

Kasuistiken

Internist 2010 · 52:584–589
 DOI 10.1007/s00108-010-2686-2
 Online publiziert: 14. Oktober 2010
 © Springer-Verlag 2010

Rubrikherausgeber

K. Werdan, Halle (Saale)

M. de Roche¹ · M. Sawatzki² · L. Degen² · P. Itin³ · U. Flückiger¹ · R. Frei⁴ · D. Goldenberger⁴

¹ Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene, Universitätsspital Basel

² Klinik für Gastroenterologie, Universitätsspital Basel

³ Dermatologische Klinik, Universitätsspital Basel

⁴ Klinische Mikrobiologie, Universitätsspital Basel

Lymphogranuloma venereum

Eine alte Krankheit in neuem Kleid

Lymphogranuloma venereum (LGV) ist eine sexuell übertragene Erkrankung durch *Chlamydia trachomatis* der Serotypen L1, L2 und L3 (■ Tab. 1). Im Gegensatz zu *C. trachomatis* der Serotypen D bis K weisen die LGV-Serotypen eine erhöhte Invasivität auf und führen zu Entzündung und Nekrose der regionären Lymphknoten [13]. Die Infektion erfolgt über die Schleimhäute (Penis, Vagina, Rektum, Mund). Der Erreger kann wahrscheinlich auch durch infizierte Sexspielzeuge übertragen werden [14].

► Es ist wichtig, diese Erkrankung erneut ins Bewusstsein der Internisten zu rücken

Im Initialstadium entwickeln sich am Ort der Infektion kleine Hautdefekte, welche besonders im Sulcus coronarius und der Vaginalschleimhaut liegen. Die Primärläsion an der Eintrittsstelle wird oft nicht bemerkt. Nach 2–4 Wochen kommt es im Fall einer genitalen Eintrittsstelle anschließend zu einer schmerzhaften inguinalen Lymphadenopathie (Bubo), die typischerweise einseitig ist. Diese klassische Manifestation ist selten und vornehmlich in den Tropen anzutreffen. Im klinischen Alltag dürften die meisten Internisten diesem Krankheitsbild kaum begegnet sein. Hingegen werden seit einigen Jahren Ausbrüche von LGV unter Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), beschrieben. Die Infektion äußert sich bei dieser Popu-

lation mehrheitlich als schmerzhafte, ulzerierende Entzündung der Analschleimhaut [11]. Unbehandelt kann LGV zu Vernarbungen, Lymphabflussstörungen, rektalen Fisteln und Strikturen führen [4].

Auf Grund des vermehrten Aufkommens und der ungewohnten Präsentationsart in der MSM-Population ist es wichtig, diese Erkrankung erneut ins Bewusstsein der Internisten zu rücken. Im vorliegenden Bericht beschreiben wir die klinische Präsentation und den Verlauf bei 5 am Universitätsspital Basel behandelten Patienten.

Patientenberichte

Patient 1 – inguinale Lymphadenopathie

Krankengeschichte

Ein 48-jähriger homosexueller Patient präsentierte sich im August 2008 in der dermatologischen Klinik wegen einer seit mehreren Wochen bestehenden, schmerzhaften offenen Stelle suprapubisch. In der klinischen Untersuchung sah man ein 3×5cm großes Ulkus suprapubisch linksseitig. Der Penis und das Skrotum waren unauffällig, eine rektaldigitale Untersuchung wurde verweigert. Eini-

Ein Teil der hier vorgestellten Daten wurde am 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) vom 10. bis 13. April 2010 als Poster (Nr. 668) präsentiert

ge Tage zuvor war ein vergrößerter indolenter Lymphknoten inguinal links chirurgisch exzidiert worden. Histologisch zeigte sich eine ausgedehnte suppurative epitheloidzellig-granulomatöse Lymphadenitis. Die Polymerasekettenreaktion (PCR) ergab den Nachweis von *C. trachomatis*, Serotyp L2b. Zusätzlich fand sich eine Seronarbe für Lues. Unter Doxycyclin (2×100 mg p.o.) über 3 Wochen heilte das Ulkus folgenlos ab.

