



Bejel (sífilis endémica): Hallazgos en Cuba y aportes al conocimiento científico

ENTIDAD EJECUTORA PRINCIPAL: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK); La Habana, Cuba

Otras entidades participantes: Universidad de Masaryk, República Checa; Laboratorio ADMed Microbiología de La Chaux de Fonds, Suiza

AUTOR PRINCIPAL: Ángel Alberto Noda

Otros autores: Orestes Blanco, Yudeimys Espinosa, Islay Rodríguez

Colaboradores: Linda Grillová, David Šmajš, Reto Lienhard

Filiación: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK); La Habana, Cuba

RESUMEN

Palabras clave

bejel; sífilis endémica; Cuba

Treponema pallidum es la especie bacteriana dentro del género *Treponema* de mayor importancia en salud pública y comprende a su vez tres subespecies: *T. pallidum* subsp. *pallidum* (TPA) que se reconoce como el agente causal de la sífilis venérea; *T. pallidum* subsp. *pertenue* (TPE) que causa el pian, y *T. pallidum* subsp. *endemicum* (TEN), causante de bejel o sífilis endémica. La sífilis venérea está distribuida mundialmente y se transmite por vía sexual; sin embargo, el pian y el bejel, también conocidos como treponematosis endémicas y no venéreas, aparecen como brotes endémicos en determinadas regiones geográficas, particularmente en África y Medio Oriente. En Cuba la sífilis venérea se reconoce como un problema de salud, pero no se conoce sobre las treponematosis endémicas. Como parte del desarrollo de un proyecto de investigación (Código: 1401110) del Laboratorio Nacional de Referencia de Treponemas y Patógenos Especiales (LNR-TPE) –titulado “Contribución al diagnóstico y caracterización de la infección por *Treponema pallidum* en Cuba”–, se obtuvo un hallazgo que consistió en la detección molecular (PCR + análisis de secuencias multi-locus MLSA de tres loci, TP0136, TP0548 y TP0705) de TEN en el 11,5 % (9/78) de las muestras de lesiones ulceradas genitales de pacientes con sospechas clínico-epidemiológicas de sífilis venérea (período 2012-2017). Para la confirmación de este resultado se diseñó un nuevo sistema MLSA para otros siete loci (TP0367, TP0859, TP0861, TP0865, TP0326, TP0488 y ADNr 16S) seleccionados teniendo en cuenta loci variables y conservados, lo que corroboró lo encontrado antes. Este hallazgo sugiere la ruptura de dogmas preestablecidos en el conocimiento científico de esta enfermedad al constituir el primer reporte de esta treponematosis en el hemisferio occidental (con carácter endémico) en pacientes que fueron confirmados por clínica, epidemiología y laboratorio para sífilis venérea. Además, dada las conductas sexuales de riesgo referidas por los pacientes, junto con la descripción de las lesiones en área genital, se sugiere una probable transmisión sexual de este patógeno.

Las treponematoses endémicas, constituidas por pian, bejel (sífilis endémica) y pinta, son consideradas infecciones no venéreas estrechamente relacionadas con la sífilis venérea y son reconocidas por la Organización Mundial de la Salud como enfermedades tropicales olvidadas. Cada una de estas enfermedades es causada por una bacteria del género *Treponema*; sífilis venérea por *T. pallidum* subsp. *pallidum* (TPA), pian por *T. pallidum* subsp. *pertenue* (TPE), bejel por *T. pallidum* subsp. *endemicum* (TEN) y pinta por *T. carateum*. La información actual sobre las treponematoses endémicas en el mundo es limitada (Marks *et al.*, 2014; Giacani y Lukehart, 2014) y en el caso particular de bejel se reportan brotes con carácter endémico en determinadas zonas de África y Medio Oriente fundamentalmente en niños con lesiones en las mucosas orales durante las etapas tempranas de la infección (Giacani y Lukehart, 2014).

El diagnóstico de bejel se basa fundamentalmente en el reconocimiento de síntomas y signos clínicos característicos en pacientes que habitan en zonas de endemia (Mitjà *et al.*, 2013). En Cuba, además de la sífilis venérea, solo se cuenta con antecedentes de pinta, la que fue erradicada desde la década de 1970 (Stamm, 2015). Del resto de las treponematoses no se tiene información en el país.

