

# Cervicitis necrótica por co-infección de virus herpes simplex 2 y *Mycoplasma genitalium*

## Necrotic cervicitis for co-infection of herpes simplex virus 2 and *Mycoplasma genitalium*

Alejandra Cabellos<sup>1,2</sup>, Camila Keim<sup>2</sup>, Nicole Álvarez<sup>2</sup>, Carolina Guzmán<sup>1</sup> y Gonzalo Vesperinas<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Base de Osorno.

<sup>2</sup>Universidad Austral de Chile.

Sin conflicto de interés.

Sin financiamiento.

Recibido: 25 de septiembre de 2021 / Aceptado: 4 de marzo de 2022

## Resumen

Las cervicitis es una condición frecuente causada principalmente por agentes de transmisión sexual. Su presentación clínica varía desde cuadros asintomáticos hasta procesos inflamatorios extensos, que incluso asemejan un tumor maligno. Presentamos el caso de una adolescente que presentó úlceras genitales, síntomas generales y cérvix necrótico con aspecto tumoral. Los estudios de laboratorio confirmaron una co-infección por virus herpes simplex 2 (HSV-2) y *Mycoplasma genitalium*. El estudio histológico descartó una neoplasia. Evolucionó favorablemente al tratamiento antimicrobiano, con recuperación progresiva del aspecto del cérvix. La cervicitis en raras ocasiones se presenta con compromiso necrótico. La co-infección por HSV-2 y *M. genitalium*, en este caso, pudo ser el determinante del daño cervical y la necrosis. Una evaluación acuciosa y estudio con exámenes diagnósticos de alta sensibilidad y especificidad permitieron hacer un diagnóstico y tratamiento adecuado.

**Palabras clave:** Cervicitis necrótica; virus herpes simplex 2; *Mycoplasma genitalium*.

## Abstract

Cervicitis is a frequent condition caused mainly by sexually transmitted agents. The clinical spectrum varies from absence of symptoms to extensive inflammatory processes that may simulate a malignant neoplasm. We present a clinical case of an adolescent with genital ulcers and systemic disease. Speculosity revealed a tumoral-looking cervix. Laboratory studies confirm infection with herpes simplex virus 2 (HSV-2) and *Mycoplasma genitalium*, together with a histological study that ruled out neoplasia. It progresses favorably to antimicrobial treatment, with recovery of the appearance of the cervix. Cervicitis rarely presents with necrotic involvement. Co-infection with HSV-2 and *M. genitalium* infection may have been the determinant of cervical damage and the necrotic appearance. A thorough evaluation and study with highly sensitive and specific diagnostic tests allowed an adequate diagnosis and treatment.

**Keywords:** Necrotic cervicitis; herpes simplex virus 2; *Mycoplasma genitalium*.

## Introducción

La cervicitis es una inflamación del cuello uterino, fundamentalmente de las glándulas endocervicales, aunque también puede afectar el epitelio escamoso del exocervix<sup>1</sup>. Puede ser de origen infeccioso (causada por bacterias o virus) o no infeccioso (por irritación física o química, trauma directo o alergias). Las infecciones de transmisión sexual son las causas más frecuentes de cervicitis.

Algunas mujeres cursan asintomáticas, y otras experimentan síntomas que aparecen repentinamente, como flujo vaginal, dolor pélvico, o dolor y sangrado durante las relaciones sexuales<sup>1</sup>.

Por otro lado, el cáncer cervicouterino es la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres en Chile; sin embargo, es infrecuente que se presente en menores de 25 años<sup>2</sup>. Cuando esto ocurre, se asocia a inmunocompromiso por terapia inmunosupresora, enfermedades oncológicas o infección por VIH. Su diagnóstico oportuno permite

### Correspondencia a:

Alejandra Cabellos M.  
acabellosm@gmail.com

un tratamiento curativo, por lo que, es fundamental su búsqueda activa frente a una sospecha clínica, dada por un cervix con lesión proliferativa, sanguínea o friable (aspecto “neoplásico”)?