Tab. 1 Durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Infektionskrankheiten

Krankheit/Syndrom	Serotypen
Okuläres Trachom	A, B, Ba, C
Urogenitalinfektionen (Urethritis, Zervizitis, „pelvic inflammatory disease“)	D, Da, E, F, G, Ga, H, I, Ia, J, K
Konjunktivitis, Pneumonie (Neugeborene)	
Lymphogranuloma venereum	L1, L2, L2a, L2b, L3

Tab. 2 Differenzialdiagnose der Proktitis. [9, 10]

<i>Chlamydia trachomatis</i> , L1–L3
<i>Chlamydia trachomatis</i> , D–K
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Herpes-simplex-Virus Typ 2
<i>Treponema pallidum</i>
Colitis ulcerosa
Morbus Crohn
Mukosaprolapsyndrom
Anorektale Karzinome

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



Kommentar

Dieser Fall illustriert die „klassische“ Präsentation von LGV mit inguinale Lymphadenopathie (Bubo), wie sie vielleicht aus dem Dermatologielehrbuch noch in Erinnerung ist (■ **Abb. 1**). Sie ist typischerweise einseitig und schmerzhaft, Ulzerationen sind häufig. Obwohl diese Manifestation vorwiegend bei der heterosexuellen Übertragung auftritt, sind genitale Ulzerationen und inguinale Lymphknotenschwellung auch in der MSM-Population beschrieben [12].

Patient 2 und 3 – schwere Proktitis

Krankengeschichte 2

Ein 41-jähriger HIV-positiver Patient wurde im März 2009 wegen einer schmerzhaften polypoiden Struktur am Anus untersucht. In der rektalen Untersuchung wurde eine flache Resistenz mit knotiger Oberfläche palpirt. Im Rektalabstrich wurde *C. trachomatis*, Serotyp L2b, nachgewiesen. Es erfolgte eine Behandlung mit Doxycyclin (2×100 mg p.o.) für 3 Wochen. In der Nachkontrolle war die schmerzhaft Läsion abgeheilt.

Krankengeschichte 3

Ein 49-jähriger HIV-positiver Patient meldete sich im September 2009 wegen zeitweiliger Obstipation, Blutspuren am Toilettenpapier und gelegentlichem analem Brennen. Der Patient ist heterosexuell und verneinte Analverkehr. In der digitalen Untersuchung fand sich eine verschiebliche tastbare Resistenz ohne Druckdolenz. Proktoskopisch sah man eine leichtgradig erosive Proktitis. Im Rektalabstrich wurde mittels PCR *C. trachomatis*, Serotyp L2/L2b, nachgewiesen. Nach einer Behandlung mit Doxycyclin (2×100 mg p.o.) über 4 Wochen waren die Beschwerden gebessert, es persistierte aber das anale Brennen. Proktoskopisch sah man weiterhin eine leichte Proktitis. Ein erneuter Abstrich für *C. trachomatis* war allerdings negativ.

Kommentar

Die Patientengeschichten 2 und 3 zeigen eine neuartige Manifestation des LGV. Im Jahr 2003 war in Rotterdam ein Ausbruch von 13 Patienten mit ulzerierender Proktitis beschrieben worden [8]. Bei diesen

