

Infección por parapoxvirus: *orf* y nódulo de los ordeñadores

Poxviruses infection: orf and milker's nodule

Alejandra A. Panizzardi¹, Paula Carolina Luna¹, María Eugenia Abad¹, Anabel Vargas¹, Javier Plumet², José Casas³ y Margarita Larralde⁴

RESUMEN

El *orf* y el nódulo de los ordeñadores son zoonosis producidas por parapoxvirus dermatrópicos que afectan principalmente al ganado. La infección en el ser humano constituye una enfermedad ocupacional secundaria a la manipulación de animales infectados. Se presentan los casos de tres pacientes que, secundariamente a sus actividades laborales, desarrollaron infección por parapoxvirus manifestándose clínicamente como *orf* o como nódulo de los ordeñadores.

Es importante considerar esta entidad ante lesiones en las manos con antecedentes epidemiológicos relevantes.

Palabras clave: *Orf*, nódulo de los ordeñadores, ectima contagioso, parapoxvirus.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (3): 141-144

ABSTRACT

Orf and milker's nodules infection are both zoonotic contagious diseases that mainly affect cattle. They are caused by dermatropic parapoxviruses. Human infection is an occupational disease for these who handle infected animals.

We present three cases of human parapoxvirus infection, orf and milker's nodules, seen in the hands of individuals who were

occupationally exposed. It is important to consider this entity in the differential diagnosis of hand lesions with epidemiological background.

Key words: *Orf virus, milker's nodules, contagious ecthyma, parapoxvirus.*

Dermatol. Argent. 2018, 24 (3): 141-144

¹ Médica de Planta, Servicio de Dermatología

² Médico de Clínica Médica

³ Médico Consultor de Anatomía Patológica

⁴ Jefa del Servicio de Dermatología
Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Anabel Panizzardi

E-mail: anabel_panizzardi@yahoo.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 4/10/2017

Fecha de trabajo aceptado: 16/8/2018

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Los parapoxvirus pertenecen a la familia poxvirus, virus grandes ovalados con una doble cadena de DNA. Son responsables de dos zoonosis de distribución mundial conocidas como *orf* y como nódulo de los ordeñadores. Existen distintas denominaciones para el *orf*, dermatitis pustulosa contagiosa o ectima contagioso, y está producido por el virus del ectima contagioso. El nódulo de los ordeñadores es originado por los virus paravaccinia o pseudocowpox. Ambos tienen la misma expresión clínica y hallazgos histopatológicos, pero los agentes etiológicos pueden diferenciarse mediante estudios moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la hibridación del DNA.

El *orf* suele contraerse por contacto con ovejas y cabras, mientras que el nódulo de los ordeñadores, por manipulación de vacas infectadas.

En los últimos años, se han producido brotes epidémicos de *orf* en todo el mundo; sin embargo, es probable que haya un subdiagnóstico de estas zoonosis debido a la falta de sospecha clínica y a que estas entidades no suelen verse en la práctica diaria.

Se presentan tres casos de infección por parapoxvirus humano observada en las manos de individuos expuestos por su profesión, atendidos en nuestro hospital.

SERIE DE CASOS

Caso clínico 1

Un varón de 38 años, trabajador rural, consultó por presentar múltiples pápulas eritematosas y una úlcera dolorosa cubierta por una costra en el dorso de la mano derecha (Foto 1A) luego de haber vacunado ovejas contra el ectima contagioso (*orf*). Pocos días después, le aparecieron múltiples lesiones en diana en las palmas y los miembros, constituidas con un halo eritematoso exterior y que se interpretaron clínicamente como eritema multiforme (EM). El paciente fue medicado en otro centro con cefalexina por la sospecha de piodermatitis bacteriana, sin mejoría. Se realizaron cultivos para gérmenes comunes sin rescate y dos biopsias (una de la lesión papuloulcerada y otra de las lesiones en diana). La lesión papuloulcerada mostró espongiosis superficial y algunos gránulos irregulares de queratohialina, borramiento del límite dermoepidérmico e infiltración mononuclear con áreas de angiogénesis en la dermis superior. Todos estos son hallazgos histológicos típicos del *orf*. La segunda biopsia mostró un esbozo de desprendimiento epidérmico y queratinocitos necróticos aislados (Foto 1B). Se interpretó el cuadro como *orf* asociado a lesiones en diana de EM. La dermatosis involucionó espontáneamente.