Se presenta el caso clínico de una adolescente de 15 años con un cérvix de aspecto neoplásico que resultó ser una cervicitis necrótica por co-infección de virus herpes simplex 2 (VHS-2) y *Mycoplasma genitalium*.

## Caso clínico

Adolescente mujer de 15 años, nuligesta, sexualmente activa, con el antecedente de úlceras genitales hacia un año, tratadas con aciclovir de forma empírica con buena respuesta.

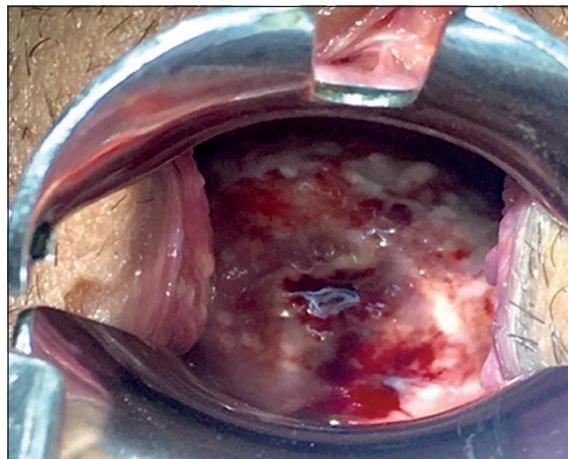
Consultó en el servicio de urgencias de nuestro hospital por un cuadro de cuatro días de evolución caracterizado por dolor abdomino-pélvico, flujo vaginal blanquecino de mal olor y lesiones genitales muy dolorosas. Al examen físico destacaba taquicardia, fiebre ( $38,8^{\circ}\text{C}$ ) y dolor a la palpación de fossa ilíaca derecha. En la exploración ginecológica se encontraron dos lesiones ulceradas en el introito, de 5 mm de diámetro, con secreción verdosa en su base de aspecto herpético, muy dolorosas. En la visualización con espéculo el cuello uterino era irregular, friable y sanguínea, con abundante exudado fibrinoide y secreción purulenta de mal olor. Al tacto bimanual destacaba dolor a la movilización cervical y palpación anexial derecha. En la ecografía ginecológica transvaginal no se evidenciaron hallazgos patológicos. Se tomaron muestras de la secreción cervical y de las úlceras genitales por separado para cultivo y estudio molecular infeccioso. Se utilizó RPC en tiempo real: Allplex™ Genital Ulcer Assay, que

detecta: citomegalovirus (CMV), *Haemophilus ducreyi*, virus herpes simple (VHS) tipo 1 y 2, linfogranuloma venéreo, *Treponema pallidum*, virus varicela zoster (VVZ) y Anyplex™ II STI-7 Seegene, que detecta: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum*. En el hemograma destacaba 23.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> con desviación a izquierda, con una proteína C reactiva de 105 mg/L.

Se hospitalizó para el manejo del proceso inflamatorio pélvano asociado a úlceras genitales y para el estudio de una probable neoplasia del cérvix. Se inició tratamiento antimicrobiano de amplio espectro con ceftriaxona, metronidazol y azitromicina, asociado con aciclovir. Fue evaluada por un gineco-oncólogo con una colposcopía, en la que se visualizó un cervix aumentado de volumen, con leucoplaquia extensa de aspecto fibrinoide junto con pérdida del tejido epitelial superficial, sin vasos atípicos y sin epitelio acetoblanco (Figura 1). Se tomó una biopsia, cuyo estudio histopatológico informó una cervicitis crónica inespecífica con signos de actividad y erosión acentuados, junto con una vasculitis aguda de predominio polimorfonuclear con signos de necrosis fibrinoide.

El estudio molecular de las muestras del cérvix y de las úlceras genitales fueron positivas para VHS-2, y *M. genitalium* y *U. parvum* en secreción cervical. Los cultivos fueron negativos, por lo que no se realizó antibiograma para *Mycoplasma*.

