

Herpes simplex en pacientes inmunocomprometidos por VIH y terapia esteroidea en dermatosis ampollares

Herpes simplex on HIV and on bullous dermatosis-steroid therapy immunosuppressed patients

Alcira Bermejo,* Ana Inés Uranga,** Gisela D'Atri,*** Lucía Deane,** Liliana Olivares,**** Graciela Pizzariello,***** Olga Forero,* Mauro Coringrato,* Esteban Maronna*****

RESUMEN

El virus del herpes simplex (VHS) tiene una marcada prevalencia y permanece latente de por vida en los individuos infectados. En pacientes inmunocomprometidos puede manifestarse de manera poco habitual y con mayor índice de recurrencias.

Se comunican las observaciones clínicas de pacientes inmunocomprometidos, ya sea por VIH o por la utilización de terapias supresoras para el tratamiento de enfermedades ampollares autoinmunes, que se asocian con VHS. Dentro de este entorno fueron seleccionados dos pacientes VIH (+) con VHS que presentaron dificultad diagnóstica dada la clínica no clásica y cuatro pacientes con diferentes variedades de pénfigo exacerbados por el VHS (*Dermatol. Argent.* 2011; 17(1):52-56).

Palabras clave:

herpes simplex y VIH, pénfigo y herpes simplex.

ABSTRACT

The herpes simplex virus has a remarkable prevalence, remaining dormant for life on infected people. On immunosuppressed patients it can manifest itself in unusual ways, with a greater rate of recurrence. The purpose of this study is to convey the clinical observations performed on immunosuppressed patients, either HIV (+) or patients with bullous diseases treated with immunosuppressive therapy that have intercurrent HSV. Within this environment we selected two VIH (+) patients with HSV, that presented diagnostic difficulties because of its atypical clinical presentation, and four patients with different clinical types of pemphigus, immunosuppressed, with their underlying disease presenting flares by the HSV (*Dermatol. Argent.* 2011; 17(1):52-56).

Keywords:

herpes simplex virus and VIH, pemphigus and herpes simplex virus.

Fecha de recepción: 19/6/2010 | Fecha de aprobación: 17/8/2010

* Médico de planta

** Médicos de la Carrera de Médicos Especialistas en Dermatología UBA

*** Ex jefa de residentes

**** Jefa de Unidad

***** Jefa de la División Medicina

***** Dermatólogo de planta

Unidad de Dermatología del Hospital F. J. Muñiz, Uspallata 2272, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Dra Alcira Bermejo, Emilio Mitre 426, Villa Sarmiento (1706), Bs As., Argentina, alcirabermejo@gmail.com

Introducción

El virus del herpes simplex (VHS) tiene una marcada prevalencia. En los Estados Unidos es del 90% en adultos mayores de 50 años para VHS-1 y del 22% para el VHS-2 en mayores de 12 años.¹ En este último caso hay variaciones según se trate de países en vías de desarrollo, y llega al 50% en países del África subsahariana y el Caribe.² Este virus produce infecciones mucocutáneas y una vez que infecta al individuo, permanece latente en el organismo de por vida. La inmunidad del huésped contra el VHS influye en el riesgo de adquirir la infección, la forma de presentación, gravedad de la enfermedad y la frecuencia de recidivas.

Se comunican las observaciones clínicas y los exámenes complementarios, singulares, en pacientes inmunocomprometidos por VIH y en aquellos que reciben terapias supresoras para el tratamiento de enfermedades ampollares autoinmunes, que se asocian con VHS. Fueron seleccionados seis pacientes en el período 2005-2007, dos inmunocomprometidos por VIH y VHS, con $CD_4 < a 250 \text{ cel/cm}^3$ y 4 por corticoides y fármacos inmunosupresores para el tratamiento de distintas modalidades de pénfigo.

