od odpowiedzi komórkowej na zakażenie może dojść do samoograniczenia się choroby bez pozostawienia uszkodzeń tkankowych lub infekcja nieleczone może przebiegać agresywnie z trwałymi następstwami i przewlekłym charakterem.

Po 2 do 6 tygodni od pojawienia się objawu pierwotnego dochodzi do powiększenia węzłów chłonnych z towarzyszącym bólem. Węzły chłonne stopniowo łączą się w pakiety, zwane dymienicami lub bubo, i mogą przylegać do skóry. Skóra nad węzłami jest napięta, obrzęknięta i sinoczerwona. W czasie kolejnych tygodni dymienice ulegają rozpadowi, przebiciu się do skóry i sączeniu, tworząc przetoki i uchyłki. Przy tworzeniu się dymienic pacjent może zgłaszać złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy, bóle stawowe oraz utrudnione poruszanie się. Po przebiciu się dymienic dochodzi do wygojenia się zmian z pozostawieniem blizny, a objawy ogólne ustępują. W większości przypadków ustąpienie zapalenia węzłów chłonnych jest ostatnim etapem choroby. U mężczyzn najczęściej zajętymi węzłami chłonnymi są węzły chłonne pachwinowe ze względu na pojawienie się objawu pierwotnego na prąciu lub w cewce moczowej [17]. Zmiany zazwyczaj są jednostronne, mogą w 1/3 przypadków występować obustronnie od więzadła pachwinowego, tworząc tzw. objaw bruzdy (*groove sign*). U kobiet dochodzi do zajęcia głębokich węzłów biodrowych, okołodbytnicznych, udowych tylnych i lędźwiowo-krzyżowych, które zbierają chłonkę ze ściany pochwy i szyjki macicy. Zmianom towarzyszy ból podbrzusza, który może imitować zapalenie przydatków lub wyrostka robaczkowego oraz ból w okolicy krzyżowej. W przypadku zajęcia i powiększenia się węzłów chłonnych okołodbytnicznych może dojść do powstania zespołu odbytniczko-odbytowego polegającego na tworzeniu się szczelin, ropni i przetok w okolicy analnej oraz zwężenia światła odbytnicy, z towarzyszącymi zaparciami, krwawieniem, zapaleniem ściany jelita i objawami *proctocolitis* [18, 19]. LGV w postaci *proctitis/proctocolitis* może naśladować obrazem klinicznym i histopatologicznym przewlekłe choroby zapalne jelit, np. chorobę Leśniowskiego-Crohna [20, 21]. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby zachorowań na zespół odbytniczko-odbytowy u MSM w Europie i USA [6, 22, 23]. Do zapalenia węzłów chłonnych podszczękowych i szyjnych tylnych dochodzi, gdy objaw pierwotny wystąpi w jamie ustnej lub gardle, jednak takie przypadki są niezwykle rzadkie [24, 25].

Późnym powikłaniem choroby jest obrzęk, włóknienie i zwężenie światła narządów lub cewki moczowej spowodowane trwałym upośledzeniem drożności naczyń chłonnych i zastojem chłonki. Po roku lub kilku latach od zakażenia dochodzi do masywnego obrzęku (słoniowacizna narządów moczowo-płciowych) prącia lub moszny u mężczyzn oraz sromu u kobiet [26]. U kobiet często następuje rozrost tkanki włóknistej i stwardnienie warg

tularemia, brucellosis, actinomycosis and lymphadenitis caused by bacterial infection of the lower extremities.

Diagnosics

According to European recommendations, laboratory diagnosis for LGV is recommended in all MSM patients with positive *C. trachomatis* results of rectal swabs, in patients with clinical symptoms suggesting LGV, and in cases of absence of clinical improvement after standard treatment of patients with positive *C. trachomatis* results of urethral, pharyngeal swabs or urine sample. The diagnostic process should involve, in particular, MSM infected with HIV or using PrEP, and sexual partners of people with confirmed LGV [1].