La paciente completó siete días de tratamiento antimicrobiano, evolucionando favorablemente con una franca recuperación del cuello uterino a las dos semanas (Figura 2). A los seis meses de seguimiento, paciente se encontraba asintomática y con un cuello uterino de aspecto sano.



**Figura 1.** Aspecto del cérvix luego de aseo y retiro de fibrino-pus previo a evaluación colposcópica.



**Figura 2.** Seguimiento a las dos semanas.

## Discusión

La cervicitis puede tener múltiples etiologías, siendo la principal, los agentes infecciosos de transmisión sexual como *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, VHS-1 y 2, virus papiloma humano (VPH), *T. vaginalis* y *M. genitalium*<sup>1,3</sup>. Clínicamente se manifiesta por eritema cervical que puede estar acompañado de secreción purulenta. Existen escasos reportes en la literatura científica de compromiso necrótico que puede simular una neoplasia<sup>10</sup>.

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es uno de los más frecuentes entre las mujeres, siendo el cuarto más común después del cáncer de mama, colorrectal y de pulmón. En 2012, se estimó que había aproximadamente 527.600 nuevos casos de cáncer cervicouterino, con 265.700 muertes al año<sup>4</sup>. En Chile, es la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres<sup>2</sup>. Es causado por la infección persistente por uno de los 15 tipos de VPH de alto riesgo. Es infrecuente que se presente en menores de 25 años, ya que está bien documentado que casi el 90% de las infecciones por VPH se eliminan en un período de dos años desde la adquisición de la infección y persisten solo en una pequeña proporción<sup>4</sup>.

En el caso presentado se confirmó una co-infección por VHS-2 y *M. genitalium*. El VHS-2 es la causa más frecuente de úlceras genitales en el mundo, con una estimación de 417 millones de personas infectadas el año 2012. La población adolescente es la de mayor riesgo de adquirir esta infección. El VHS-2 tiene una prevalencia global de 11,3%<sup>5</sup>. Históricamente se asociaba el VHS-1 principalmente con infecciones orales y VHS-2 con lesiones genitales y herpes neonatal. Sin embargo, por prácticas de sexo oral, entre otras, el VHS-2 puede manifestarse con úlceras orales y el VHS-1, con lesiones anogenitales. Por lo tanto, es necesario romper con la creencia de que el VHS-1 está limitado a infecciones orales y no se asocia a transmisión sexual, o que el VHS-2 solo produce lesiones genitales<sup>6</sup>. La mayoría de las personas infectadas con VHS-2 no han sido diagnosticadas, muchos de los cuales tienen síntomas leves o infecciones no reconocidas, pero excretan el virus de forma intermitente en la zona anogenital. En consecuencia, la mayoría de las infecciones por herpes genital son transmitidas por personas que no saben que tienen la infección o que son asintomáticos cuando ocurre la transmisión<sup>16</sup>. Algunos estudios han reportado que cerca de 90% de los infectados por VHS-2 tienen episodios de excreción viral estando asintomáticos, mientras que para VHS-1 se ha descrito en raras ocasiones<sup>7</sup>. La importancia de su detección y del tratamiento correcto radica en que la infección asintomática puede asociarse a complicaciones como salpingitis, endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica, con graves consecuencias en mujeres gestantes<sup>1</sup>.

El cuadro clínico habitual son úlceras genitales múltiples, muy dolorosas, que se pueden acompañar de

linfoadenopatías, fiebre, proctitis y cervicitis, preferentemente durante la primoinfección<sup>8</sup>. Se estima que 5 a 20% de las mujeres con infección genital primaria por VHS-2 presenta cervicitis<sup>1</sup>. Dentro de los factores de riesgo para adquirir la infección se describen: sexo femenino, uso de método anticonceptivo hormonal, vaginosis bacteriana, colonización vaginal por *Streptococcus agalactiae*, número de parejas sexuales, contacto oro-genital, y presencia de otra infección de transmisión sexual<sup>12</sup>.