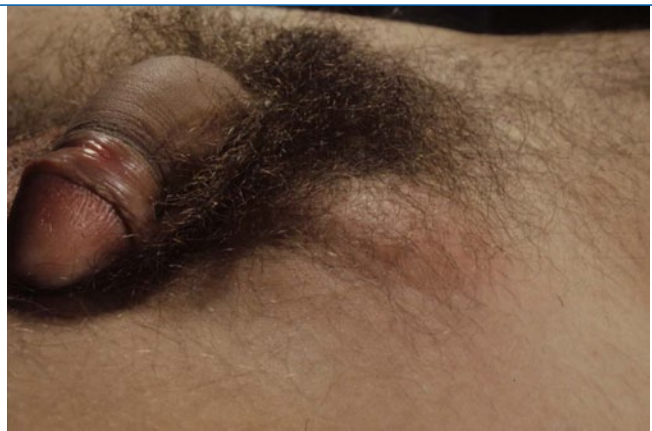


Abb. 1 ▶ Inguinale Lymphadenopathie

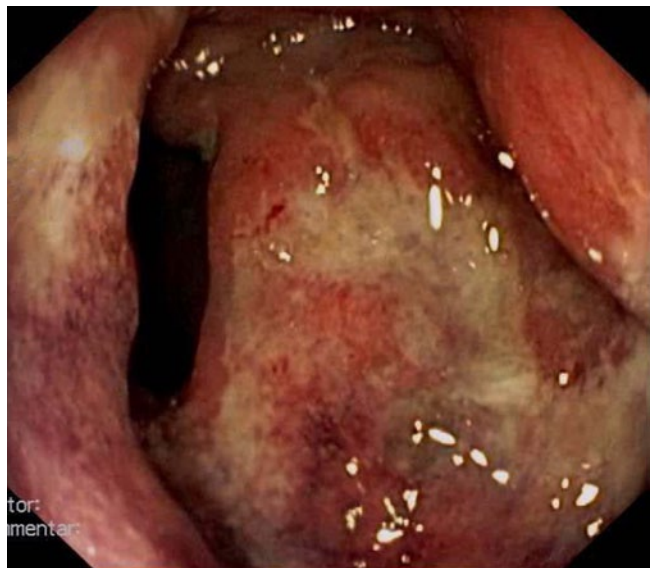


Abb. 2 ▶ Ulzerierende Proktitis Patient 4

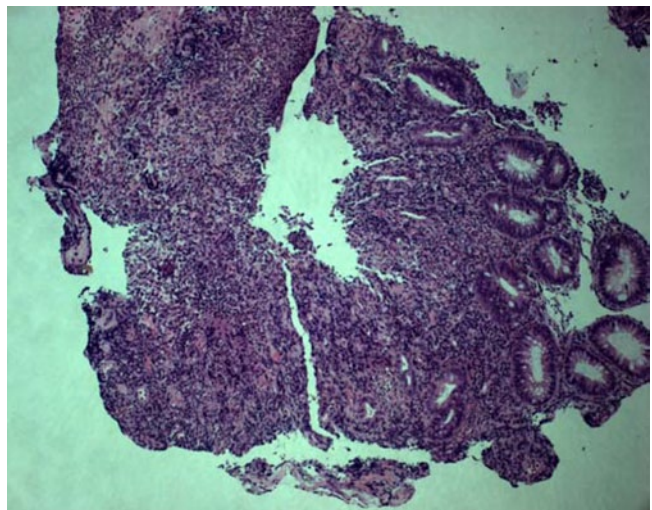


Abb. 3 ▶ Plasmazellreiche granulierende Entzündung, Biopsie aus Rektumschleimhaut von Patient 4 (HE-Färbung, 1:10)

Patienten konnte *C. trachomatis*, Serotyp L2, bzw. die Variante L2b, nachgewiesen werden. Auffallend war auch die hohe Rate an Koinfektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen, speziell HIV, aber auch anorektaler Herpes-simplex-Virus- (HSV-) Infektionen, Gonorrhoe oder Lues. Seither wurden in Euro-

pa über tausend Fälle von LGV-Proktitis dokumentiert, welche die Charakteristika der in Holland beschriebenen Population bestätigen: Es sind mehrheitlich MSM mit einem hohen Anteil an HIV-positiven Patienten, die oft auch weitere sexuell übertragene Krankheiten aufweisen [11].