En el marco del proyecto "Contribución al diagnóstico y caracterización de la infección por *Treponema pallidum* en Cuba (Código: 1401110)", que como una de sus tareas tiene la caracterización molecular del agente causal de la sífilis venérea en pacientes con sospechas clínico-epidemiológicas de esta enfermedad, de manera sorprendente, en 9 de los pacientes estudiados (9/78; 11,5 %) se determinó por análisis de secuencias multi-locus (MLSA, de sus siglas en inglés) que los aislados caracterizados tenían una mayor similitud de secuencias nucleotídicas en los *loci* TP0136 y TP0548, con el genoma de Bosnia A (código de acceso en GenBank, CP007548.1), que constituye el único genoma completo reportado de TEN. Ante la presencia de un patógeno inesperado en la muestra clínica, se impuso el diseño de un nuevo sistema de caracterización molecular que permitiese la verificación y una mejor distinción de las subespecies de *T. pallidum*.

El nuevo sistema MLSA con nueve *loci* (TP0136, TP0367, TP0859, TP0861, TP0865, TP0326, TP0488, TP0548 y ADNr 16S), seleccionados teniendo en cuenta *loci* variables y conservados, confirmó que las cepas cubanas pertenecían a TEN (códigos de acceso en GenBank, MG002635-MG002643). El árbol filogenético representado en la figura 1 muestra a los aislados identificados en Cuba como parte de un grupo monofilético unido a otros aislados de TEN para los cuales se encontraban disponibles secuencias de genoma completo o parcial (Bosnia A, Iraq B y 11q/j).

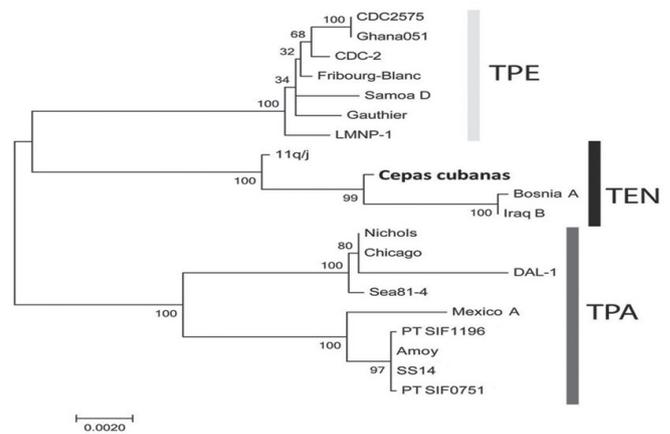


Fig. 1. Árbol filogenético de máxima verosimilitud construido con el programa Mega 6 a partir de la concatenación (6831 pb) de los *loci* TP0136, TP0326, TP0367, TP0488, TP0548, TP0859, TP0861, TP0865 y ADNr 16S de aislados reportados internacionalmente de TPA/TPE/TEN y de los aislados cubanos. Para la construcción del árbol se utilizó el modelo de Tamura-Nei. La escala se corresponde con el número de sustituciones por sitio.

La concatenación de las secuencias de los nueve *loci* en los aislados cubanos mostró 35 polimorfismos de simple nucleótido (SNP, de sus siglas en inglés) cuando se comparó con TEN Bosnia A, lo que indica que los aislados cubanos son genéticamente distintos a la cepa de referencia europea Bosnia A. De los 35 SNP, el 80 % (28/35) de ellos se encontraron en el *locus* TP0488, que de manera interesante se mostró idéntico a la cepa TEN 11q/j recientemente caracterizada de una lesión primaria (Grange *et al.*, 2016). Además, se determinó una región de 505 pb de este *locus* con secuencia nucleotídica idéntica a cepas de TPA, lo que sugiere un evento de recombinación ocurrido en el pasado entre TPA y TEN durante su evolución. Los eventos de recombinación entre diferentes subespecies de *T. pallidum* se han descrito en varias ocasiones anteriormente (Pětrošová *et al.*, 2013; Štaudová *et al.*, 2014; Mikalová *et al.*, 2017), lo que hace de este mecanismo de transferencia de ADN la principal fuente de variabilidad genética de este patógeno.