Los métodos de laboratorio para el diagnóstico incluyen los test virológicos y serológicos. En cuanto a los virológicos, los test de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, por sigla en inglés) son las pruebas más sensibles, porque detectan VHS de úlceras genitales o mucocutáneas. Además permiten distinguir entre VHS 1 y 2. Aunque existen múltiples ensayos aprobados por la FDA para la detección de VHS, estas pruebas varían en sensibilidad desde 90 a 100%; y son altamente específicas.

El cultivo viral es de baja sensibilidad, especialmente en lesiones recurrentes, y disminuye a medida que las lesiones comienzan a sanar. La falla para detectar VHS por NAAT o cultivo, especialmente en presencia de lesiones más antiguas o la ausencia de lesiones activas, no indican una ausencia de infección por VHS debido a que la excreción viral es intermitente. Del mismo modo, hisopados genitales aleatorios o ciegos en ausencia de lesiones, no debe utilizarse para diagnosticar infecciones genitales por VHS, porque la sensibilidad es baja y un resultado negativo no excluye la presencia de infección<sup>16</sup>.

En cuanto a los test serológicos, debido a que aproximadamente todas las infecciones por VHS-2 son adquiridas por vía sexual, la presencia de anticuerpos VHS-2 específicos implica una infección anogenital. La presencia de anticuerpos para VHS-1 es más difícil de interpretar. Las pruebas serológicas de VHS-1 no distinguen entre la infección oral y genital, y por lo general, no deben realizarse para el diagnóstico de infecciones genitales por VHS-1, el que debe confirmarse mediante pruebas virológicas de lesiones<sup>16</sup>.

*Mycoplasma genitalium* es una bacteria de transmisión sexual, reconocida en 1980 como causa de uretritis en hombres. En mujeres se asocia a afecciones urogenitales como cervicitis, endometritis, enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad, además de favorecer la transmisión del VIH. También puede actuar como un patógeno silencioso en el tracto reproductivo femenino, sin dar síntomas, al igual que *C. trachomatis*. Su prevalencia varía entre los diferentes grupos, desde 0,5 a 10% en la población general y entre 20 y 40% en las mujeres con infecciones de transmisión sexual<sup>9</sup>. Se ha detectado también entre 2 y 22% de los casos de enfermedad inflamatoria pélvica en mujeres. También se sugiere que puede contribuir a la infertilidad por causa tubaria y en el incremento del parto prematuro en mujeres embarazadas. El diagnóstico microbiológico

es difícil, ya que es un organismo de lento crecimiento en cultivos. La RPC es el método de detección preferente, la que puede ser tomada en orina, flujo uretral, vaginal o cervical. Se debe solicitar en casos de uretritis o cervicitis persistente o en enfermedad inflamatoria pélvica<sup>9</sup>.

Con respecto a su tratamiento, la resistencia a la azitromicina ha aumentado rápidamente y ha sido confirmado en múltiples estudios. La prevalencia de marcadores moleculares de resistencia a los macrólidos, que se correlaciona con el fracaso del tratamiento, varía desde 44 a 90% en los E.U.A, Canadá, Europa Occidental y Australia. El tratamiento con una dosis única de 1 gramo de azitromicina se asocia con una resistencia de 10-12%. La prevalencia de marcadores de resistencia a quinolonas es mucho menor<sup>16</sup>.

La co-infección por HSV-2 y *M. genitalium* explica la presencia de úlceras genitales y el proceso inflamatorio pélvico. Además esta co-infección, podría ser la determinante del daño cervical. Dada la impresión clínica colposcópica y finalmente histológica se catalogó como una cervicitis necrótica, término usado previamente por Willcox en 1968<sup>10</sup>. La cervicitis herpética produce un flujo vaginal mucoso, purulento o sanguinolento. En el examen se observa zonas de friabilidad y enrojecimiento

difuso o focal, junto a lesiones ulceradas extendidas en el exocervix<sup>11</sup>. Se puede asociar con necrosis intensa simulando un cáncer de cuello uterino. Más frecuentemente, la cervicitis herpética primaria se caracteriza por un aumento de la vascularización superficial y micro o macro-ulceraciones con o sin áreas de necrosis<sup>8</sup>. Histológicamente, se presenta como una úlcera necrótica que se extiende en mayor profundidad que las glándulas endocervicales. La úlcera es sostenida por tejido granulatorio y un infiltrado compuesto por linfocitos, neutrófilos e histiocitos. Los neutrófilos intraepiteliales e intraluminales son comunes<sup>14</sup>.