Internist 2010 · 52:584–589
 DOI 10.1007/s00108-010-2686-2
 © Springer-Verlag 2010

M. de Roche · M. Sawatzki · L. Degen ·
 P. Itin · U. Flückiger · R. Frei ·
 D. Goldenberger

Lymphogranuloma venereum. Eine alte Krankheit in neuem Kleid

Zusammenfassung

Lymphogranuloma venereum ist eine sexuell übertragene Erkrankung verursacht durch *Chlamydia trachomatis* der Serotypen L1, L2 und L3. Die klassische Manifestation ist eine schmerzhaft-inguinale Lymphadenopathie, welche ohne Behandlung zu schwerwiegenden Komplikationen führt. Daneben wird seit einigen Jahren gehäuft eine ulzerierende Proktitis beschrieben, speziell bei Männern, die Sex mit Männern haben. Da die klinischen Beschwerden unspezifisch sind, muss bei Proktitis aktiv nach *Chlamydia trachomatis* gesucht werden. Die Diagnostik des Lymphogranuloma venereum erfolgt heute hauptsächlich mit molekularen Testverfahren. Zur Therapie wird Tetracyclin über 3 Wochen empfohlen. Die Erkrankung wird anhand von 5 aktuellen klinischen Fallbeispielen dargestellt.

Schlüsselwörter

Lymphogranuloma venereum · *Chlamydia trachomatis* · Proktitis · Sexuell übertragbare Krankheit · Molekulare Identifikation

Lymphogranuloma venereum. An old disease in a new dress

Abstract

Lymphogranuloma venereum is a sexually transmitted disease caused by *Chlamydia trachomatis*, serotypes L1, L2 and L3. The classical clinical manifestation is a painful inguinal lymphadenopathy, resulting without treatment in severe complications. Over the last years, however, the emergence of massive ulcerative proctitis has been observed, especially in men who have sex with men. Because the clinical symptoms are unspecific, *Chlamydia trachomatis* should actively be looked for. Reliable and rapid molecular tests have now been established to diagnose lymphogranuloma venereum. The therapeutic recommendation is tetracyclin for 3 weeks. We present 5 cases to illustrate this disease.

Keywords

Lymphogranuloma venereum · *Chlamydia trachomatis* · Proctitis · Sexually transmitted disease · Molecular identification

Patient 4 – verzögerte Diagnosestellung

Patientengeschichte 4

Ein 44-jähriger, heterosexueller Patient wurde im November 2008 wegen Blutabgang und gelblichem Ausfluss ab ano in die proktologische Sprechstunde zugewiesen. Ein Risikoverhalten gegenüber sexuell übertragbaren Krankheiten verneinte der Patient mehrfach.

In der proktologischen Untersuchung fand sich ein digital palpabler Tumor und das Bild einer schweren ulzerierenden Proktitis mit der histologischen Verdachtsdiagnose eines Mukosaprolapsyndroms (■ **Abb. 2**). Die Ileokoloskopie war unauffällig.

Ein Therapieversuch mit Mesalazinsuppositorien war frustan. Bei dem neu aufgetretenen Befund vergrößerter dolenter Lymphknoten rechts inguinal fand sich 2 Monate später histologisch eine ausgeprägte plasmazellreiche granulierende Entzündung (■ **Abb. 3**). Im Rektalabstrich zeigte sich schließlich in der PCR *C. trachomatis* (Serotyp L2b) mit negativer PCR für *Neisseria gonorrhoeae*, negativer HIV- und Lues-Serologie.

In den 3 Biopsien, die anlässlich der ersten Endoskopie entnommen worden waren, konnte retrospektiv ebenfalls *C. trachomatis* (Serotyp L2b) nachgewiesen werden. Nach nochmaligem Nachfragen gab der heterosexuelle Patient regelmäßige Besuche mit seiner Freundin im Swinger Club mit Partnertausch an. Dazu berichtete er von rezidivierenden Condylomata acuminata, welche zuletzt vor 3 Jahren behandelt worden waren.

Der Patient wurde mit Doxycyclin (2×100 mg p.o.) über 3 Wochen behandelt, worauf die Beschwerden verschwanden. In der Kontrollendoskopie 4 Monate später fanden sich noch narbige Veränderungen, aber keine Zeichen der akuten Entzündung.