Caso 1

Mujer de 33 años, sin antecedentes patológicos de importancia conocidos que consulta por una lesión de aspecto verrugoso en mano derecha, de 6 meses de evolución, sin respuesta a múltiples esquemas antibióticos (foto 1). Al examen físico presentaba en superficie dorsal de mano derecha y región tenar, una placa eritematosa, cubierta por escamocostras pardoamarillentas. Con la observación detallada se destacaba un borde festoneado que circundaba la placa.

Exámenes complementarios: serología VIH: (+), carga viral VIH: 32.672 copias/ml, recuento CD_4 231 cel/mm^3 . Biopsia de piel, inespecífica. Cultivos de biopsia para BAAR, bacterias y hongos (-). PPD (-).

Se inicia tratamiento empírico con aciclovir 2gr/día EV por 10 días, con resolución progresiva de las lesiones, las cuales dejaron una mácula hipopigmentada residual post-inflamatoria. Cabe destacar que la carga viral de VIH disminuyó al finalizar el tratamiento.

Caso 2

Varón de 38 años VIH (+) que consulta por úlcera perianal de 2 meses de evolución. Al examen físico se observaba una úlcera redondeada de borde socavado, de 3 cm de diámetro y fondo sanioso que ocasionaba intenso dolor.

Exámenes complementarios: carga viral VIH: 65.391 copias/ml, recuento CD_4 : 150 cel/mm^3 . Citodiagnóstico de Tzanck: incaracterístico. Biopsia de piel: inespecífica. Cultivo biopsia de piel para BAAR, bacterias y hongos (-). PPD (-). Inmunofluorescencia para VHS: (+)



Foto 1: Lesión verrugosa en mano pretratamiento aciclovir.



Foto 2: Exacerbación de pénfigo vulgar.



Foto 3: Erosiones a modo de gemación que se unen a las ampollas.

Tratamiento: aciclovir 2gr/día EV por 10 días, con reepitelización completa de la úlcera. El tratamiento del cuadro produjo una disminución posterior de la carga viral de VIH de 20.523 copias/ml al mes de finalizado.

Caso 3

Varón de 33 años con pénfigo vulgar de reciente diagnóstico, en tratamiento con dexametasona 16 mg/día, más azatioprina 150 mg/día con buena respuesta inicial y posterior recaída. Al día 48 de tratamiento al examen físico presentaba múltiples erosiones eritematosas, rezumantes, cubiertas por costras amarillentas y hemáticas entre las ampollas propias del pénfigo. En la periferia de algunas ampollas se observaban discretas y pequeñas erosiones que se agrupaban rodeando las ampollas a modo de gemación (fotos 2 y 3).

Exámenes complementarios: citodiagnóstico de Tzanck: células acantolíticas. Inmunofluorescencia VHS: (+)

Tratamiento: aciclovir 2gr/día EV por 10 días, y sin necesidad de aumentar los esteroides el paciente evolucionó favorablemente con reepitelización completa de las lesiones.

Caso 4

Varón de 40 años con pénfigo vegetante de Neumann diagnosticado 10 años antes, en tratamiento por reagudización con dexametasona 12 mg/día, azatioprina 100 mg/día y aciclovir profiláctico 800 mg/día por herpes diseminado recurrente, que por su cuenta suprime el antiviral diario. A los 15 días de la suspensión comienza con lesiones vegetantes ubicadas en grandes pliegues axilares e inguinales, en tronco y extremidades múltiples ampollas flácidas y erosiones rezumantes que alternaban con una profusión de vesículas de contenido purulento de distribución generalizada pero agrupadas en ramillete, incluyendo al área genital.

Exámenes complementarios: citodiagnóstico de Tzanck: inespecífico. Biopsia de piel: sin acción citopática viral.

Aún en ausencia de exámenes complementarios característicos, por las manifestaciones clínicas sugestivas de herpes diseminado se inicia aciclovir 2 g/día EV por 10 días. El paciente mostró una excelente evolución de ambas patologías, sin necesidad de modificar la dosis del corticoide.