En nuestra paciente, el gran compromiso inflamatorio y necrótico confirmado por la histología, nos llevó a pensar en un origen neoplásico. La co-infección por VHS-2 y *M. genitalium*, probablemente, ejercieron una acción sinérgica, causando un daño extenso en el cérvix. El examen físico, la histología y la utilización de técnicas moleculares en la detección de microorganismos emergentes fueron fundamentales para el diagnóstico y manejo de esta paciente. Concluimos la importancia de estudiar y descartar, especialmente en población de mayor riesgo, infecciones de transmisión sexual y fomentar el uso de métodos de barreras como método fundamental de prevención.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Ortiz-de la Tabla V, Gutiérrez F. Cervicitis: Etiology, diagnosis and treatment. Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed). 2019; 37: 661-7. doi: 10.1016/j.eimc.2018.12.004.
- 2.- Ministerio de Salud de Chile, MINSAL. Guias Clínicas AUGE: Cáncer Cervicouterino. Noviembre 2015. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaCU.pdf>
- 3.- Fowotade A, Okolo A C, Manga M M, Anaedobe C G, Salami A A, Akang E E. Apparent rarity of asymptomatic herpes cervicitis in a woman with intra-uterine contraceptive device. J Public Health Afr 2013; 4: e14. doi: 10.4081/jphia.2013.e14
- 4.- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136: E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.
- 5.- Bhatla N, Aoki D, Sharma D N, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet 2018; 143 Suppl 2: 22-36. doi: 10.1002/ijgo.12611.
- 6.- Cohen J, Powderly W G, Opal S M. Vaginitis, Vulvitis, Cervicitis and cutaneous vulval lesions. Infectious Diseases. 4th ed. Amsterdam. Elsevier Health Sciences, 2016; 483-91.
- 7.- Parra-Sánchez M. Genital ulcers caused by herpes simplex virus. Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed) 2019; 37: 260-4. doi: 10.1016/j.eimc.2018.10.020.
- 8.- WHO Guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus. Geneva: World Health Organization. 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250693/9789241549875-eng.pdf>.
- 9.- De Carvalho N S, Palú G, Witkin S S. *Mycoplasma genitalium*, a stealth female reproductive tract. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020; 39: 229-34. doi: 10.1007/s10096-019-03707-8.
- 10.- Willcox R R. Necrotic cervicitis due to primary infection with the virus of herpes simplex. Br Med J 1968; 1: 610-2. doi: 10.1136/bmj.1.5592.610.
- 11.- Sauerbrei A. Optimal management of genital herpes: current perspectives. Infect Drug Resist 2016; 9: 129-41. doi: 10.2147/IDR.S96164.
- 12.- Barrola Vidaurre M, Benito J, Azcona B, Zubeldía N. Infectious pathology: vulvovaginitis, sexually transmitted diseases, pelvic inflammatory disease, tubo-ovarian abscesses. An Sist Sanit Navar 2009; 32 Suppl 1: 29-38. doi: 10.23938/ASSN.0196.
- 13.- Groves M J. Genital herpes: A review. Am Fam Physician 2016; 93: 928-34.
- 14.- Thomas B. Fitzpatrick. Herpes Simple. Dermatología en Medicina General. 7<sup>a</sup> ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 2009. págs:1873-85.
- 15.- Philip B. Clement, Robert H. Young. Tumorlike Lesions and Benign Tumors of the Uterine Cervix. Atlas of Gynecologic Surgical Pathology. 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia. Elsevier Health Sciences 2014; 73-100.
- 16.- Workowski K A, Bachmann L H , Chan P A, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep 2021; 70(Nº RR-4): 1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1