The recommended laboratory test to confirm LGV is Nucleic Acid Amplification Test (NAAT), detecting the presence of Chlamydia DNA, and PCR to determine genotypes of L1-3 of *C. trachomatis* [28]. Due to very limited availability and high costs, these tests are not performed routinely in everyday medical practice [3, 29]. If NAAT is not available, serological tests specific for *C. trachomatis* can be performed, but they are less sensitive and less specific compared to molecular diagnostics. High titers of IgM antibodies suggest the diagnosis of LGV in symptomatic patients, but cannot confirm the diagnosis in asymptomatic patients, while low titers cannot completely exclude LGV [1].

The diagnosis of lymphogranuloma venereum is based on the history, clinical presentation, positive serological test for *C. trachomatis*, if NAAT is not available, and a positive complement fixation test higher than 1 : 64.

Therapeutic options and management of LGV patients

The treatment of choice recommended in the guidelines of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) is doxycycline at the dose of 100 mg twice a day P.O. for 21 days [1]. Effectiveness of the treatment is estimated at 98.5% [30]. Shorter treatment regimen with doxycycline at the dose of 100 mg twice a day for 7 to 14 days or the use of 1 g azithromycin in a single dose or once a week for 3 weeks requires a test confirming cure after the end of therapy (test of cure – TOC). In pregnant women and in those for whom doxycycline is contraindicated, erythromycin should be administered at the dose of 500 mg four times a day P.O. for 21 days. The third line of treatment is the loading dose of minocycline 300 mg, followed by 200 mg twice daily for 21 days, rifampicin 600 mg once daily for 3 weeks or moxifloxacin 400 mg once daily for 21 days. HIV infected patients do not require a different treatment regimen. All treatment regimens except the first line of doxycy-

sromowych z towarzyszącymi owrzodzeniami zwane *es-thiomene* [13, 27].

Ziarnicę weneryczną pachwin należy różnicować z kiłą I i II okresu, wrzodem miękkim, ziarniniakiem pachwinowym, gruźlicą, mononukleozą zakaźną, chorobą Hodgkina i innymi chłoniakami, tularemią, brucelozą, promieniłą oraz zapaleniem węzłów chłonnych spowodowanym zakażeniem bakteryjnym kończyn dolnych.

Diagnostyka

Zgodnie z europejskimi rekomendacjami diagnostyka laboratoryjna w kierunku LGV jest zalecana we wszystkich przypadkach osobom MSM z dodatnimi wynikami w kierunku *C. trachomatis* z wymazów z odbytu, osobom z objawami klinicznymi sugerującymi LGV oraz pacjentom z dodatnimi wynikami w kierunku *C. trachomatis* z wymazów z cewki moczowej, gardła lub z próbki moczu w przypadkach braku poprawy klinicznej po standardowym leczeniu. Badaniem powinni być objęci w szczególności MSM zarażeni wirusem HIV lub stosujący PrEP oraz partnerzy seksualni osób z potwierdzonym LGV [1].

Zalecanym badaniem laboratoryjnym potwierdzającym LGV jest test amplifikacji kwasów nukleinowych (*nucleic acid amplification test* – NAAT), wykrywający obecność DNA *Chlamydia* oraz badanie PCR w celu określenia genotypów L1-3 *C. trachomatis* [28]. Badania te ze względu na bardzo ograniczoną dostępność i wysokie koszty nie są wykonywane rutynowo w codziennej praktyce lekarskiej [3, 29]. W przypadku braku dostępności testu NAAT można wykonać serologiczne testy specyficzne dla *C. trachomatis*, jednak są one mniej czułe i mniej specyficzne w porównaniu z diagnostyką molekularną. Wysokie miana przeciwciał w klasie IgM sugerują rozpoznanie LGV u pacjentów z objawami, ale nie mogą potwierdzić diagnozy u osób bez objawów choroby, jednocześnie niskie miana nie mogą całkowicie wykluczyć LGV [1].

Rozpoznanie ziarnicy wenerycznej pachwin ustala się na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego, dodatniego badania serologicznego w kierunku *C. trachomatis* (w przypadku braku dostępności do testów NAAT) oraz dodatniego odczynu wiązania dopełniacza o mianie wyższym niż 1 : 64.