Caso 5

Mujer de 85 años con pénfigo herpetiforme de reciente diagnóstico, en quien se indica tratamiento con dexametasona 16 mg/día y azatioprina 150 mg/día con buena respuesta inicial, pero a los 50 días se presenta con múltiples vesículas agrupadas que alternan con erosiones cubiertas por costras melicéricas que asientan sobre una base eritematosa en semimucosa labial con extensión a piel vecina (foto 4); y múltiples vesículas agrupadas de contenido purulento, sobre una base eritematosa en región genital, compatibles con herpes labial y genital, respectivamente. Concomitantemente sufre una exacerbación del pénfigo con reaparición a nivel de tronco y extremidades de pequeñas ampollas de contenido seroso que asientan sobre una base eritematoedematosa.

Exámenes complementarios: citodiagnóstico de Tzanck de región genital: sincitios virales. Citodiagnóstico de Tzanck de rodilla: células acantolíticas. Se indica tratamiento con aciclovir 2gr/día EV por 10 días, y sin necesidad de aumentar los esteroides la paciente evoluciona con franca mejoría de ambas dermatosis.

Caso 6

Varón de 58 años con pénfigo foliáceo de 5 meses de evolución, en tratamiento con dexametasona 16 mg/día más azatioprina 100 mg/día con parcial respuesta inicial y posterior recaída. Al examen físico presentaba múltiples escamo-costras que alternaban con aisladas erosiones rezumantes, generalizadas, y se destacaba a nivel de la comisura labial aisladas vesículas y múltiples erosiones pequeñas y redondeadas cubiertas por costras melicéricas.

Exámenes complementarios: citodiagnóstico de Tzanck: inespecífico. Inmunofluorescencia VHS: (+).

Tratamiento: aciclovir 2 gr/día EV por 10 días, y sin necesidad de modificar la dosis del corticoide el paciente evolucionó con mejoría de su dermatosis.

En ninguno de los casos hubo efectos adversos por aciclovir.

Comentarios

Es conocido desde hace tiempo que existe un sinergismo entre el VHS y VIH^{2-5,7-8}. El VIH acrecienta en gran medida la susceptibilidad al VHS⁷. Los complejos cambios que conllevan a la inmunodepresión a partir del VIH tales como la reducción del número de linfocitos T CD₄, entre otras, favorecen la replicación del VHS¹². Esto se traduce en un aumento del número de recidivas, la duración de las mismas y la posibilidad de diseminación.^{2,7-8} Aunque parece que la inmunidad mediada por células T es esencial para mantener bajo control al VHS, la infiltración y persistencia de estas mismas células, así como de otras células inflamatorias en el sitio de inflamación, brinda, de hecho, el medio ideal para sobreinfectar a los linfocitos T CD₄ y mejora así la replicación del VIH. Las células T CD₄ que infiltran el sitio de lesión por VHS tienen una alta expresión de CCR5 en la proximidad de células dendríticas que expresan CD123, receptor capaz de transferir el virus del VIH a las células T CD₄. Esto podría representar una mejora en la replicación local de VIH y un riesgo para la diseminación sistémica del mismo, lo que tal vez depende de la extensión y duración de la inflamación local provocada por la inmunidad del paciente.¹² El virus del sida, además, es capaz de modificar la forma de presentación, dando lugar a la aparición de modalidades clínicas poco clásicas.^{2,7,8,12} Ejemplifican esta última característica el 1º caso de la paciente con la lesión verrugosa en mano como primera manifestación de VIH, y el 2º caso de la úlcera perianal crónica persistente. La vinculación entre estas virosis es aún más compleja, ya que cada nuevo brote de herpes simplex, facilitado por el VIH, incrementa la carga viral de este último. Existe un curso paralelo entre recidiva herpética y la carga viral del VIH, la cual aumenta con cada reactivación.^{2,3,8,12} Se corroboran estos cambios en dos casos, y se destaca además, que ambos tenían un recuento de CD₄ inferior a 250 cel/mm³, lo cual es característico. Un pequeño estudio de observación comunica que la terapia supresora con aciclovir reduce la carga viral plasmática de VIH en hombres coinfectados con VHS/VIH^{4,8}. Un metaanálisis de 8 ensayos aleatorios realizados antes de la amplia disponibilidad de la terapia antirretroviral encontró que altas dosis de aciclovir redujeron el riesgo de muerte entre las personas infectadas con VIH, lo que puede atribuirse en parte a las reducciones en plasma de la carga viral de VIH como resultado de la supresión del virus herpes simplex.⁵



Foto 4: Herpes labial.