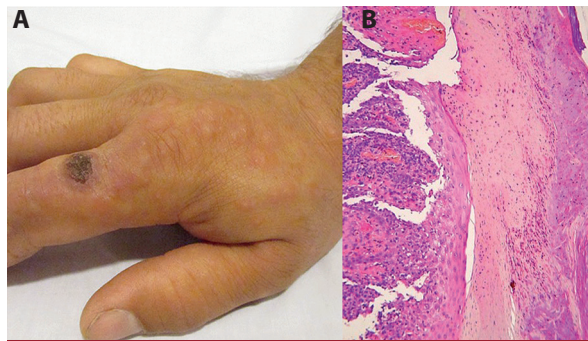


FOTO 1: Paciente 1. **A)** Lesión costrosa de *orf* en el dedo índice y lesiones eritematosas en diana como eritema multiforme en los dedos y el dorso de la mano. **B)** Epidermis con esbozo de desprendimiento y queratinocitos necróticos aislados (HyE, 40X).

Caso clínico 2

Una mujer de 24 años, de profesión veterinaria, consultó por la presencia de múltiples pápulas y pústulas en el dorso de la mano derecha. Las lesiones eran edematosas y dolorosas. Dos de ellas, umbilicadas, alcanzaron 1 cm de diámetro y tenían un anillo central blanquecino (Foto 2A). El estudio histopatológico mostró, en la epidermis, vacuolización de las células espinosas y presencia de gránulos de queratohialina, compatibles con una infección por parapoxvirus. Se decidió una conducta expectante y las lesiones se resolvieron de manera espontánea al mes (Foto 2B).

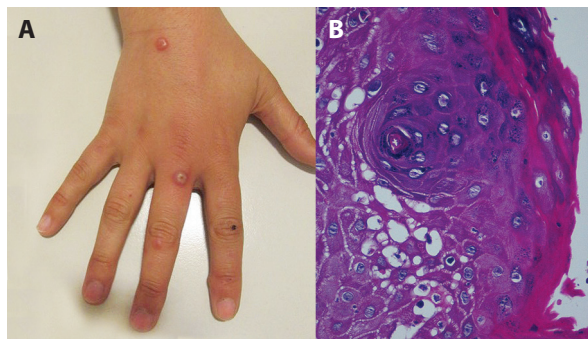


FOTO 2: Paciente 2. **A)** Lesiones de *orf* en distintos estadios evolutivos. Algunas lesiones eritematopapulosas (articulación interfalángica proximal del tercer dedo de la mano), otras en blanco de tiro (dorso de la mano), una en fase regenerativa con un punto negro central (articulación metacarpofalángica del tercer dedo) y otra en el dedo índice en etapa de regresión (costra). **B)** Epidermis: vacuolización de células espinosas y abundantes gránulos irregulares de queratohialina compatibles con una infección por parapoxvirus (HyE, 100X).

Caso clínico 3

Un varón de 38 años consultó por la aparición, en la mano, de una lesión nodular de aspecto en blanco de tiro, con un centro eritematoso costroso asociado a un halo blanco rodeado por un segundo anillo eritematoso (Foto 3). El paciente refería haber sido mordido por un ternero el mes anterior a la aparición de la dermatosis.

El estudio histopatológico objetivó una epidermis con acantosis irregular, paraqueratosis y tumefacción de las células epiteliales superficiales y, en la dermis superficial, moderada infiltración linfocitocitaria, con algunos plasmocitos, hallazgos compatibles con una infección por parapoxvirus, interpretándose como nódulo de los ordeñadores. Las lesiones se resolvieron de forma espontánea, sin cicatriz residual, en el transcurso de las 3 semanas posteriores a la presentación clínica.



FOTO 3: Paciente 3. Lesión en blanco de tiro, con un centro eritematoso, costroso, y un halo blanco rodeado por un segundo anillo eritematoso.

DISCUSIÓN

El nódulo de los ordeñadores se describió por primera vez en 1799, mientras que la primera comunicación de un caso con la denominación *orf* la realizaron Newson y Cross en 1934. Estas zoonosis se caracterizan por pápulas, nódulos y lesiones cutáneas ulcerosas que se desarrollan típicamente después del contacto con animales infectados, fómites contaminados o, incluso, con el material inoculado durante la vacunación de los animales. No se reconoce en la literatura médica la transmisión de un ser humano a otro, excepto de manera experimental^{1,2}.

Los animales infectados por *orf* suelen presentar lesiones en el hocico, las fosas nasales y la mucosa bucal, con eritema, vesículas y pústulas que evolucionan con la formación de costras. En el nódulo de los ordeñadores, la ubre y el hocico son las áreas más afectadas.