Opcje terapeutyczne oraz postępowanie z pacjentami z LGV

Leczeniem z wyboru rekomendowanym w wytycznych Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (EADV) jest doksycyklina w dawce 100 mg 2 razy na dobę doustnie przez 21 dni [1]. Skuteczność leczenia szacuje się na 98,5% [30]. Krótszy schemat terapii doksycykliną w dawce 100 mg 2 razy dziennie przez 7 do 14 dni lub stosowanie 1 g azytromycyny jednorazowo lub raz w tygodniu przez 3 tygodnie wymaga wykonania testu potwierdzającego wyleczenie po zakończeniu terapii (*test of cure* – TOC). U kobiet w ciąży i osób, u których doksycy-

cline for 21 days require the TOC 4–6 weeks after the end of treatment. Antibiotic therapy prevents complications and relapse of the disease [1].

Enlarged lymph nodes should be drained with a needle with a large lumen diameter, to prevent the abscess from breaking through and to accelerate healing of lesions. Suppurative lymph nodes should not be incised or excised. In the advanced form of the disease, in the case of anal stricture, fistulas, elephantiasis, or *esthiomene*, corrective surgical treatment is required after the end of antibiotic therapy [31].

All patients diagnosed with LGV should be tested for syphilis, gonorrhea, HIV, HBV and HCV. Sexual partners from preceding 3 months for should be identified and tested for *C. trachomatis* and other sexually transmitted diseases, and prophylactic treatment initiated until *C. trachomatis*/LGV infection is ruled out. Prophylactic treatment uses the same treatment regimens as in people with LGV [1].

CONCLUSIONS

Lymphogranuloma venereum is a sexually transmitted disease caused by *Chlamydia trachomatis* L1-3. There is an increase in the incidence of LGV in MSM manifested as *proctitis/proctocolitis*, that may mimic the clinical and histopathological presentation of chronic inflammatory bowel diseases. Therefore, LGV should be considered in the group of MSM patients with symptoms suggestive of inflammatory bowel disease. Due to increased incidence of LGV in Europe, including Poland, diagnosis with NAAT tests and the introduction of doxycycline treatment for 21 days is crucial to prevent the spread and late complications of the disease.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

References Piśmiennictwo

1. de Vries H.J.C., de Barbeyrac B., de Vrieze N.H.N., Viset J.D., White J.A., Vall-Mayans M., et al.: 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, 33, 1821-1828.
2. Peuchant O., Touati A., Sperandio C., Hénin N., Laurier-Nadalié C., Bébéar C., et al.: Changing pattern of *Chlamydia trachomatis* strains in lymphogranuloma venereum outbreak, France, 2010-2015. *Emerg Infect Dis* 2016, 22, 1945-1947.

klina jest niewskazana, należy zastosować erytromycynę w dawce 500 mg 4 razy na dobę doustnie przez 21 dni. Leczeniem trzeciego wyboru jest minocyklina w dawce nasycającej 300 mg, a następnie 200 mg 2 razy dziennie przez 21 dni, ryfampicyna w dawce 600 mg 1 raz dziennie przez 3 tygodnie lub moksycykloksacyna w dawce 400 mg 1 raz dziennie przez 21 dni. Pacjenci zakażeni wirusem HIV nie wymagają innego schematu leczenia. We wszystkich schematach poza terapią pierwszego wyboru doksycykliną przez 21 dni wymagane jest wykonanie TOC od 4 do 6 tygodni po zakończeniu leczenia. Antybiotykoterapia zapobiega występowaniu powikłań oraz nawrotom choroby [1].

Powiększone węzły chłonne należy zdrenować za pomocą igły o dużym przekroju, aby zapobiec przebicciu się ropnia na zewnątrz i przyspieszyć gojenie się zmian. Nie należy nacinać lub wycinać zropiałych węzłów chłonnych. W zaawansowanej postaci choroby, w przypadku zwężenia odbytu, przetok, słońowacizny narządów płciowych lub *esthiomene*, niezbędne jest korekcyjne leczenie chirurgiczne po zakończeniu antybiotykoterapii [31].