Kommentar

Bei diesem Patienten erfolgte die Diagnosestellung verzögert. Dies ist nicht untypisch für das LGV, gerade weil auf die Sexualanamnese nicht immer Verlass ist. Die Differenzialdiagnose der Proktitis ist breit und umfasst einerseits weitere infektiöse Ursachen (HSV, Gonorrhoe, Lues),

aber auch nicht-infektiöse Krankheiten wie ulzerative Kolitis, Morbus Crohn, ein Analkarzinom oder Ischämien (■ **Tab. 2**; [9, 10]). Da es keine spezifischen klinische Zeichen gibt, mit denen zwischen den verschiedenen Ätiologien unterschieden werden kann, empfiehlt sich die aktive Suche nach den infektiösen Erregern.

Patient 5 – fehlende Diagnostik

Patientengeschichte

Ein 49-jähriger MSM meldete sich im Februar 2008 in der dermatologischen Klinik wegen Schmerzen bei der Defäkation und blutigem Schleimabgang ab ano. Die Beschwerden hatten 3 Tage nach ungeschütztem analem Geschlechtsverkehr begonnen. In der klinischen Untersuchung sah man perianal mehrere fibrinbelegte Ulzerationen, rektal wurden druckdolente verhärtete Stränge im Analkanal palpirt. Die übrige Untersuchung war unauffällig.

Der Rektalabstrich war in der PCR positiv für *C. trachomatis*, zusätzlich wurde HSV Typ 2 nachgewiesen. Der Patient wurde mit Valacyclovir (2×500 mg p.o.) für 5 Tage sowie einer Einmaldosis Azithromycin 2 g p.o. behandelt, worauf die Beschwerden prompt verschwanden. Leider war kein Material mehr für eine retrospektive Suche nach *C. trachomatis* der Serotypen L1–3 vorhanden, sodass eine Bestätigung eines LGV in diesem Fall nicht erfolgen konnte.

Kommentar

Die Diagnosestellung von LGV ist nicht einfach, da die klinische Manifestation unspezifisch ist. Die Serologie ist für die akute Diagnostik wenig hilfreich, kann die retrospektive Diagnosestellung aber unterstützen. Der Erregernachweis mittels Zellkultur ist aufwändig und braucht ein spezialisiertes Labor. Außerdem ist die Sensitivität gering [13]. Zur Typisierung von *C. trachomatis* sind seit den 1990er Jahren verschiedene, auf PCR basierende Verfahren entwickelt worden. Seit einigen Jahren existieren zur Diagnostik von LGV Real-Time-PCR-Anwendungen, welche die Diagnosestellung innerhalb von Stunden ermöglichen [5, 7]. Dabei kann Material sowohl aus Rektalabstrichen als auch aus Lymphknotenaspiraten oder Biopsien untersucht werden.

Bei den hier vorgestellten Patienten wurde *C.-trachomatis*-DNA mit einer kommerziellen PCR (Cobas Amplicor) detektiert, welche alle Serotypen einschließt. Die LGV-Diagnostik erfolgte anschließend mit einer Duplex-Real-Time-PCR, welche simultan die Serotypen L1–L3, wie auch L2/L2b erfasst. Bei den Patienten 1, 2 und 4 wurde zusätzlich die Typisierung mittels PCR und Sequenzierung durchgeführt.

Therapie

Zur Behandlung von LGV wird Doxycyclin 100 mg 2-mal täglich für 3 Wochen empfohlen. Auch bei unseren Patienten wurden 4 von 5 mit Doxycyclin behandelt. Drei davon hatten ein gutes klinisches Ansprechen, einer litt weiterhin an Beschwerden, der Kontrollabstrich war allerdings negativ.