En los seres humanos, en ambas zoonosis, el período de incubación es desde unos días hasta 2 semanas. Las lesiones se caracterizan por pápulas y pústulas dolorosas en las manos y los dedos. Con menor frecuencia, pueden comprometerse otras áreas, como la cara³. Las lesiones se resuelven de manera espontánea. Las zonas afectadas se limitan al área relacionada con el sitio de inoculación. Se reconocen seis estadios que incluyen: eritema maculopapular; lesión con configuración en blanco de tiro (pápulo-vesiculosa, con un centro rojo, un halo blanquecino y un segundo anillo eritematoso); nódulo ulceroso o agudo (nódulo edematoso agudo con ulceración central); regenerativo (nódulo costroso); papilomatoso, y regresivo^{4,9}.

El paciente del primer caso con diagnóstico de *orf* presentó, además, lesiones en diana, interpretadas clínicamente como EM, una asociación descrita en la literatura^{5,8,10-12}. Es difícil explicar el mecanismo que desencadena el eritema multiforme en el *orf*, teniendo en cuenta que esta virosis produce interleuquinas virales y proteínas ligadoras de quimioquinas capaces de inhibir la respuesta de los macrófagos, INF-gamma y TNF-alfa, que son los mediadores clásicos del EM. Sin embargo, en los últimos años se han publicado numerosos casos de pacientes con un eritema multiforme desencadenado por medicamentos anti-TNF, lo que deja en evidencia que hay otros mediadores implicados y una compleja fisiopatogenia por dilucidar^{5,12}.

Esta virosis puede simular otras dermatosis potencialmente graves, como tularemia, ántrax y erisipela.

La histopatología varía de acuerdo con el estadio clínico. Las características más destacadas son, en la epidermis, paraqueratosis, acantosis irregular, hiperqueratosis, degeneración balonizante, vacuolización citoplasmática y nuclear e inclusiones virales; en la dermis, aumento de la vascularización con un denso infiltrado linfocitocitario, neutrofílico y eosinofílico^{5,13}.

Si bien la PCR de material de biopsias, líquido de las vesículas o costras puede diferenciar entre el *orf* y el nódulo de los ordeñadores, este procedimiento no se efectúa de manera sistemática^{5,14}.

En la Argentina no se realiza PCR para parapoxvirus. En el Instituto Malbrán se utiliza la microscopia electrónica (un método más rápido y sencillo que la PCR), cuya coloración es negativa. La determinación a nivel de especie no es clínicamente importante; de ahí su no utilización.

No hay una terapia antiviral específica. Los antibióticos orales deben indicarse solo ante una sobreinfección bacteriana. Se ha comunicado el efecto beneficioso del tratamiento tópico con cidofovir al 3% y con imiquimod. La crioterapia, la extirpación quirúrgica y el tratamiento tópico con idoxuridina al 40% se utilizaron en el tratamiento del *orf*⁵⁻¹⁹.

Dado que no se cuenta, hasta ahora, con una vacuna efectiva para los seres humanos⁵, se recomiendan los métodos de barrera (guantes) y la higiene adecuada de las manos al manipular animales, vacunas o elementos contaminados como la estrategia más importante de prevención.