Respecto de los pacientes con pénfigo tratados con corticoides e inmunosupresores, todos los casos de esta serie presentaron exacerbaciones vinculadas con la presencia de VHS. Según algunos autores, el propio proceso de acantolisis podría favorecer la infección por herpes y ésta puede sobrevenir en ausencia de corticoides y es favorecida por el proceso acantolítico.⁶ Creemos que la inmunodepresión condiciona reactivaciones herpéticas, y éstas, las exacerbaciones de la patología ampollar. Esto explicaría que la sola introducción del aciclovir, sin la necesidad de aumentar la dosis de esteroides, produzca una notable mejoría de los brotes de pénfigo. Hay casos que presentan formas clínicas de herpes poco evidentes, como el caso 3 del pénfigo vulgar con lesiones discretas (pequeñas y aisladas erosiones periampolla), pero con inmunofluorescencia (+) para dicho virus; y por el contrario, otras formas muestran una semiología más clara, pero desorientan los exámenes complementarios. Tal es el caso 4 del pénfigo vegetante, que presentaba las clásicas vesículas agrupadas en ramillete y exámenes incaracterísticos. La exacerbación *per se* de la patología ampollar debe alertar acerca de la posibilidad de la asociación con el VHS. Sólo el alto grado de sospecha permite el diagnóstico en pacientes con exacerbaciones y clínicas poco llamativas (caso 3). Existen incluso estudios que demuestran la presencia de VHS directamente en las ampollas flácidas de pénfigo, en ausencia de las vesículas típicas⁶. Los exámenes complementarios tienen sus limitaciones y su negatividad no descarta la presencia del VHS. Esto explica que en el caso 4, por la sospecha clínica, se optó por el tratamiento empírico con aciclovir. De ahí la importancia del alto grado de sospecha de la presencia de VHS como probable responsable de las exacerbaciones del pénfigo en cualquiera de sus formas clínicas;^{6,9-11} en caso contrario existe el riesgo

de tomar conductas terapéuticas inadecuadas, tales como aumentar la dosis de corticoides e inmunosupresores, cambiar a otros inmunosupresores, y aún a terapias biológicas, que condicionarían una mayor inmunosupresión con riesgo de diseminación del VHS, aumento de los efectos adversos (aplastamiento vertebral, cataratas, síndrome de Cushing, riesgo de infecciones, alteraciones en la fertilidad, entre muchos otros) que aumentan la morbimortalidad de los pacientes, sin mencionar los costos.

Finalmente, la marcada prevalencia de esta virosis en nuestro medio, así como la alta tasa de recurrencias frente a inmunocompromiso, podrían justificar la realización sistemática de serología para VHS en los pacientes que van a recibir terapia inmunosupresora antes del inicio de la misma, y si fuera positiva, el tratamiento antiviral supresivo con 800 mg/día de aciclovir durante el tiempo que dure la inmunodepresión podría prevenir el riesgo de interurrencia por VHS y sus complicaciones. Esta hipótesis debería corroborarse con ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