➤ Zur Behandlung wird Doxycyclin 100 mg 2-mal täglich für 3 Wochen empfohlen

Tetrazykline werden schon seit mehr als 50 Jahren verwendet. Die Datenlage dafür ist allerdings spärlich. Die einzige publizierte Vergleichsarbeit stammt aus dem Jahr 1957, in der die untersuchten antibiotischen Behandlungen (Chloramphenicol, Sulfadiazin, Chlortetracyclin oder Oxytetracyclin) zu einer Verkürzung der Krankheitsdauer im Vergleich zur symptomatischen Behandlung geführt haben [3]. Daneben existieren weitere unkontrollierte klinische Studien, welche eine Effektivität von Tetrazyklinen gezeigt haben. Da eine Einmaldosis von 1 g Azithromycin gegen mukokutane Chlamydieninfekte mit den Serotypen D bis K wirksam ist, gehen einige Experten auch von einer Wirksamkeit gegenüber LGV aus [6]. Jedoch existieren Erfahrungsberichte, dass eine Einmaldosis von 1 g Azithromycin nicht ausreichend ist [2]. Ob eine mehrmalige Verabreichung von Azithromycin den Tetrazyklinen ebenbürtig ist, ist aktuell unklar, da Studien diesbezüglich fehlen. Tetrazykline bleiben deshalb weiterhin die empfohlene Behandlung [1].

Fazit für die Praxis

Bei einer Proktitis ist auch an infektiöse Ursachen zu denken. Dabei ist auf die Sexualanamnese nicht immer Verlass. Neben einer Infektion mit Herpes-simplex-Virus Typ 2, Gonorrhoe oder Lues kommt heute auch Lymphogranuloma venereum in Frage. Die Diagnostik erfolgt mittels PCR für *C. trachomatis* mit anschließendem Nachweis der LGV-Serotypen. Zur Therapie ist Doxycyclin 2-mal 100 mg täglich für 3 Wochen empfohlen. Koinfektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen sind häufig und müssen aktiv gesucht werden.

Korrespondenzadresse

Dr. D. Goldenberger



Klinische Mikrobiologie,
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
Schweiz
DGoldenberger@uhbs.ch

Danksagung. Wir danken Herrn Alexander Ruffe vom Institut für Pathologie des Universitätsspitals Basel für die DNA-Isolierung der paraffineingebetteten Proben und Herrn Prof. Dr. Thomas Friedrich vom Labor Viollier Basel für das Überlassen von klinischen Proben.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM (2006) Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep 55:1–94
- Goldenberger D (2005) Retrospektive Identifikation von 10 Fällen von Lymphogranuloma venereum (LGV) mit Serotyp L2. Bull BAG 886–890
- Greaves AB, Hilleman MR, Taggart SR et al (1957) Chemotherapy in bubonic lymphogranuloma venereum: a clinical and serological evaluation. Bull World Health Organ 16:277–289
- Hopsu-Havu VK, Sonck CE (1973) Infiltrative, ulcerative, and fistular lesions of the penis due to lymphogranuloma venereum. Br J Vener Dis 49:93–202
- Lan J, Walboomers JM, Roosendaal R et al (1993) Direct detection and genotyping of chlamydia trachomatis in cervical scrapes by using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis. J Clin Microbiol 31:1060–1065
- McLean CA, Stoner BP, Workowski KA (2007) Treatment of lymphogranuloma venereum. Clin Infect Dis 44 (Suppl 3):S147–S152
- Morré SA, Ouburg S, Agtmael MA van, Vries HJC de (2008) Lymphogranuloma venereum diagnostics: from culture to real-time quadriplex polymerase chain reaction. Sex Transm Infect 84:252–253

- Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz HM et al (2004) Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of Chlamydia trachomatis serovar L2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. Clin Infect Dis 39:996–1003
- Quinn TC, Stamm WE, Goodell SE et al (1983) The polymicrobial origin of intestinal infections in homosexual men. N Engl J Med 309:576–582
- Regueiro MD (2004) Diagnosis and treatment of ulcerative proctitis. J Clin Gastroenterol 38:733–740
- Savage EJ, van de Laar MJ, Gallay A et al; European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) network (2009) Lymphogranuloma venereum in Europe, 2003–2008. Euro Surveill 14:pii19428
- Sethi G, Allason-Jones E, Richens J et al (2009) Lymphogranuloma venereum presenting as genital ulceration and inguinal syndrome in men who have sex with men in London, UK. Sex Transm Infect 85:165–170
- Stamm WE, Jones RB, Battsiger BE (2005) Chlamydia trachomatis. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds) Principles and practice of infectious diseases, 6th edn. Elsevier, p 2239–2255
- Ward H, Martin I, Macdonald N et al (2007) Lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. Clin Infect Dis 44:26–32