CONCLUSIONES

Las infecciones por parapoxvirus pueden manifestarse como *orf* o como nódulo de los ordeñadores. Un alto grado de sospecha y un adecuado interrogatorio nos ayudarán a arribar al diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barraviera S. Diseases caused by poxvirus—orf and Milker's nodules. A review. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2005;11:102-108.
2. Steinhart B. Orf in humans: dramatic but benign. *CJEM* 2005;7:417-419.
3. Bodnar M, Miller O, Tyler W. Facial orf. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:815-817.
4. Werchniak AE, Herfort OP, Farrell TJ, Connolly KS, et al. Milker's nodule in a healthy young woman. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:910-911.
5. Bergqvist C, Kurban M, Abbas O. Orf virus infection. *Rev Med Virol* 2017; 27:1-9.
6. Li W, Ning Z, Hao W, Song D, et al. Isolation and phylogenetic analysis of orf virus from the sheep herd outbreak in northeast China. *BMC Vet Res* 2012; 8:229.
7. Uluğ M, Ürer MS, Bilgili ME, et al. A viral infection of the hands: orf. *J Microbiol Infect Dis* 2013;3:41-44.
8. Uzel M, Sasmsz S, Bakaris S, Cetinus E, et al. A viral infection of the hand commonly seen after the feast of sacrifice: human orf (orf of the hand). *Epidemiol Infect* 2005;133:653-657.
9. Zhang K, Shang Y, Jin Y, Wang G, et al. Diagnosis and phylogenetic analysis of Orf virus from goats in China: a case report. *Virol J* 2010;7:78.
10. Ferrando MF, Léauté-Labreze C, Fleury H, Taïeb A. Orf and erythema multiforme in a child. *Pediatr Dermatol* 1997;14:154-155.
11. Mourtada I, Le Tourneur M, Chevrant-Breton J, Le Gall F. Human orf and erythema multiforme. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:397-399.
12. Baillis B, Maize J. Treatment of recurrent erythema multiforme with adalimumab as monotherapy. *JAAD Case Rep* 2017;3:95-97.
13. Requena L, Requena C. Histopathology of the more common viral skin infections. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:201-216.
14. Li Y, Meyer H, Zhao H, Damon IK. G+C content based universal PCR assays for poxviruses detection: "Pan_Pox". *J Clin Microbiol* 2010;48:268-276.
15. Geerincx K, Lukito G, Snoeck R, De Vos R, et al. A case of human orf in an immunocompromised patient treated successfully with cidofovir cream. *J Med Virol* 2001;64:543-549.
16. Erbagci Z, Erbagci I, Almila Tuncel A. Rapid improvement of human orf (ecthyma contagiosum) with topical imiquimod cream: report of four complicated cases. *J Dermatolog Treat* 2005;16:353-356.
17. Lederman ER, Green GM, DeGroot HE, Dahl P, et al. Progressive ORF virus infection in a patient with lymphoma: successful treatment using imiquimod. *Clin Infect Dis* 2007;44: e100-3.
18. Ara M, Zaballos P, Sánchez M, Querol I, et al. Giant and recurrent orf virus infection in a renal transplant recipient treated with imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2008;58: S39-40.
19. Degraeve C, De Coninck A, Senneseael J, Roseeuw D. Recurrent contagious ecthyma (orf) in an immunocompromised host successfully treated with cryotherapy. *Dermatology* 1999;198:162-163.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

★ Actualización bibliográfica. TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA AREATA CON SIMVASTATINA Y EZETIMIBA

María Belén Mariucci Vazquez

Unidad de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La alopecia *areata* (AA) es un trastorno frecuente, multifactorial, de etiología aún desconocida, caracterizada por alopecia no cicatrizal, mediada por linfocitos T, de evolución variable e impredecible. Se produce por la pérdida del inmunoprivilegio del folículo piloso, lo que desencadena la acumulación de células NK (*natural killer*) y CD8⁺ y el consecuente daño folicular.

En 2007, se describió por primera vez la mejoría de la AA con el uso combinado de simvastatina y ezetimiba. Las estatinas son inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa y, además de su efecto hipolipemiante, presentan un efecto inmunomodulador.

Disminuyen la expresión de moléculas de adhesión endotelial y linfocitaria (ICAM1, LFA-1, MAC-1), lo que impide la activación de los linfocitos por las células presentadoras de antígenos (CPA) y la consecuente migración a las áreas inflamadas; bloquean la producción de citoquinas proinflamatorias (IFN-gamma y TNF-alfa) por los macrófagos e inhiben la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II (MHC-II). La ezetimiba inhibe la absorción intestinal de colesterol (bloquea la proteína transportadora NPC1L1 de las microvellosidades intestinales) y produciría una sinergia antiinflamatoria cuando se asocia a la simvastatina.

La evidencia es limitada, ya que los estudios experimentales que evaluaron el tratamiento de AA con simvastatina y ezetimiba en casos refractarios a la terapéutica convencional arrojaron resultados variables. Podría utilizarse en los pacientes con enfermedad de reciente diagnóstico y de poca extensión. Asimismo, es de utilidad para evitar las recaídas. Este tratamiento no es adecuado para los pacientes con enfermedad de larga data, ya que en estas alopecias la activación inmunitaria es menor, por lo que la inmunomodulación que producen la simvastatina y la ezetimiba no sería eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- Cervantes J, Jimenez JJ, Del Canto GM, Tosti A. Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2018;19:S25-S31.
- Choi JW, Suh DW, Lew BL, Sim WY. Simvastatin/Ezetimibe Therapy for Recalcitrant Alopecia Areata: An Open Prospective Study of 14 Patients. *Ann Dermatol* 2017; 29:755-760.
- Freitas Gouveia M, Trüeb RM. Unsuccessful treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe: Experience in 12 patients. *Skin Appendage Disord* 2017;3:156-160.
- Lattouf C, Jimenez JJ, Tosti A, Miteva M, et al. Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 359-361.
- Loi C, Starace M, Piraccini BM. Alopecia areata (AA) and treatment with simvastatin/ezetimibe: Experience of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:e99-e100.