U wszystkich pacjentów z rozpoznaniem LGV należy wykonać testy w kierunku kiły, rzeżączki, HIV, HBV i HCV. Powinno się również zidentyfikować i przebadać partnerów seksualnych z ostatnich 3 miesięcy w kierunku *C. trachomatis* i innych chorób przenoszonych drogą płciową oraz wdrożyć leczenie profilaktyczne do momentu wykluczenia zakażenia *C. trachomatis*/LGV. W leczeniu profilaktycznym stosuje się te same schematy jak u osób z LGV [1].

PODSUMOWANIE

Ziarnica weneryczna pachwin jest chorobą przenoszoną drogą płciową, wywołaną przez *Chlamydia trachomatis* L1-3. Obserwuje się wzrost liczby zachorowań na LGV u osób MSM objawiające się jako *proctitis/proctocolitis*, które może naśladować obrazem klinicznym i histopatologicznym przewlekłe choroby zapalne jelit. U pacjentów MSM z objawami sugerującymi chorobę zapalną jelit należy brać pod uwagę LGV. Ze względu na wzrost liczby zachorowań na LGV w Europie, w tym w Polsce, diagnostyka testami NAAT oraz włączenie leczenia doksycykliną przez 21 dni jest kluczowe w celu profilaktyki rozprzestrzeniania się i wystąpienia późnych powikłań choroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