Es conocido que las pruebas serológicas no son capaces de distinguir entre la sífilis venérea y las treponematoses endémicas, y dado el considerable solapamiento epidemiológico de estas enfermedades, el diagnóstico final se basa en la combinación de los resultados serológicos unido a la sintomatología clínica en un contexto geográfico determinado (Larsen *et al.*, 1995), debido al limitado acceso de los países donde se reconocen estas otras treponematoses a las tecnologías moleculares basadas en PCR, que permitan la diferenciación de TPA con TPE y TEN (Mitjà *et al.*, 2013). La sintomatología clínica de los pacientes cubanos con bejel no

permitía la diferenciación entre sífilis venérea y bejel, las úlceras se manifestaron en el glande o cuerpo del pene y de ellas el 89 % (8/9) fueron múltiples. En adición, al 44 % (4/9) de los pacientes se les detectó linfadenopatía inguinal bilateral, signo característico de la etapa primaria en la sífilis venérea.

Bejel es una treponematosi extremadamente rara y su prevalencia real permanece desconocida. En general, se considera una enfermedad de tipo no venérea que aparece en climas secos, y endémica en la región Sahel de África y en la Península Arábiga (Marks *et al.*, 2014); sin embargo, los aislados cubanos de TEN identificados y caracterizados en el presente estudio sugieren que bejel también puede encontrarse en climas cálidos y húmedos. Otro aspecto relevante es el sitio anatómico de la toma de la muestra clínica, evidenciando la presencia de TEN en lesiones genitales ulceradas de pacientes con riesgo elevado de adquisición de patógenos por vía sexual. El 89 % (8/9) de los pacientes con bejel refirieron tener parejas sexuales múltiples y el 100 % (9/9) no usaron condón durante sus relaciones sexuales, el 78 % (7/9) son hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y estaban coinfectados con VIH.

Lo anterior, unido a la reciente e inusual descripción de TEN en una lesión sifilítica genital primaria en un paciente francés que regresaba de Pakistán (Grange *et al.*, 2016) y que además admitió haber tenido relación sexual con una trabajadora comercial del sexo, soporta la idea de transmisión sexual de bejel. De ello surge la cuestión sobre si existe alguna característica especial en TPA que posibilite su transmisión por vía sexual que no existe en las restantes treponematosi. Es conocido con certeza que TPA es también transmisible por vía no venérea y varias décadas atrás cuando se carecía de información y de determinadas precauciones médicas, los estomatólogos desarrollaban chancros en los dedos de las manos después de la exposición con lesiones orales de pacientes con sífilis. Las madres de bebés con sífilis congénita desarrollaban chancros en los pezones cuando amamantaban a sus hijos (Lukehart y Giacani, 2014) y más recientemente en la literatura científica aparecen otros ejemplos de transmisión directa no sexual de TPA (Valdivielso-Ramos *et al.*, 2011; Kompanje, 2013; Streit *et al.*, 2013).

Lo antes mencionado en adición al hallazgo de esta investigación pudiera sugerir que tanto TPA como TEN son capaces de transmitirse tanto por vía sexual como por vía no sexual mediante contacto directo, lo que es consistente con la predicción realizada por Mulligan y colaboradores (Mulligan *et al.*, 2008), quienes plantean que el modo de transmisión de los treponemas parece estar mayormente definido por la oportunidad y no por la biología de los microorganismos.

En la opinión de los autores y en correspondencia con lo planteado por Lukehart y Giacani (2014), a pesar de las particularidades descritas en la presentación clínica de las treponematosi que han definido a la sífilis venérea, bejel y pian como tres enfermedades independientes, las sintomatologías de estas se pueden solapar. La literatura posee ejemplos de casos clínicos donde se ha demostrado la aparición de síntomas típicos de una determinada treponematosi cuando resulta ser otra, o durante la descripción de un caso en el que se sugiere una determinada treponematosi aparecen manifestaciones clínicas descritas para otra. Lo antes expuesto demuestra el reto que supone la identificación de una treponematosi u otra con base solo en las manifestaciones clínicas, y que la virulencia de las subespecies de *T. pallidum* unido a la aparición de cuadros clínicos disímiles debe ser estudiada con mayor profundidad.