Bibliografía

1. Marques A., Straus S. *Herpes simple*. Freedberg I., Eisen A., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L., Katz S., *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2005, 2327-2339.
2. Consenso de Papilomavirus Humano (HPV) y Herpes simplex (HSV), Sociedad Argentina de Dermatología, 30 de septiembre 2004 (en línea) www.sad.org.ar/docs/hpvhsv.pdf
3. Reynolds S., Quinn T. Developments in STD/HIV Interactions: The Interwining Epidemics of HIV and HSV-2, *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, 2005, 19:415-425.
4. Schacker T., Zeh J., Hu H., Shaughnessy M. *et ál.* Changes in plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA associated with Herpes simplex virus reactivation and suppression. *J. Infect. Dis.*, 2002, 186:1718-1725.
5. Ioannidis J., Collier A., Cooper D., Corey L. *et ál.* Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with human immunodeficiency virus infection: a meta-analysis of randomized individual patient data, *J. Infect. Dis.*, 1998, 178:349-359.
6. Zouhair K., El Ouazzani T., Azzouzi S., Sqalli S., *et ál.* Surinfection herpétique du pemphigus: six cas, *Ann Dermatol Venerol*, 1999, 126:699-702. PLoS ONE | www.plosone.org, April 2010, Vol. 5, e9973.
7. Bermejo A. Herpes simplex cutáneo-mucoso y virus de inmunodeficiencia humana (HIV), *Dermatol. Argent.*, 1996, 2:56-58.
8. Aumakhan B., Gaydos C., Quinn T., Beyrer C. *et ál.* Clinical Reactivations of Herpes Simplex Virus Type 2. Infection and Human Immunodeficiency Virus Disease Progression Markers (en línea), PLoS ONE www.plosone.org, April 2010, Vol. 5, Issue 4, e9973.
9. Marzano A.V., Tourlaki A., Merlo V., Spinelli D. *et ál.* Herpes simplex virus infection and pemphigus, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2009, 22:781-786.
10. Caldarola G., Kneisel A., Hertl M., Feliciani C. Herpes simplex virus infection in pemphigus vulgaris: clinical and immunological considerations, *Eur. J. Dermatol.*, 2008, 18:440-443.
11. Nikkels A.F., Delvenne P., Herfs M., Pierard G.E. Occult herpes simplex virus colonization of bullous dermatitides, *Am. J. Clin. Dermatol.* 2008. 9:163-168.
12. Nagot N., Ouedraogo A., Konate I., Weiss H.A. *et ál.* Roles of clinical and subclinical reactivated herpes simplex virus type 2 infection and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-induced immunosuppression on genital and plasma HIV-1 levels, *J. Infect. Dis.*, 2008, 198:241-249.

* PERLAS DERMATOLÓGICAS

Tratamiento antiprurítico con antagonista del receptor mu-opioide sistémico: una revisión.

Phan N.Q., Bernhard J.D., Luger T.A., Ständer S. J., *Am. Acad. Dermatol.*, 2010, 63:680-688.

En esta revisión se presenta una vista general de esas publicaciones y se evalúa la evidencia para la acción antiprurítica de las drogas naloxone, nalmefene y naltrexona, que son habitualmente usadas para el tratamiento de prurigo nodular, micosis fungoide, prurito posquemadura, acuagénico, inducido por almidón hidroxietil y pruritos de origen desconocido.

Deficiencia de hierro en pérdida de cabello tipo femenino, efluvio telógeno crónico y grupos de control.

Olsen E.A., Reed K.B., Cacchio P.B., Caudill L. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010, 63:991-999, Epub 2010, Oct. 13.

En conclusión, el efecto de la corrección de deficiencia de hierro (DH) en la pérdida de cabello es desconocido. La DH es común en mujeres pero no está aumentada en pacientes con caída de cabello modelo femenino y efluvio telógeno crónico comparado con sujetos control.

Factores de riesgo del penfigoide ampollar en el anciano: un estudio prospectivo caso-control.

Bastuji-Garin S., Joly P., Lemordant P., Sparsa A. *et ál.*, *Invest. Dermatol.*, 2010, Epub 2010, Oct. 14.

Los factores de riesgo para penfigoide ampollar incluyen las alteraciones neurológicas, sobre todo demencia y enfermedad de Parkinson, alteraciones psiquiátricas como enfermedad unipolar o bipolar, postración y el uso crónico de varias drogas (espironolactona, fenotiazinas, etc.)

» 1

» 2

» 3

L.J.