3. **Stoner B.P., Cohen S.E.:** Lymphogranuloma venereum 2015: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis* 2015, 61, S865-S873.
4. **Ceovic R., Gulin S.J.:** Lymphogranuloma venereum: diagnostic and treatment challenges. *Infect Drug Resist* 2015, 8, 39-47.
5. **Rowley J., Vander Hoorn S., Korenromp E., Low N., Unemo M., Abu-Raddad L.J., et al.:** Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* 2019, 97, 548-562.
6. **Kapoor S.:** Re-emergence of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008, 22, 409-416.
7. **de Vries H.J.C.:** Lymphogranuloma venereum in the Western world, 15 years after its re-emergence: new perspectives and research priorities. *Curr Opin Infect Dis* 2019, 32, 43-50.
8. **Cole M.J., Field N., Pitt R., Amato-Gauci A.J., Begovac J., French P.D., et al.:** Substantial underdiagnosis of lymphogranuloma venereum in men who have sex with men in Europe: preliminary findings from a multicentre surveillance pilot. *Sex Transm Infect* 2020, 96, 137-142.
9. **Rönn M.M., Ward H.:** The association between lymphogranuloma venereum and HIV among men who have sex with men: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011, 11, 70.
10. **Heiligenberg M., Verweij S.P., Speksnijder A.G.C.L., Morré S.A., de Vries H.J.C., Schim van der Loeff M.F.:** No evidence for LGV transmission among heterosexuals in Amsterdam, the Netherlands. *BMC Res Notes* 2014, 7, 355.
11. **Peuchant O., Baldit C., Le Roy C., Trombert-Paolantoni S., Clerc M., Bébéar C., et al.:** First case of Chlamydia trachomatis L2b proctitis in a woman. *Clin Microbiol Infect* 2011, 17, 21-23.
12. **Osoba A.O.:** Lymphogranuloma venereum in women. *Arch AIDS Res* 1994, 8, 221-234.
13. **Lázaro M.J., López P.M., Vall-Mayans M., Fernández B.L., Rodríguez-Guardado A.:** A case of late-stage lymphogranuloma venereum in a woman in Europe. *Sex Transm Dis* 2013, 40, 792-793.
14. **Serwin A.B., Koper M., Unemo M.:** Lymphogranuloma venereum genovar L2b concomitantly with syphilis and hepatitis C in a male patient in Poland - case report. *Przegl Epidemiol* 2018, 72, 45-51.
15. **Smolarczyk K., Młynarczyk-Bonikowska B., Majewski S., Rudnicka E., Unemo M., Fiedor P.:** Lymphogranuloma venereum: an emerging problem in Poland. *Adv Dermatol Allergol* 2020, DOI: 10.5114/ada.2020.101466.
16. **Craxford L., Fox A.:** Lymphogranuloma venereum: a rare and forgotten cause of rectal stricture formation. *Int J STD AIDS* 2018, 29, 1133-1135.
17. **Desclaux A., Touati A., Neau D., Laurier-Nadalie C., Bebear C., de Barbeyrac B., et al.:** Extra-rectal lymphogranuloma venereum in France: a clinical and molecular study. *Sex Transm Infect* 2018, 94, 3-8.
18. **Weiss E., Sano M.:** Proctocolitis caused by lymphogranuloma venereum. *CMAJ* 2018, 190, 331-333.
19. **Sullivan B., Glaab J., Gupta R.T., Wood R., Leiman D.A.:** Lymphogranuloma venereum (LGV) proctocolitis mimicking rectal lymphoma. *Radiol Case Rep* 2018, 13, 1119-1122.
20. **Martin I.M.C., Alexander S.A., Ison C.A., Macdonald N., McCarthy K., Ward H.:** Diagnosis of lymphogranuloma venereum from biopsy samples. *Gut* 2006, 55, 1522-1523.
21. **Soni S., Srirajakanthan R., Lucas S.B., Alexander S., Wong T., White J.A.:** Lymphogranuloma venereum proctitis masquerading as inflammatory bowel disease in 12 homosexual men. *Aliment Pharmacol Ther* 2010, 32, 59-65.
22. **Richardson D., Goldmeier D.:** Lymphogranuloma venereum: an emerging cause of proctitis in men who have sex with men. *Int J STD AIDS* 2007, 18, 11-14.
23. **Dal Conte I., Mistrangelo M., Cariti C., Chiriotto M., Lucchini A., Vigna M., et al.:** Lymphogranuloma venereum: an old, forgotten re-emerging systemic disease. *Panminerva Med* 2014, 56, 73-83.
24. **Albay D.T., Mathisen G.E.:** Head and neck manifestations of lymphogranuloma venereum. *Ear Nose Throat J* 2008, 87, 478-480.
25. **Haar K., Dudareva-Vizule S., Wisplinghoff H., Wisplinghoff F., Sailer A., Jansen K., et al.:** Lymphogranuloma venereum in men screened for pharyngeal and rectal infection, Germany. *Emerg Infect Dis* 2013, 19, 488-492.
26. **Sarkar R., Kaur C., Thami G.P., Kanwar A.J.:** Genital elephantiasis. *Int J STD AIDS* 2002, 13, 427-429.
27. **Eller J.J.:** Esthiomene (elephantiasis of penis and scrotum) due to lymphogranuloma venereum. *AMA Arch Derm Syphilol* 1952, 65, 247.
28. **Bernal-Martínez S., García Sánchez E., Sivianes N., Padilla L., Martín-Mazuelos E.:** Evaluation of 2 commercial assays for the detection of lymphogranuloma venereum in rectal samples. *Sex Transm Dis* 2020, 47, 162-164.
29. **Molano M., Tabrizi S.N., Phillips S., Danielewski J., Cornall A., Morre S.A., et al.:** Development of a rapid colorimetric multiplex PCR-reverse line blot for the detection and typing of 14 Chlamydia trachomatis genovars. *J Med Microbiol* 2018, 67, 1560-1570.
30. **Leeyaphan C., Ong J.J., Chow E.P.F., Kong F.Y.S., Hocking J.S., Bissessor M., et al.:** Systematic review and meta-analysis of doxycycline efficacy for rectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men. *Emerg Infect Dis* 2016, 22, 1778-1784.
31. **Handsfield H.H.:** Lymphogranuloma venereum treatment and terminology. *Sex Transm Dis* 2018, 45, 409-411.

Received: 2.05.2021

Accepted: 10.06.2021

Otrzymano: 2.05.2021 r.

Zaakceptowano: 10.06.2021 r.

How to cite this article

Kobusiewicz A., Dominiak M., Bienias W., Kaszuba A., Zalewska-Janowska A., Lesiak A., Narbutt J.: Lymphogranuloma venereum - report of cases, review and presentation of European diagnostic and treatment guidelines. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2021, 108, 218-226. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.108608>.