Como se describió previamente, las secuencias de TEN obtenidas de todos los pacientes fueron idénticas entre sí, lo que preliminarmente sugiere una distribución clonal de TEN infectando la población cubana. Además, las muestras identificadas como positivas a TEN se colectaron en cada año de estudio (2012-2017), lo que sugiere un comportamiento endémico de estas cepas en Cuba, apoyado también en que el 100 % de los pacientes refirió no tener sexo con extranjeros ni haber salido al exterior; sin embargo, no se debe discutir sobre cuán plausible pudiera ser lo antes mencionado debido al número bajo de casos identificados. Estos resultados son consistentes a lo previamente descrito en África, donde se determinó la circulación de cepas TPE genéticamente estables durante 7 años (Strouhal *et al.*, 2017).

Esta investigación constituye el primer reporte de casos de bejel sugerentemente endémicos en el hemisferio occidental, demostrando una limitación evidente de su diagnóstico basado en la aplicación de pruebas serológicas, manifestaciones clínicas y epidemiología. Los resultados obtenidos impactan significativamente en la epidemiología, aspectos clínicos y modo de transmisión de esta treponematosi, al romper con dogmas preestablecidos relacionados al carácter no venéreo de esta infección, a la aparición de manifestaciones clínicas en áreas no relacionadas con los genitales y a la distribución geográfica localizada de bejel. Este hallazgo incita a una caracterización profunda de los aislados de *T. pallidum* en aquellos países de elevada incidencia de sífilis y constituye un llamado a las autoridades cubanas para la realización de investigaciones relacionadas a nivel nacional.

Referencias bibliográficas

Giacani L, Lukehart SA. The endemic treponematoses. Clin Microbiol Rev. 2014; 27(1):89-115.

- Grange PA, Mikalová L, Gaudin C, Strouhal M, Janier M, Benhaddou N, et al. *Treponema pallidum* 11qj Subtype May Correspond to a *Treponema pallidum* subsp. *endemicum* strain. *Sex Transm Dis*. 2016; 43:517-18.
- Kompanje EJ. Primary syphilitic chancres on arms, fingers and hands: more common than reported. *Int J STD AIDS*. 2013;24(6):505.
- Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 1995; 8(1):1-21.
- Marks M, Solomon AW, Mabey DC. Endemic treponemal diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108:601-07.
- Mikalová L, Strouhal M, Oppelt J, Grange PA, Janier M, Benhadou N, et al. Human *Treponema pallidum* 11q/j isolate belongs to subsp. *endemicum* but contains two loci with a sequence in TP0548 and TP0488 similar to subsp. *pertenue* and subsp. *pallidum*, respectively. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:e0005434.
- Mitjà O, Šmajš D, Bassat Q. Advances in the Diagnosis of Endemic Treponematoses: Yaws, Bejel, and Pinta. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7:e2283.
- Mulligan CJ, Norris SJ, Lukehart SA. Molecular studies in *Treponema pallidum* evolution: Toward clarity? *PLoS Negl Trop Dis*. 2008; 2:e184.
- Pětrošová H, Pospíšilová P, Strouhal M, et al. Resequencing of *Treponema pallidum* ssp. *pallidum* strains Nichols and SS14: correction of sequencing errors resulted in increased separation of syphilis treponeme subclusters. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e74319.
- Stamm LV. Pinta: Latin America's Forgotten Disease? *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 93(5): 901-3.
- Štaudová B, Strouhal M, Zbaníková M, Čejková D, Fulton LL, Chen L, et al. Whole genome sequence of the *Treponema pallidum* subsp. *endemicum* strain Bosnia A: the genome is related to yaws treponemes but contains few loci similar to syphilis treponemes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8(11):e3261.
- Streit E, Hartschuh W, Flux K. Solitary lesion on finger. Primary syphilitic lesion on finger. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(2):251-52.
- Strouhal M, Mikalová L, Havlíčková P, Tenti P, Čejková D, Rychlík I, et al. Complete genome sequences of two strains of *Treponema pallidum* subsp. *pertenue* from Ghana, Africa: Identical genome sequences in samples isolated more than 7 years apart. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):e0005894.
- Valdivielso-Ramos M, Casado I, Chavarría E, Hernanz JM. Primary chancre on the chest wall. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(7):545-46.

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA

Ángel Alberto Noda. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Correo electrónico: angelalberto@ipk.sld.cu